

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКО

*онкология, гематология
и радиология №1*

ТЕРАПИЯ

6
2013

Обзор

Новое в таргетной терапии
HER2-позитивного рака молочной железы

Клиническая эффективность

Неoadъювантная эндокринотерапия рака
молочной железы

Аналоги соматостатина в лечении больных
кастрационно-рефрактерным раком
предстательной железы

Место цетуксимаба в схемах терапии
плоскоклеточного рака головы и шеи

Медицинский форум

Современный взгляд на проблему
гепатотоксичности при химиотерапии

Лечение нарушений обмена железа
в онкологической практике



HER2-положительный рак молочной железы?

ГЕРЦЕПТИН.

Показания

Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);
- в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых) у женщин в постменопаузе.

Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неоадъювантной или адъювантной) и лучевой терапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после адъювантной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом;
- в комбинации с адъювантной химиотерапией, состоящей из доцетаксела и карбоплатина;
- в комбинации с неоадъювантной химиотерапией и последующей адъювантной монотерапией препаратом Герцептин®, при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре.

Распространенная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в комбинации с капецитабином или внутривенным введением фторурацила и препаратом платины в случае отсутствия предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатической болезни.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к трастузумабу или любому другому компоненту препарата, в т.ч. к бензиловому спирту, содержащемуся в качестве консерванта в бактериостатической воде для инъекций, прилагающейся к каждому многодозовому флакону 440 мг.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены).

Тяжелая одышка в покое, вызванная метастазами в легкие, или требующая поддерживающей терапии кислородом.

С осторожностью применять при:

Ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сопутствующих заболеваниям легких или метастазах в легкие, предшествующей терапии кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклинами/ циклофосфамидом.

Побочное действие

Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Герцептин®, возникли у ≥10% пациентов: со стороны крови и лимфатической системы: фебрильная нейтропения; со стороны нервной системы: тремор, головокружение, головные боли; нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит, повышенное слезоотделение; нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение и повышение артериального давления, нарушение сердечного ритма, сердцебиение, трепетание (предсердий или желудочков), снижение фракции выброса левого желудочка, «приливы»; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: хрипы, одышка, кашель, носовое кровотечение, ринорея; со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, рвота, тошнота, отек губ, боли в животе; со стороны кожи и подкожных тканей: эритема, сыпь, отек лица; со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: артралгия, мышечная скованность, миалгия; общие расстройства и нарушения в месте введения: астения, боли в груди, озноб, слабость, гриппоподобный синдром, инфузионные реакции, боли, лихорадка.

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению РУ ПН®015932/01, ПН®012038/01.



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



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

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

Научный редактор
проф. В.А. ГОРБУНОВА

Редакционный совет:
М.Е. АБРАМОВ, Б.Я. АЛЕКСЕЕВ,
Е.В. АРТАМОНОВА, И.С. БАЗИН,
А.С. БАРЧУК, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, И.В. ВЫСОЦКАЯ,
А.М. ГАРИН, А.К. ГОЛЕНКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, Н.И. РОЖКОВА,
В.Б. МАТВЕЕВ, Г.Л. МЕНТКЕВИЧ,
И.В. ПОДДУБНАЯ, В.В. ПТУШКИН,
В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Н. ТУРКИНА,
С.А. ТЮЛЯНДИН

Редакция журнала:
Шеф-редактор О. ПАРПАРА
Корректор Л. САМОЙЛОВА
Набор Е. ВИНОГРАДОВА
Дизайнер Т. АФОНЬКИН
Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО
Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

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

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство Юлис»
Тираж: 10 тыс. экз.

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ: «В марте 2013 г. будут приняты новые
международные стандарты лечения рака молочной железы» 4

Рак молочной железы

Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА, В.В. СЕМИГЛАЗОВ, Л.В. ФИЛАТОВА,
И.В. НИКИТИНА, П.В. КРИВОРОТЬКО, В.В. КЛИМЕНКО,
М.А. ОСИПОВ, М.Л. ГЕРШАНОВИЧ
Новое в таргетной терапии HER2-позитивного рака молочной железы 6

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА, А.А. БОЖОК,
А.Г. МАНИХАС, А.Г. ВАСИЛЬЕВ, В.В. СЕМИГЛАЗОВ,
И.В. НИКИТИНА, К.С. НИКОЛАЕВ
Неoadъювантная таргетная терапия рака молочной железы 12

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, В.В. СЕМИГЛАЗОВ, Г.А. ДАШЯН,
В.Г. ИВАНОВ, А.Е. КЛЕТСЕЛЬ, Е.К. ЖИЛЬЦОВА,
Р.В. ДОНСКИХ, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА, Д.Е. МАЦКО,
Ж.В. БРЯНЦЕВА, И.В. НИКИТИНА, Д.Е. ЩЕДРИН, Л.М. БЕРШТЕЙН
Предоперационная (неoadъювантная)
эндокринотерапия рака молочной железы 18

П.В. КРИВОРОТЬКО, С.Н. НОВИКОВ, С.В. КАНАЕВ,
В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, П.И. КРЫЖЕВИЦКИЙ, О.В. ЗОТОВА,
Л.А. ЖУКОВА, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА, Ж.В. БРЯНЦЕВА
К вопросу об интерпретации результатов скинтиграфии с ^{99m}Tc-Технетрилом
у больных РМЖ 24

Рак предстательной железы

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, К.М. НЮШКО, А.А. КРАШЕНИННИКОВ
Роль аналогов соматостатина в лечении больных
кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы 32

Рак головы и шеи

И.С. РОМАНОВ
Эрбитукс – инструмент повышения эффективности комплексного лечения
плоскоклеточного рака головы и шеи 38

Медицинский форум

XVI Российский онкологический конгресс
Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»
Актуальные и дискуссионные вопросы лекарственной гепатотоксичности
в онкологии 46

Сателлитный симпозиум компании Nусomed в составе Takeda
Внутривенное железо в онкологии: эволюция терапии 54

Scientific Editor

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

Editorial Council

M.Ye. ABRAMOV,
B.Ya. ALEXEYEV,
Ye.V. ARTAMONOVA,
I.S. BAZIN,
A.S. BARCHUK,
N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV,
I.V. VYSOTSKAYA,
A.M. GARIN,
A.K. GOLENKOV,
S.L. GUTOROV,
N.I. ROZHKOVA,
V.B. MATVEYEV,
G.L. MENTKEVICH,
I.V. PODDUBNAYA,
V.V. PTUSHKIN,
V.F. SEMIGLAZOV,
A.N. TURKINA,
S.A. TYULYANDIN

© Medforum Publishing House

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,
127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN,
sinmed1@mail.ru

Advertising manager

M. YERYOMINA,
medin@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA,
iredaktor@webmed.ru

Content

Spotlight interview

- Professor V.F. SEMIGLAZOV: 'New international guidelines for treatment of breast cancer are to be issued in March, 2013' 4

Breast cancer

- T.Yu. SEMIGLAZOVA, V.V. SEMIGLAZOV, L.V. FILATOVA,
I.V. NIKITINA, P.V. KRIVOROTKO, V.V. KLIMENKO,
M.A. OSIPOV, M.L. GERSHANOVICH
New advances in targeted therapy of HER2-positive breast cancer 6
- V.F. SEMIGLAZOV, T.Yu. SEMIGLAZOVA, A.A. BOZHOK,
A.G. MANIKHAS, A.G. VASILYEV, V.V. SEMIGLAZOV,
I.V. NIKITINA, K.S. NIKOLAYEV
Neoadjuvant targeted therapy of breast cancer 12
- V.F. SEMIGLAZOV, V.V. SEMIGLAZOV, G.A. DASHYAN, V.G. IVANOV,
A.Ye. KLETSEL, Ye.K. ZHILTSOVA, R.V. DONSKIKH,
T.Yu. SEMIGLAZOVA, D.Ye. MATSKO, Zh.V. BRYANTSEVA,
I.V. NIKITINA, D.Ye. SHCHEDRIN, L.M. BERSHTEIN
Preoperative (neoadjuvant) endocrine therapy of breast cancer 18
- P.V. KRIVOROTKO, S.N. NOVIKOV, S.V. KANAYEV,
V.F. SEMIGLAZOV, P.I. KRYZHEVITSKY, O.V. ZOTOVA,
L.A. ZHUKOVA, T.Yu. SEMIGLAZOVA, Zh.V. BRYANTSEVA
Interpretation of the results of Tc-99m sestamibi scintimammography in breast cancer 24

Prostate cancer

- B.Ya. ALEXEYEV, K.M. NYUSHKO, A.A. KRASHENINNIKOV
Somatostatin-analogs for the treatment of castration-resistant prostate cancer 32

Head and neck cancer

- I.S. ROMANOV
Erbixux – new modality for increased efficacy of comprehensive treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck 38

Medical forum

- XVI Russian Congress of Cancer, 2012, November 12–15, Moscow, Russia*
- Abbott: Satellite Symposium 'Actual and debating points of drug hepatotoxicity in oncology' 46
- Nycomed: a Takeda Company: Satellite Symposium 'Intravenous iron in oncology: evolution of therapy' 54



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 к оформлению работ
на сайте www.invitaveritas.ru

Премия проводится при поддержке
«Ассоциации онкологических учреждений Приволжского округа».

Партнер Премии – инновационная
фармацевтическая корпорация «Эли Лилли». *Lilly*
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



Профессор В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ: «В марте 2013 г. будут приняты новые международные стандарты лечения рака молочной железы»

Рак молочной железы (РМЖ) остается самой частой опухолью у женщин практически во всех странах мира. Так, в 2008 г. в мире зарегистрирован 1 миллион 300 тысяч новых случаев РМЖ. В России ежегодно выявляется около 53 тысяч новых случаев заболевания. Продолжается рост заболеваемости, особенно в крупных городах – таких как Москва и Санкт-Петербург. О причинах растущей частоты РМЖ, профилактике и лечении этого заболевания с нашим корреспондентом беседует заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАМН, председатель Научного общества онкологов г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области, руководитель отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, профессор Владимир Федорович СЕМИГЛАЗОВ.



– Какие из факторов риска возникновения рака молочной железы можно отнести к наиболее вероятным?

– С точки зрения эпидемиологии выделено около 80 факторов риска РМЖ, имеющих разную степень влияния. Один из основных факторов риска – возраст. Если до 30 лет эти опухоли встречаются редко (удельный вес больных этой возрастной категории не превышает 5% от всей популяции больных РМЖ), то после 50 лет и, особенно, после 60 лет отмечается катастрофический рост заболеваемости. Другим важным фактором является так называемый западный стиль жизни. До недавнего времени эти опухоли крайне редко (в 5–6 раз реже, чем в западных странах) встречались в Японии и дальневосточных странах (Китай, Корея, Вьетнам). Как только женщины этих стран переселились в США или другие западные страны, заболеваемость РМЖ многократно возрастала. Что характерно для «западного стиля жизни»?

Прежде всего, позднее вступление в брак (после 28–29 лет), поздние

первые роды, ограниченное число родов и лактации, чрезмерное поглощение жиров и ожирение. Существенное значение имеют генетические факторы (мутация генов BRCA-1, BRCA-2 и других), ответственные за наследственные формы рака молочной железы у 5–10% заболевших РМЖ.

– Какие новые диагностические методики применяются в современной клинической практике?

– В онкологии все шире применяются лучевые методы получения изображения опухоли или ее метастазов: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, маммосцинтиграфия туморотропными радиофармпрепаратами. В рамках органосохраняющего и функционально-щадящего лечения все шире применяется биопсия сигнальных лимфоузлов.

– Существуют ли особенности диагностики и лечения РМЖ у беременных женщин?

– Рак молочной железы на фоне беременности – относительно

редкое заболевание, поэтому уже в первом звене (акушеры-гинекологи) наблюдается немало ошибок. В самые ранние сроки беременности кроме клинического обследования (осмотр, пальпация) показаны ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и пункционная биопсия любых выявленных узловых уплотнений. Рак молочной железы у беременных нередко при пальпации и УЗИ выглядит как доброкачественная опухоль (аденома или фиброаденома), и только биопсия определяет диагноз. Особого внимания требуют женщины, в семейном анамнезе которых (мать, сестра, бабушка, тетя) встречался или РМЖ, или рак яичников. В любом случае беременным женщинам следует выполнить тест на мутацию генов BRCA1 и BRCA2.

Иногда (при недостаточной информативности УЗИ) приходится применять низкодозные лучевые методы диагностики, включая цифровую маммографию, под специальной защитой плода. При любом подозрении на опухоль молочной железы женщина должна



Актуальное интервью

быть направлена на консультацию онколога. Возможности лечения рака молочной железы, возникшего на фоне беременности, в наше время значительно улучшились.

– Насколько отличаются методы лечения «мужского» рака молочной железы от «женского»?

– Рак молочной железы у мужчин встречается в 100 раз реже, чем у женщин. В силу недостаточных знаний и опыта, РМЖ у мужчин, несмотря на малые размеры молочной (грудной) железы, нередко выявляется в поздних (III–IV) стадиях. Методы лечения (хирургического и системного) у мужчин принципиально не отличаются от лечения у женщин. Поскольку у мужчин по сравнению с женщинами чаще встречаются гормонозависимые (эстроген-рецептор-положительные) опухоли, следует шире использовать возможности гормонального лечения. В ранних стадиях результаты лечения РМЖ у мужчин не хуже, чем у женщин.

– Насколько действенна система профилактики и раннего скрининга рака молочной железы?

– Опыт ряда стран и крупных онкологических центров свидетельствует о том, что раннее выявление РМЖ и проведение современного адъювантного (послеоперационного) лечения снижают смертность от РМЖ на 30–40%.

В последние 5–8 лет тщательно исследуются различные подходы к первичной профилактике РМЖ. Например, применение антиэстрогенов (тамоксифен, ралоксифен) у женщин высокого риска РМЖ привело к сокращению заболеваемости почти на 50%. Однако снижалась заболеваемость относительно благоприятными – гормонозависимыми – формами рака, но не было снижения частоты более агрессивного – рецептор-негативного – РМЖ. К тому же у принимавших тамоксифен учащалось развитие других опухолей, в частности рака эндометрия. Сейчас с участием центров в Вели-

кобритании и нашего института исследуется химиопрофилактика РМЖ ингибиторами ароматазы, снижающими уровень эстрогенов и не приводящими к развитию рака эндометрия.

В практическом отношении можно считать доказанным, что систематическое (хотя бы 1 раз в 2 года) проведение маммографического скрининга женщин 50 лет и старше снижает смертность от РМЖ на 30%. Российская Федерация полностью оснащена маммографической техникой. Дело за широким охватом населения маммографическим скринингом.

– Каковы качество и продолжительность жизни онкологических больных с диагнозом «рак молочной железы»?

– Качество и продолжительность жизни больных РМЖ определяются стадией заболевания и биологическим подтипом РМЖ. Современное местное и системное лечение начальных (I–IIa) стадий заболевания приводит к практическому излечению. Лишь 20% больных с IV стадией рака выживают 5 лет после установления диагноза и проведения системного лечения.

– Недавно были приняты новые отечественные стандарты лечения рака молочной железы...

– 18–20 июня 2012 г. прошла IX Международная конференция по раку молочной железы «Белые ночи Санкт-Петербурга». На конференции были обсуждены и приняты современные стандарты местного (хирургического и лучевого) и системного (химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия) лечения рака молочной железы. Принятые на IX конференции стандарты основаны как на традиционных признаках (стадия и возраст пациента), так и на биологических особенностях заболевания, в частности существовании различных патогенетических подтипов РМЖ: люминарного А и В, «трижды-негативного» рака и опухолей с высокой экспрессией HER2.

– В начале сентября 2012 г. в Казахстане прошел VII Съезд онкологов и радиологов СНГ, в котором Вы принимали участие. Пользуясь случаем, поздравляем Вас с заслуженной наградой.

– Я рад, что Президент Республики Казахстан и Министерство здравоохранения Казахстана так высоко оценили мою работу в онкологии, вручив золотую медаль «За выдающийся вклад в здравоохранение». Такая же медаль была вручена Президенту Международного противоракового союза (МПРС) профессору Франко Ковалли (Швейцария). VII Съезд онкологов и радиологов СНГ, прошедший в новой столице Казахстана Астане, был блестяще организован и проведен. Рак – проблема всех стран и регионов, и едва ли одна страна, даже самая богатая, решит ее. Поэтому очень важно, чтобы именно в рамках СНГ, кооперируясь по отдельным актуальным для каждой страны направлениям, мы быстрее приближались к решению проблемы. Очень важными представляются также обмен специалистами и их обучение в онкологических центрах и институтах Москвы и Санкт-Петербурга.

– Какие планы в вашем портфеле на 2013 г.?

– 13–16 марта 2013 г. в качестве члена Международной экспертной группы по раку молочной железы я приму участие в работе 13-й Конференции по раку молочной железы в St. Gallen (Швейцария), где нами будут приняты новые стандарты лечения этого заболевания. Как своего рода продолжение этого важнейшего для онкологии события 20–21 июня 2013 г. на базе НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ будет проведена X (юбилейная) Международная конференция по раку молочной железы «Белые ночи Санкт-Петербурга», где предполагается выступления 20 наиболее авторитетных отечественных и зарубежных специалистов в области онкомаммологии. ☺

Онкомаммология



¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

² ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава-соцразвития РФ

Новое в таргетной терапии HER2-позитивного рака молочной железы

Т.Ю. Семиглазова¹, В.В. Семиглазов², Л.В. Филатова¹, И.В. Никитина¹, П.В. Криворотько¹, В.В. Клименко¹, М.А. Осипов¹, М.Л. Гершанович¹

Адрес для переписки: Татьяна Юрьевна Семиглазова, tsemiglazova@mail.ru

В прошлом году была представлена доказательная база по эффективности и безопасности таргетных препаратов: трастузумаба для подкожного введения, T-DM1 (конъюгата моноклонального антитела – трастузумаба и химиотерапевтического агента – майтанзиноида DM1) и пертузумаба (ингибитора димеризации HER2-рецептора с рецепторами семейства HER) у больных HER2-позитивным раком молочной железы (РМЖ), в том числе с прогрессированием после трастузумаб-содержащих режимов.

Ключевые слова: HER2-позитивный РМЖ, трастузумаб, трастузумаб для подкожного введения, пертузумаб, T-DM1

Рак молочной железы – социально значимое заболевание, лидирующее в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин практически во всем мире. Важно, что прошлое столетие ознаменовалось прогрессом в хирургическом, лучевом и лекарственном лечении рака молочной железы (РМЖ), начало нового столетия – развитием таргетной (биологически направленной) терапии. Известно более 100 потенциальных мишеней для таргетной терапии РМЖ, важнейшими из которых по-прежнему остаются рецепто-

ры эстрогенов и рецептор эпидермального фактора роста 2 типа (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2) [1, 2]. Таргетная терапия трастузумабом и лапатинибом у больных ранним и метастатическим HER2-позитивным РМЖ позволила улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости. С целью увеличения эффективности лечения больных таргетными анти-HER2-препаратами в настоящее время проводятся клинические исследования, направленные на открытие новых биологических препаратов для комплексного преодо-

ления механизмов резистентности. В прошлом году была представлена основательная доказательная база по эффективности новых таргетных препаратов: трастузумаба для подкожного введения, T-DM1 (конъюгата моноклонального антитела – трастузумаба и химиотерапевтического агента – DM1 (производного майтанзина)) и пертузумаба (ингибитора димеризации HER2-рецептора с рецепторами семейства HER) у больных HER2-позитивным РМЖ, в том числе с прогрессированием после трастузумаб-содержащих режимов.

Трастузумаб для подкожного введения – новая форма введения трастузумаба в виде подкожной инъекции в фиксированной дозе 600 мг. Эффективность и безопасность подкожного введения препарата были доказаны в неoadъювантном исследовании III фазы HannaH [3] в сравнении со стандартной формой внутривенного введения трастузумаба у больных HER2-позитивным РМЖ на ранних стадиях (табл. 1) [3].

Результаты исследования показали, что в исследовании HannaH профиль безопасности новой формы трастузумаба соответство-



вал ранее изученному для трастузумаба (нежелательные явления включали алопецию, тошноту, нейтропению, диарею, астению и утомляемость), что объясняется сопоставимостью средних концентраций трастузумаба в крови как при подкожном, так и при внутривенном введении (геометрическое среднее концентрации трастузумаба в крови на 8-м цикле перед очередным введением препарата составило 69,0 и 51,8 мкг/мл соответственно). Существенно, что подкожное введение трастузумаба занимает около 5 минут, а инфузия препарата в существующей форме для внутривенного введения – более 30 минут. Таким образом, трастузумаб в виде подкожных инъекций является альтернативой для внутривенной формы трастузумаба, являющейся стандартом терапии пациенток с HER2-позитивным РМЖ. В перспективе новая форма препарата обеспечит пациентам эффективный и более удобный способ введения трастузумаба, а также снизит затраты на лечение по сравнению со стандартной формой внутривенного введения, так как пациенты будут проводить меньше времени в стационаре. Особенно это важно при лечении больных РМЖ на ранних стадиях, получающих трастузумаб в течение 1 года. На основании данных исследования HannaH была подана заявка на регистрацию подкожной формы трастузумаба в Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) для лечения HER2-позитивного РМЖ.

T-DM1 (трастузумаб эмтанзин) – новый таргетный препарат класса конъюгатов «антитело + лекарственное средство» для лечения HER2-позитивного (HER2+) РМЖ [4, 5]. DM1 (N-метил-N-[3-меркапто-1-оксопропил]L-аланин эфир майтанзинола) – это антимитотический цитостатик, который связан с моноклональным антителом посредством тиоэфирного мостика (линкера) [6]. Преимуществом использования тиоэфирного линкера в иммунokonъюгатах заключается в его стабильности в сыворотке при сохранении способности внутриклеточного выделения агента. *In vitro* производные майтанзина обладают противоопухолевой активностью в 25–500 раз выше, чем у паклитаксела, и на 2–3 порядка выше, чем у доксорубина [7]. Биологическая активность трастузумаба сохраняется в T-DM1, что делает возможным разрушение HER2-позитивных опухолевых клеток посредством антителозависимой цитотоксичности. Образовавшийся комплекс T-DM1-HER2 захватывается клеткой и распадается в лизосомах. После выхода цитостатика в цитоплазму происходит блокировка сборки микротрубочек, приводящая к гибели опухолевой клетки [8].

В исследованиях на клеточных культурах T-DM1 продемонстрировал высокую активность на клеточных линиях РМЖ с гиперэкспрессией HER2. На ксенотрансплантатах трастузумаб эмтанзин также продемонстрировал противоопухолевую актив-

Таблица 1. Эффективность стандартной и новой формы введения трастузумаба у больных HER2-позитивным РМЖ в неoadъювантном исследовании HannaH

Эффективность терапии	Внутривенное введение трастузумаба (n = 260)	Подкожное введение трастузумаба (n = 258)
Полный патоморфологический ответ	34,2%	39,2%
Общий ответ	88,8%	87,2%
Полный регресс	21,2%	21,7%
Частичный регресс	67,7%	65,5%
Стабилизация	3,8%	6,2%
Прогрессирование	1,9%	2,3%

n – количество больных.

ность при резистентном к трастузумабу РМЖ с гиперэкспрессией HER2.

Многообещающие результаты были получены в исследовании II фазы TDM4450g (при медиане наблюдения 13 месяцев) по сравнению эффективности и токсичности T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг каждые 3 недели против стандартной комбинации «трастузумаб + доцетаксел» (TD) у 137 больных HER2+ метастатическим РМЖ (мРМЖ) в 1-й линии лекарственного лечения [9]. В результате эффективный ответ в группе T-DM1, по оценке исследователей, составил 64,2%, в группе TD – 58,0%. Выживаемость без прогрессирования у больных, получавших T-DM1, составила 14,2 месяца, в то время как в контрольной группе – 9,2 месяца (p = 0,035). Таким образом, различия в медиане выживаемости составили 5 месяцев.

Спектр побочных эффектов T-DM1 характеризовался в основном тошнотой (47,8%), увеличением активности аспартат-аминотрансферазы (АСТ) (39,1%) и повышением температуры (39,1%). Токсичность III–IV степени у больных в группе T-DM1 регистрировалась в 2 раза реже по сравнению с большими группами TD (46,4% против 89,4% соответственно). В исследуемой группе T-DM1 полностью отсутствовали фебрильная нейтропения и сни-

Трастузумаб для подкожного введения – новая форма введения трастузумаба в виде подкожной инъекции в фиксированной дозе 600 мг. В перспективе новая форма препарата обеспечит пациентам эффективный и более удобный способ введения трастузумаба, а также снизит затраты на лечение по сравнению со стандартной формой внутривенного введения.



Таблица 2. Показатели эффективности и токсичности Т-DM1 против режима «капецитабин + лапатиниб» (XL) у больных HER2+ мРМЖ (n = 978) с прогрессированием после трастузумаба и доцетаксела (исследование EMILIA)

Показатели	T-DM1	XL	ОР (95% ДИ); p
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	9,6	6,4	0,65 (0,55–0,77); < 0,0001
Медиана общей выживаемости, мес.	30,9	25,1	0,68 (0,55–0,85); < 0,001
1-летняя выживаемость (95% ДИ), %	84,7 (80,8–88,6)	77 (72,4–81,5)	–
2-летняя выживаемость (95% ДИ), %	65,4 (58,7–72,2)	47,5 (39,2–55,9)	–
Объективный ответ, %	43,6	30,8	< 0,001
Продолжительность объективного ответа, мес.	12,6 (8,4–20,8)	6,5 (5,5–7,2)	–
Редуцирование дозы, %	16,3	X 53,4	
	–	L 27,3	
Побочные эффекты III–IV степени, %	40,8	57,0	–

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Экспозиция лечения пертузумабом и доцетакселом (PTD) у больных HER2+ мРМЖ (исследование CLEOPATRA)

Параметр	TD (n = 406)	PTD (n = 402)
<i>Пертузумаб</i>		
Медиана числа циклов (колебания)	15 (1–62)	24 (1–66)
Медиана времени лечения, мес.	11,4	17,4
<i>Доцетаксел</i>		
Медиана числа циклов (колебания)	8 (1–41)	8 (1–42)
Эскалация дозы до 100 мг/м ²	60 (15,2%)	49 (12,0%)
Редукция дозы < 75 мг/м ²	90 (22,7%)	104 (25,5%)
Отложенные и внезапно прерванные циклы, %	12,1	13,1

Таблица 4. Эффективность двойной блокады HER2 пертузумабом и трастузумабом в комбинации с доцетакселом (PTD) у больных HER2+ мРМЖ (исследование CLEOPATRA)

Показатели	TD (n = 336)	PTD (n = 343)	Значение p
Объективный ответ, %	69,3	80,2	0,001
Полный ответ, %	4,2	5,5	–
Частичный ответ, %	65,2	74,6	–
Стабилизация, %	20,8	14,6	–
Прогрессирование, %	8,3	3,8	–

TD – трастузумаб 8/6 мг/кг + доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 недели, PTD – пертузумаб 840/420 мг + трастузумаб 8/6 мг/кг + доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 недели.

жение фракции выброса левого желудочка до III–IV степени. Значительно меньшая токсичность Т-DM1 и удобный режим введения (30-минутная инфузия 1 раз в 3 недели) позволили сохранить качество жизни больных на более высоком уровне [10]. Хорошая переносимость Т-DM1 по сравнению с режимом «трастузумаб +

доцетаксел» связана с минимальным токсическим действием на организм вследствие адресной доставки цитостатика DM1 к опухолевой клетке HER2+ мРМЖ.

На конференции ASCO 2012 г. были представлены результаты первого запланированного промежуточного анализа исследования III фазы (медиана наблю-

дения – 12 месяцев) по оценке эффективности и токсичности Т-DM1 в сравнении со стандартным режимом «капецитабин + лапатиниб» (XL) у больных HER2+ мРМЖ (n = 978), резистентных к трастузумабу и таксанам [11]. Объективный ответ регистрировался достоверно чаще в группе Т-DM1 (43,6%) по сравнению с контрольной группой (30,8%) (p < 0,001). Различия в медиане продолжительности полученных объективных ответов составили 12,6 месяца и 6,5 месяца в пользу Т-DM1. Преимущества исследуемого препарата отмечены в отношении выживаемости без прогрессирования: 9,6 месяца у получавших Т-DM1 больных и 6,4 месяца у больных, получавших комбинацию «капецитабин + лапатиниб» (p < 0,0001). Медиана общей выживаемости на момент окончательного анализа [5] в исследуемой группе составила 30,9 месяца, тогда как в группе XL – 25,1 месяца (p < 0,001). Отмечено увеличение 1-годовой выживаемости с 77% у больных, получавших комбинацию капецитабина и лапатиниба, до 84,7% у больных, получавших Т-DM1 (конъюгат трастузумаба и цитостатика эмтанзина), а также увеличение 2-летней выживаемости (с 47,5% до 65,4% соответственно) (табл. 2) [5, 11].

Наиболее частыми побочными эффектами терапии Т-DM1 III–IV степени были тромбоцитопения



(12,9% против 0,2%), увеличение трансаминаз АСТ (4,3% против 0,8%) и АЛТ (2,9% против 1,4%). Типичными и предсказуемыми осложнениями III–IV степени комбинации XL были диарея (20,7% против 1,6%), ладонно-подошвенный синдром (16,4% против 0) и рвота (4,5% против 0,8%). Более мягкий токсический профиль Т-DM1 по сравнению с режимом «лапатиниб + капецитабин» связан с направленной доставкой цитостатика DM1 к опухолевой клетке HER2+ РМЖ, что ведет к уменьшению токсического действия на весь организм.

В этом году на основании результатов исследования EMILIA подана заявка на регистрацию применения трастузумаба эмтанзина при HER2-позитивном метастатическом РМЖ в Европе и США.

Рецептор HER2 является преимущественным партнером для димеризации трех других рецепторов человеческого эпидермального фактора роста, поскольку не имеет лигандов и постоянно готов к взаимодействию с ними [12]. Предполагается, что димеризация рецепторов HER2 и HER3 является одной из ведущих причин развития лекарственной резистентности, так как ведет к повышению активности сигнальных путей PI3K и MAPK, ответственных за рост, пролиферацию и предотвращение апоптоза опухолевой клетки [13].

Синергизм действия пертузумаба (нового таргетного препарата в классе ингибиторов димеризации HER2) и трастузумаба впервые был продемонстрирован на моделях с перевиваемыми опухолями [14]. В пилотных исследованиях пертузумаб показал эффективность у больных HER2+ мРМЖ с прогрессированием заболевания после терапии трастузумабом [15], однако результаты лечения данной категории больных стали значительно лучше при двойной блокаде HER2. Учитывая то, что пертузумаб и трастузумаб не обладают перекрестной резистентностью и проявляют синергизм в отно-

Таблица 5. Эффективность двойной блокады HER2 пертузумабом и трастузумабом в комбинации с доцетакселом (PTD) у больных HER2+ мРМЖ (исследование CLEOPATRA)

Показатели	TD (n = 406)	PTD (n = 402)	ОР (95% ДИ); р
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	12,4	18,7*	0,69 (0,58–0,81); < 0,05
Медиана общей выживаемости, мес.	37,6	не достигнута	0,66 (0,52–0,84); 0,0008
1-летняя выживаемость, %	89	94	
2-летняя выживаемость, %	69	81	
3-летняя выживаемость, %	50	66	

* По оценке исследователей.

TD – трастузумаб 8/6 мг/кг + доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 недели, PTD – пертузумаб 840/420 мг + трастузумаб 8/6 мг/кг + доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 недели.

шении противоопухолевой активности [16], с целью повышения эффективности лекарственного лечения больных HER2+ мРМЖ было инициировано исследование III фазы CLEOPATRA (CLinical Evaluation Of Pertuzumab and TRAstuzumab – Клиническая оценка пертузумаба и трастузумаба), направленное на изучение эффективности и переносимости комбинации «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» (PTD) [17]. В исследование были включены 808 больных HER2+ мРМЖ, не получавших ранее лекарственной терапии по поводу диссеминации процесса или с рецидивом после комплексного лечения, включающего неоадьювантную и/или адьювантную терапию. Эти больные были рандомизированы в две группы терапии: «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» и «пертузумаб + трастузумаб + плацебо» (контрольная группа). Группы были хорошо сбалансированы по основным клиническим характеристикам. Доза пертузумаба или плацебо была фиксированной и составила 840 мг с переходом на режим поддержки 420 мг. Трастузумаб больные получали в стандартном режиме, начиная с нагрузочной дозы 8 мг/кг и дальнейшим переходом на поддерживающую дозу 6 мг/кг. Доцетаксел назначался в дозе 75–100 мг/м² (было рекомендовано как минимум 6 циклов доцетаксела). Внутривенные инфу-

Таблица 6. Побочные эффекты (все степени) двойной блокады HER2 пертузумабом и трастузумабом в комбинации с доцетакселом (PTD) у больных HER2+ мРМЖ (исследование CLEOPATRA)

Побочный эффект, n (%)	TD (n = 396)	PTD (n = 408)
Диарея	191 (48,2)	278 (68,1)
Алопеция	240 (60,6)	248 (60,8)
Нейтропения	197 (49,7)	216 (52,9)
Тошнота	168 (42,4)	179 (43,9)
Слабость	148 (37,4)	155 (38,0)
Сыпь	95 (24,0)	149 (36,5)
Снижение аппетита	105 (26,5)	121 (29,7)
Мукозиты	79 (19,9)	112 (27,5)
Рвота	97(24,5)	104 (25,5)
Периферические отеки	122 (30,8)	101 (24,8)
Зуд	40 (10,1)	68 (16,7)
Запор	101 (25,5)	63 (15,4)
Сухость кожи	23 (5,8)	44 (10,8)
Систолическая дисфункция левого желудочка	34 (8,6)	22 (5,4)
Снижение ФВЛЖ < 50% или на > 10% от исходного показателя	28/378 (7,4)	18/394 (4,6)

зии препаратов (в соответствии со схемой лечения) повторялись каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. В группе пертузумаба (PTD) больные получили 24 (1–66) цикла, в контрольной группе (TD) – 15 (1–62) циклов с медианой продолжи-



Таблица 7. Побочные эффекты высокой степени (≥ 3) двойной блокады HER2 пертузумабом и трастузумабом в комбинации с доцетакселом (PTD) у больных HER2+ мРМЖ (исследование CLEOPATRA)

Побочный эффект, n (%)	TD (n = 396)	PTD (n = 408)
Нейтропения	182 (46,0)	200 (49,0)
Фебрильная нейтропения	30 (7,6)	56 (13,7)
Лейкопения	59 (14,9)	50 (12,3)
Диарея	20 (5,1)	37 (9,1)

тельности лечения 17,4 и 11,4 месяца соответственно. В среднем больные получили по 8 циклов монокимиотерапии доцетакселом (табл. 3) [18].

При медиане наблюдения 19,3 месяца объективный ответ в группе PTD оказался достоверно выше по сравнению с группой контроля TD (80,2% и 69,3% соответственно). Это при том, что контроль над болезнью (полный регресс + частичный регресс + стабилизация) в группе «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» приближался к 100% (табл. 4) [17].

По оценке независимых экспертов и исследователей, добавление пертузумаба в стандартный режим 1-й линии лекарственного лечения HER2+ мРМЖ увеличило медиану выживаемости без прогрессирования на 6,1 месяца – с 12,4 до 18,5 месяцев ($p < 0,001$) [17]. Выживаемость без прогрессирования была также достоверно выше в группе PTD у больных, получавших трастузумаб неоадъювантно или адъювантно (16,9 месяца против 10,4 месяца в группе TD), и у больных, никогда не получавших трастузумаб (21,6 месяца против 12,6 месяца соответственно). Окончательный анализ общей выживаемости (ОВ) был представлен в 2012 г. в Сан-Антонио на симпозиуме SABCS (Исследовательский центр терапии рака и Американская ассоци-

ация исследований рака) по раку молочной железы. Результаты исследования показали достоверное улучшение ОВ в сочетанной группе. Было отмечено снижение риска смерти на 34% (OR = 0,66; $p = 0,0008$) у больных, получавших трастузумаб и доцетаксел в сочетании с пертузумабом, в сравнении с теми, кто получал только трастузумаб и химиотерапию. Также в группе пертузумаба исследователи выявили увеличение показателей 1-годовой, 2-годовой и 3-годовой выживаемости (табл. 5) [18]. На момент проведения анализа медиана ОВ у пациентов, которым проводилось лечение, включающее пертузумаб, еще не была достигнута, так как более половины из них были живы, тогда как медиана ОВ пациентов, получавших трастузумаб и химиотерапию, составила 37,6 месяца. Исходя из этих данных, участницам исследования CLEOPATRA, которые получали только трастузумаб и доцетаксел, была предложена возможность лечения комбинацией препаратов, включающей пертузумаб.

Токсический профиль этих режимов был в целом сопоставим (табл. 6, 7) [18]. Несколько чаще в группе пертузумаба регистрировались диарея (68,1% против 48,2%), сыпь (36,5% против 24,0%), мукузиты (27,5% против 19,9%),

фебрильная нейтропения (13,7% против 7,6%) и сухость кожи (10,8% против 5,8%).

При этом добавление пертузумаба к стандартной комбинации трастузумаба и доцетаксела не привело к увеличению частоты асимптоматических и серьезных кардиологических осложнений (табл. 6). Не было зарегистрировано дозолимитирующей кардиотоксичности.

Таким образом, синергизм пертузумаба и трастузумаба в блокаде рецептора HER2 приводит к преодолению лекарственной резистентности и, как следствие, к значимому увеличению частоты ответа на лечение и общей выживаемости больных. Учитывая все вышеизложенное, в июне 2012 г. комбинация пертузумаба (таргетного препарата в новом классе противоопухолевых агентов – ингибиторов димеризации), трастузумаба и доцетаксела была одобрена FDA (US Food and Drug Administration – Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств) в качестве 1-й линии лечения HER2-позитивного метастатического РМЖ.

В заключение отметим: достигнут значимый прогресс в терапии метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2, а также изучены пути преодоления резистентности мРМЖ к стандартным программам лекарственного лечения. Внедрение в медицинскую практику новых таргетных препаратов – трастузумаба для подкожного введения, T-DM1 и пертузумаба – позволит индивидуализировать тактику лечения и тем самым повысить эффективность лечения и качество жизни женщин, страдающих HER2-позитивным раком молочной железы. ☺

Литература

1. Семиглазов В.Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58. № 2. С. 148–152.
2. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазова Т.Ю. и др. Неоадъювантная системная терапия рака молочной железы: Руководство для врачей. СПб.: Аграф+, 2012. 112 с.
3. Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast



- cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. Suppl 9. P. 869–878.
4. *Lewis Phillips G.D., Li G., Dugger D.L. et al.* Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. № 22. P. 9280–9290.
 5. *Verma S., Miles D., Gianni L. et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 19. P. 1783–1791.
 6. *Girish S., Gupta M., Wang B. et al.* Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012. Vol. 69. № 5. P. 1229–1240.
 7. *Junttila T.T., Li G., Parsons K. et al.* Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. Vol. 128. № 2. P. 347–356.
 8. *Barok M., Tanner M., Köninki K. et al.* Trastuzumab-DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells in vivo // *Breast Cancer Res.* 2011. Vol. 13. № 2. P. R46.
 9. *Hurvitz S., Dirix L., Kocsis J. et al.* Trastuzumab emtansine (T-DM1) vs trastuzumab plus docetaxel (H+T) in previously-untreated HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): primary results of a randomized, multicenter, open-label phase II study (TDM4450g/BO21976) // *Eur. J. Cancer.* 2011. Vol. 47. Suppl. 330. Abstr. 5001.
 10. *Bianchi G., Kocsis J., Dirix L. et al.* Patient-reported outcomes from a randomized phase II study (TDM4450g/BO21976) of trastuzumab emtansine vs trastuzumab plus docetaxel in previously untreated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [Abstract P1-12-02] // *Cancer Res.* 2011. Vol. 71. Suppl. 24. P. 15s.
 11. *Blackwell K.L., Miles D., Gianni L. et al.* Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. 18. P. LBA1.
 12. *Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F. et al.* Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex // *Cancer Cell.* 2004. Vol. 5. № 4. P. 317–328.
 13. *Hsieh A.C., Moasser M.M.* Targeting HER proteins in cancer therapy and the role of the non-target HER3 // *Br. J. Cancer.* 2007. Vol. 97. № 4. P. 453–457.
 14. *Scheuer W., Friess T., Burtscher H. et al.* Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69. № 24. P. 9330–9336.
 15. *Baselga J., Cortés J., Fumoleau P. et al.* Pertuzumab and trastuzumab: re-response to 2 biological agents in patients with HER2-positive breast cancer which had previously progressed during therapy with each agent given separately – a new biological and clinical observation // *San Antonio Breast Cancer Symposium 9–13 December 2009.* Abstr. 5114.
 16. *Baselga J., Gelmon K.A., Verma S. et al.* Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 7. P. 1138–1144.
 17. *Baselga J., Cortés J., Kim S.B. et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 2. P. 109–119.
 18. *Swain S.M., Kim S.B., Cortes J. et al.* Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer // *San Antonio Breast Cancer Symposium.* December 4–8 2012. Abstr. P5-18-26.

New advances in targeted therapy of HER2-positive breast cancer

T.Yu. Semiglazova¹, V.V. Semiglazov², L.V. Filatova¹, I.V. Nikitina¹, P.V. Krivorotko¹, V.V. Klimenko¹, M.A. Osipov¹, M.L. Gershanovich¹

¹ Federal state budgetary institution 'Petrov Research Institute of Oncology' of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

² State Educational Institution of Higher Professional Training 'St. Petersburg Pavlov State Medical University' of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Contact person: Tatyana Yuryevna Semiglazova; tsemiglazova@mail.ru

During last year new evidence-based information on efficacy and safety of targeted therapy emerged including data on subcutaneous trastuzumab, T-DM1 (antibody trastuzumab conjugated with chemotherapeutic agent maytansine derivative DM1), and pertuzumab (inhibitor of HER2-receptor dimerization with other HER-receptors) in patients with HER2-positive breast cancer, particularly in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab-containing regimens.

Key words: HER2-positive breast cancer, trastuzumab, subcutaneous trastuzumab, pertuzumab, T-DM1



¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

² ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава-соцразвития РФ

³ СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Неoadъювантная таргетная терапия рака молочной железы

В.Ф. Семиглазов¹, Т.Ю. Семиглазова¹, А.А. Божок¹, А.Г. Манихас³, А.Г. Васильев¹, В.В. Семиглазов², И.В. Никитина¹, К.С. Николаев¹

Адрес для переписки: Владимир Федорович Семиглазов, vsemiglazov@mail.ru

Неoadъювантная системная терапия является часто используемым вариантом системного лечения рака молочной железы (РМЖ). Включение в лечебную схему таргетных препаратов трастузумаба (Герцептин®), пертузумаба существенно улучшает результаты лечения в группе больных HER2-позитивным РМЖ. Определенная часть HER2-позитивных больных может быть излечена при использовании только таргетных препаратов без применения химиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, таргетная терапия

Амплификация и/или гиперэкспрессия рецептора-2 человеческого эпидермального фактора роста (Human Epidermal Growth Factor Receptor – HER2, именуемого также ERBB2), трансмембранного рецептора тирозинкиназы, присутствует примерно в 22% случаев раннего операбельного РМЖ, в 35% случаев местнораспространенного и метастатического РМЖ и в 40% случаев воспалительного РМЖ и является индикатором агрессивного течения и худшего прогноза [1, 2]. Именно поэтому больные местнораспространенным или

воспалительным РМЖ особенно сильно нуждаются в эффективном системном лечении. Трастузумаб (Герцептин®) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против HER2 – обладает эффективностью в качестве монотерапии [3] и улучшает результаты химиотерапевтического лечения как у больных с HER2-позитивным метастатическим РМЖ [4, 5], так и у больных с HER2-позитивным ранним операбельным РМЖ [6–9]. Препарат широко одобрен в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией или гормонотерапией, однако без спе-

цификации в отношении местнораспространенного РМЖ или воспалительного РМЖ. В пилотном исследовании [10] антрациклины и паклитаксел были успешно скомбинированы с трастузумабом у больных метастатическим РМЖ. Для снижения риска кардиотоксического эффекта терапии в пилотном исследовании проводилось только 3 цикла доксорубицина, что соответствует кумулятивной дозе в 180 мг/м² [11]. Ни у одной из больных не наблюдалось симптоматической дисфункции сердечной мышцы, однако у 4 больных (из 16) было отмечено обратимое бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка до 50% и ниже.

Неoadъювантная химиотерапия, дополненная трастузумабом

Исследование неoadъювантного применения Герцептина NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) было запланировано с целью оценки эффективности применения неoadъювантной химиотерапии, дополненной анти-HER2-терапией препаратом трастузумаб, с последующим адъювантным приме-



нием трастузумаба против одной неоадьювантной химиотерапии у больных HER2-позитивным местнораспространенным или воспалительным РМЖ.

В исследовании NOAH (основные участники: НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова и Городской клинической онкологической диспансер Санкт-Петербурга) было рандомизировано 228 больных с подтвержденным в центральной лаборатории HER2-позитивным РМЖ на получение химиотерапевтического лечения: 3 циклов доксорубицина в сочетании с паклитакселом (АТ), 4 циклов паклитаксела (Т) и 3 циклов циклофосфида, метотрексата и 5-фторурацила (СМФ) с и без добавления трастузумаба. Добавление трастузумаба значительно увеличивало частоту ответа на лечение (81% против 73%, $p=0,18$) и частоту полных патоморфологических регрессов (pCR, complete pathomorphological response) (43% против 23%, $p=0,002$) [12].

Первичной целью являлась оценка продолжительности периода от момента рандомизации до возникновения неблагоприятных событий, то есть появления местного рецидива, прогрессирования заболевания (местное, регионарное, отдаленные метастазы или поражение контралатеральной молочной железы) или смерти от любой причины у больных HER2-позитивным РМЖ, получавших лечение трастузумабом. Трастузумаб значительно улучшал показатели выживаемости «без событий» (events) у больных HER2-позитивным РМЖ (трехлетняя выживаемость «без событий» (EFS, event-free survival) 71% (95% доверительный интервал (ДИ) 61–78, $n=36$ событий) против 56% (95% ДИ 46–65, $n=51$ событие) без добавления трастузумаба; ОР (отношение рисков) 0,59 (95% ДИ 38–90, $p=0,013$)). Трастузумаб хорошо переносился, и, несмотря на одновременное назначение с доксорубицином, только у двух больных (2%) было отмечено симптоматическое на-

рушение сердечной деятельности. Обе больные ответили на терапию кардиологическими лекарственными средствами.

Результаты исследования NOAH показали, что добавление одногочичного лечения трастузумабом (сначала в качестве неоадьювантной терапии, затем в качестве компонента адьювантной терапии и далее) увеличивает частоту ответа на лечение, удваивает частоту полных патоморфологических регрессов, снижает риск рецидива, прогрессии и смерти от заболевания у больных HER2-позитивным местнораспространенным или воспалительным РМЖ по сравнению с больными, не получающими лечения препаратом. Исследователи определили особую эффективность трастузумаба в подгруппе больных с воспалительным РМЖ (27% HER2-позитивных больных) [13].

Результаты исследования NOAH подтверждают данные других испытаний неоадьювантного применения трастузумаба. В этих, в основном нерандомизированных, исследованиях частота полного патоморфологического регресса (определяемого различными способами) варьировала от 17% до 73% и была выше, чем в любой активно набранной или ретроспективно оцененной когорте HER2-негативных больных [14, 15]. Одно рандомизированное исследование, проведенное в центре M.D. Anderson (США) у больных операбельным невоспалительным РМЖ, было преждевременно прекращено из-за того, что частота патоморфологических регрессов в группе получавших трастузумаб вдвое превысила таковую в контрольной группе (65% против 26%) [16]. В этом исследовании обе группы больных были малы, однако предварительные результаты, полученные из другого рандомизированного исследования, тоже говорят об удвоении частоты полных патоморфологических регрессов при добавлении трастузумаба. Частота полного регресса при проведении первичной сис-

Примечательно, что полный регресс опухоли был достигнут в 16,8% случаев при использовании одной таргетной терапии (трастузумаб + пертузумаб).

темной терапии является суррогатным маркером безрецидивной и общей выживаемости без выборки больных по HER2-статусу. Несмотря на сочетанное применение доксорубицина, паклитаксела и трастузумаба в исследовании NOAH, частота симптоматического нарушения сердечной функции была низкой ($< 2\%$), даже ниже, чем ожидалось (2,8–4,1%) на основании данных из исследований адьювантной терапии, в которых трастузумабом проводилась сочетанно с паклитакселом после окончания терапии доксорубицином, и исследований, в которых Герцептин® предлагался в качестве монотерапии после завершения лечения различными режимами цитотоксической терапии (2%). Эти данные свидетельствуют о том, что трастузумаб может назначаться одновременно с терапией антрациклинами с низкой частотой симптоматического нарушения сердечной функции при условии снижения кумулятивной дозы антрациклинов и качественного мониторинга сердечной функции.

Добавление трастузумаба к неоадьювантной химиотерапии с последовательным применением антрациклинов и таксанов (с капецитабином или без него) также изучалось в исследовании III фазы GeparQuattro. Оно привело к удвоению частоты pCR (31,8% против 15,4%, $p>0,001$) [17].

С появлением лапатиниба (Тайверб®), двойного ингибитора тирозинкиназы рецепторов HER1 и HER2, было запущено рандомизированное исследование III фазы CALGB (Cancer and Leukemia Group B), направленное на оценку эффективности применения паклитаксела в сочетании



с трастузумабом или лапатинибом или в сочетании с обоими препаратами в неoadъювантном режиме. Также одновременно проводятся несколько других исследований оценки эффективности этих препаратов в неoadъювантном режиме, включая исследования III фазы NeoALTTO (Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) и II фазы CHERLOB (Chemotherapy, Herceptin and Lapatinib in Operable Breast cancer).

Неoadъювантная терапия, включающая комбинацию «трастузумаб + пертузумаб»

Трастузумаб (H) в сочетании с химиотерапией улучшает результаты лечения у больных с HER2-позитивным РМЖ и является общепризнанной составляющей частью лечебной схемы адъювантной терапии для таких пациенток. Однако у ряда больных все же наступает прогрессирование заболевания. Пертузумаб (P) и трастузумаб (H) направлены на различные эпитопы HER2, их использование в комбинации приводит к повышению частоты ответа на лечение. Исследование NeoSphere (Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin in an Early Regimen Evaluation) проводилось с целью оценки эффективности и безопасности неoadъювантной химиотерапии на основе трастузумаба при добавлении пертузумаба у женщин с HER2-позитивным местнораспространенным или воспалительным РМЖ, ранее не получавших химиотерапевтического лечения. Положительные показатели эффективности применения трастузумаба стимулировали разработку новых HER2-таргетных препаратов, способных улучшить терапевтический эффект трастузумаба в комбинации или при последовательном назначении [18]. Пертузумаб является исследуемым гуманизированным моноклональным антителом, направленным на домен димеризации HER2 [19] в связи с наличием разных сайтов связывания.

Трастузумаб и пертузумаб обладают комплементарными механизмами действия. В то время как трастузумаб блокирует отделение HER2 [20] и лиганд-независимую передачу сигнала [21], основной эффект пертузумаба обусловлен подавлением лиганд-зависимой передачи сигнала, в частности между HER2 и HER3.

Этот сигнальный путь играет важную роль в процессах активации пролиферации и выживания клеток [22]. Оба антитела являются индукторами антителоопосредованной клеточной цитотоксичности [23]. В недавно проведенном клиническом исследовании II фазы у больных HER2-позитивным метастатическим РМЖ частота эффекта от применения пертузумаба и трастузумаба у больных с прогрессией после терапии трастузумабом достигла 50% [24].

Исследование было разработано и проводилось фондом Микеланджело (Милан) в сотрудничестве с компанией «Хоффман-Ля Рош» при участии НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова и Городского и Областного клинических онкологических диспансеров Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

В целом в исследование NeoSphere включались больные из 59 центров в 16 странах с декабря 2007 по декабрь 2009 г. Всего было обследовано 603 больных, из которых 417 подошли для рандомизации. Большинство больных (n = 392) было подвергнуто хирургическому лечению, как и планировалось. Характеристики больных были сбалансированы по исследуемым группам (табл.), и средняя продолжительность лечения варьировала от 16 до 18 недель. Средний размер опухоли по данным клинического обследования на момент включения составил ≥ 50 мм во всех группах исследования.

Частота pCR в 29,0%, наблюдавшаяся в группе «трастузумаб + доцетаксел» (группа А), оказалась меньше, чем в группе «пертузумаб и трастузумаб + доцетаксел» (группа В, 45,8%) (p = 0,0141) (табл.).

В сравнении, при комбинации «пертузумаб + доцетаксел» (группа D), была зафиксирована частота полных регрессов в 24,0%. Примечательно, что комбинированное таргетное лечение (пертузумаб и трастузумаб) без химиотерапии привело к полному исчезновению опухоли в молочной железе лишь у 16,8% больных (группа С).

В соответствии с данными, полученными из более ранних исследований [12], частота полных патоморфологических регрессов (pCR) была ниже при гормон-рецептор-положительных опухолях. У больных с гормон-рецептор-негативными опухолями частота pCR достигала 63,2% при применении трех препаратов (группа В) и 27,3% после всего лишь четырех курсов таргетной терапии без применения цитостатических препаратов (группа С). Доля больных без поражения лимфоузлов по данным хирургического лечения, достигших полного патоморфологического регресса в ткани железы, была самой высокой в группе В (39,3%).

У большинства больных (67,6–88,1%) был достигнут клинический общий ответ на лечение (полный регресс (CR – complete response) или частичный регресс (PR – partial response) со стороны первичного новообразования).

Заключение

Исследование продемонстрировало, что добавление ингибитора димеризации HER2 препарата пертузумаб к традиционной схеме терапии «трастузумаб + доцетаксел» существенно повышает частоту полной регрессии опухоли в молочной железе после относительно короткого периода неoadъювантного лечения (12 недель) в популяции больных, третья часть которых имеют местнораспространенную форму РМЖ. И хотя пертузумаб в комбинации с доцетакселом также эффективен, сочетанное применение химиотерапии и двух таргетных антител оказалось более эффективным, чем применение цито-



Таблица. Частота полных патоморфологических регрессов опухоли (pCR) в различных лечебных группах

Параметр	Группа А (n = 107)	Группа В (n = 107)	Группа С (n = 107)	Группа D (n = 96)
pCR, n (%)	31 (29,0)	49 (45,8)*	18 (16,8)**	23 (24,0)***
95% ДИ	20,6; 35,8	36,1; 55,7	10,3; 25,3	15,8; 33,7
ЭР+ и/или ПР+, n	50	50	51	46
pCR, n (%)	10 (20,0)	13 (26,0)	3 (5,9)	8 (17,4)
95% ДИ	10,0; 33,7	14,6; 40,3	1,2; 16,2	7,8; 31,4
ЭР- и/или ПР-, n	57	57	55	50
pCR, n (%)	21 (36,8)	36 (63,2)	15 (27,3)	15 (30,0)
95% ДИ	24,4; 50,7	49,3; 75,6	16,1; 41,0	17,9; 44,6

* p = 0,0141 при сравнении с группой А.

** p = 0,0198 при сравнении с группой А.

*** p = 0,003 при сравнении с группой А.

Группа А – «трастузумаб + доцетаксел», группа В – «пертузумаб и трастузумаб + доцетаксел», группа С – «пертузумаб и трастузумаб», группа D – «пертузумаб и доцетаксел».

ДИ – доверительный интервал; ЭР+ – опухоли, позитивные по эстрогеновым рецепторам; ЭР- – опухоли, негативные по эстрогеновым рецепторам; ПР+ – опухоли, позитивные по прогестероновым рецепторам, ПР- – опухоли, негативные по прогестероновым рецепторам.

токсической терапии и одного из таргетных препаратов. Примечательно, что полный регресс опухоли был достигнут в 16,8% случаев при использовании одной таргетной терапии (трастузумаб + пертузумаб). Это знаковое

наблюдение указывает на то, что определенная доля HER2-позитивных больных может быть излечена без применения химиотерапии. Это может оказать очень существенное влияние на клиническую практику при выборе

лечения у больных, которые не могут получать тяжелую цитотоксическую терапию, и будет иметь еще большее значение в перспективе, если удастся выявить более точные биомаркеры, предсказывающие ответ на лечение. ☺

Литература

1. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазова Т.Ю. и др. Неoadъювантная системная терапия рака молочной железы. М.: Аграф, 2012. 112 с.
2. Ross J.S., Slodkowska E.A., Symmans W.F. et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine // *Oncologist*. 2009. Vol. 14. № 4. P. 320–368.
3. Baselga J., Carbonell X., Castañeda-Soto N.J. et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 10. P. 2162–2171.
4. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 11. P. 783–792.
5. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 19. P. 4265–4274.
6. Smith I., Procter M., Gelber R.D. et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2007. Vol. 369. № 9555. P. 29–36.
7. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 16. P. 1673–1684.
8. Slamon D., Eiermann W. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (FC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2- positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study // *Breast Cancer Res. Treat.* 2005. Vol. 94. Suppl. 1. P. S5.
9. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 16. P. 1659–1672.



10. Bianchi G., Albanell J., Eiermann W. et al. Pilot trial of trastuzumab starting with or after the doxorubicin component of a doxorubicin plus paclitaxel regimen for women with HER2-positive advanced breast cancer // *Clin. Cancer Res.* 2003. Vol. 9. № 16. Pt. 1. P. 5944–5951.
11. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 15. P. 2474–2481.
12. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9712. P. 377–384.
13. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 16. P. 2630–2637.
14. Glück S., McKenna E.F. Jr., Royce M. XeNA: capecitabine plus docetaxel, with or without trastuzumab, as preoperative therapy for early breast cancer // *Int. J. Med. Sci.* 2008. Vol. 5. № 6. P. 341–346.
15. Untch M., Rezai M., Loibl S. Neoadjuvant treatment of HER2 overexpressing primary breast cancer with trastuzumab given concomitantly to epirubicin / cyclophosphamide followed by docetaxel / capecitabine: first analysis of efficacy and safety of the GBG. AGO multicenter intergroup-study “GeparQuattro” (abstr. 1LB) // European Breast Cancer Conference. 2008, April, 15–19, Berlin, Germany.
16. Buzdar A.U., Ibrahim N.K., Francis D. et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 16. P. 3676–3685.
17. Von Minckwitz G., Rezai M., Loibl S. et al. Effect of trastuzumab on pathologic complete response rate of neoadjuvant EC-docetaxel treatment in HER2-overexpressor breast cancer: Results of the phase III Gepar-Qattro study (abstract 226) // ASCO Breast Cancer Symposium, 2008.
18. Abramson V., Arteaga C.L. New strategies in HER2-overexpressing breast cancer: many combinations of targeted drugs available // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. № 5. P. 952–958.
19. Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F. et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex // *Cancer Cell.* 2004. Vol. 5. № 4. P. 317–328.
20. Molina M.A., Codony-Servat J., Albanell J. et al. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. № 12. P. 4744–4749.
21. Junttila T.T., Sundvall M., Määttä J.A. et al. ErbB4 and its isoforms: selective regulation of growth factor responses by naturally occurring receptor variants // *Trends Cardiovasc. Med.* 2000. Vol. 10. № 7. P. 304–310.
22. Agus D.B., Akita R.W., Fox W.D. et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth // *Cancer Cell.* 2002. Vol. 2. № 2. P. 127–137.
23. Scheuer W., Friess T., Burtcher H. et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69. № 24. P. 9330–9336.
24. Baselga J., Gelmon K.A., Verma S. et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 7. P. 1138–1144.

Neoadjuvant targeted therapy of breast cancer

V.F. Semiglazov¹, T.Yu. Semiglazova¹, A.A. Bozhok¹, A.G. Manikhas³, A.G. Vasilyev¹, V.V. Semiglazov², I.V. Nikitina¹, K.S. Nikolayev¹

¹ Federal state budgetary institution ‘Petrov Research Institute of Oncology’ of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

² State Educational Institution of Higher Professional Training ‘St. Petersburg Pavlov State Medical University’ of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

³ St-Petersburg Government-owned Health Institution ‘Minucipal Clinical Oncologic Dispensary’

Contact person: Vladimir Fyodorovich Semiglazov, vsemiglazov@mail.ru

Neoadjuvant systemic therapy is a frequent option in systemic treatment of breast cancer. Targeted therapies including trastuzumab (Herceptin®) and pertuzumab significantly improve patients’ outcomes in HER2-positive breast cancer. Certain part of patients with HER2-positive breast cancer may be cured using targeted therapies only, without chemotherapy.

Key words: breast cancer, targeted therapy



Проводится
Правительством Москвы

VII МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС
«БИОТЕХНОЛОГИЯ: СОСТОЯНИЕ
И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ»

XI МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
«МИР БИОТЕХНОЛОГИИ - 2013»

МОСКВА, РОССИЯ

19 - 22 марта
2013

Новый Арбат, 36/9
(Здание Правительства
Москвы)

www.mosbiotechworld.ru

**ТЕМАТИКА КОНГРЕССА:
ПЛЕНАРНЫЕ ЗАСЕДАНИЯ:**

- «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И БИОТЕХНОЛОГИЯ»,
- «ПРОБЛЕМЫ БИОБЕЗОПАСНОСТИ», «БИОЭТИКА»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА»
- Круглый стол «СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ»
- Круглый стол «БИОМЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА»
- Секция «ИММУННАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЯ В ФАРМАЦИИ»
- Секция «НАНОБИОТЕХНОЛОГИЯ»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ КЛАСТЕРЫ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПЛАТФОРМЫ»
- Секция «БИОИНФОРМАТИКА»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЯ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ»
- Заседание в рамках секции «БИОТЕХНОЛОГИЯ РАСТЕНИЙ И ПОЧВЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ»
- Заседание в рамках секции «БИОТЕХНОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ»
- Круглый стол «ЛЕСНАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ: ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ К ИННОВАЦИЯМ»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЯ И ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЯ И ПРОМЫШЛЕННОСТЬ»
- Заседание в рамках секции «БИОТЕХНОЛОГИЯ И АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ЭНЕРГЕТИКА»
- Секция «БИОКАТАЛИЗ И БИОКАТАЛИТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ»
- Секция «БИОГЕОТЕХНОЛОГИЯ»
- Секция «БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ЗАГРЯЗНЕНИЙ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ: ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ»
- Секция «СОВРЕМЕННЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ»
- Секция «ИННОВАЦИИ, ФИНАНСЫ И БИЗНЕС»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЯ И ПРОБЛЕМЫ БОЛЬШИХ ГОРОДОВ»
- Секция «БИОТЕХНОЛОГИЯ И ОБРАЗОВАНИЕ»

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СИМПОЗИУМЫ:

- «EURO-BIOTECH - МОДЕРНИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ПОДГОТОВКИ БИОТЕХНОЛОГОВ В СТРАНАХ СНГ В УСЛОВИЯХ БОЛОНСКИХ РЕФОРМ»
- «ЧЕРНОМОРСКАЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ: СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВО»

Приним тезисов до 20 января 2013 .

Правила оформления на сайте:

<http://www.mosbiotechworld.ru/rus/pub.php>

Конкурс молодых ученых: условия участия на сайте:

<http://www.mosbiotechworld.ru/rus/konkurs.php>



Контакты: ЗАО «Экспо-биохим-технологии»

Телефон: (495) 645-78-70, 645-82-57

E-mail: aleshnikova@mosbiotechworld.ru, atv@biomos.ru, ser@biomos.ru, lpkrylova@sky.chph.ras.ru

Internet: www.mosbiotechworld.ru



¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

² ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава-соцразвития РФ

³ Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. С.М. Березина, Санкт-Петербург

⁴ Частная практика

Предоперационная (неoadъювантная) эндокринотерапия рака молочной железы

В.Ф. Семиглазов¹, В.В. Семиглазов², Г.А. Дашян¹, В.Г. Иванов¹,
А.Е. Клетсель⁴, Е.К. Жильцова¹, Р.В. Донских¹, Т.Ю. Семиглазова¹,
Д.Е. Мацко³, Ж.В. Брянцева¹, И.В. Никитина¹, Д.Е. Щедрин¹,
Л.М. Берштейн¹

Адрес для переписки: Владимир Федорович Семиглазов, vsemiglazov@mail.ru

Неoadъювантная эндокринотерапия является превосходным вариантом лечения для пожилых больных с позитивными по эстрогеновым рецепторам (ЭР+) опухолями в случае невозможности выполнения хирургического вмешательства в качестве первого этапа из-за тяжелых сопутствующих заболеваний. Для такой категории больных уменьшение размеров первичной опухоли может сделать возможным выполнение органосохраняющих операций, а для отдельных больных с короткой ожидаемой продолжительностью жизни применение эндокринотерапии может обеспечить контроль над течением заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная эндокринотерапия

Относительно недавно неoadъювантная эндокринотерапия стала рассматриваться как привлекательная альтернатива химиотерапевтическому лечению у постменопаузальных пациенток с крупными или неоперабельными опухолями, позитивными по эстрогеновым рецепторам (ЭР+). И хотя на сегодняшний день не было проведено крупных рандомизированных

исследований, в которых бы сравнивали результаты одного только хирургического лечения и проведения неoadъювантной эндокринотерапии с последующим хирургическим вмешательством, ряд исследований ингибиторов ароматазы продемонстрировал обнадеживающие результаты. В нескольких крупных исследованиях проводилось сравнение различных ингибиторов ароматазы и тамоксифена. Одной из основных конечных точек, по которым проводилась оценка, являлась частота выполнения органосохраняющего лечения. Есть ряд преимуществ от использования неoadъювантной эндокринотерапии в сравнении с хирургической операцией в качестве первого этапа лечения. Наиболее очевидным из них является возможность снижения стадии за-



болевания и уменьшения размера крупных или местнораспространенных опухолей, что позволяет оптимизировать хирургическое вмешательство или уменьшить его объем. Например, часто в случаях, когда больной показана мастэктомия, при помощи неoadъювантной эндокринотерапии удается уменьшить объем вмешательства до органосохраняющей операции. Это тем более важно, если учесть, что органосохраняющая операция, дополненная лучевой терапией, обладает значительными преимуществами в аспекте психологической реабилитации, лучшим косметическим результатом при схожем результате лечения в сравнении с мастэктомией. На сегодняшний день данные долгосрочного наблюдения за больными, подвергнутыми органосохраняющему лечению после неoadъювантной терапии, ограничены, но уже имеющиеся результаты являются весьма обнадеживающими. Большинство пациенток, у которых удается избежать мастэктомии при помощи неoadъювантной гормональной терапии, относятся к старшей возрастной группе, однако исследования показывают, что при предоставлении выбора пожилые больные выбирают мастэктомию не чаще, чем более молодые.

Летрозол в сравнении с тамоксифеном

В НИИ онкологии с 1997 по 2004 г. было проведено четыре рандомизированных испытания неoadъювантной эндокринотерапии рака молочной железы (РМЖ). Первое из них выполнено в рамках Международного многоцентрового протокола 024 «Неoadъювантная гормонотерапия летрозолом против тамоксифена у женщин с РМЖ ЭР+/ПР+ в постменопаузе» (спонсор – компания «Новартис», Швейцария) [1]. Результаты исследования 024, включавшего 377 больных РМЖ ЭР+, показали, что частота клинических ответов значительно выше при лечении летрозолом, в сравнении с тамоксифеном (55% против 36%, $p < 0,001$). Пациентам, полу-

чавшим летрозол, значительно чаще выполнялись органосохраняющие операции, чем в группе «тамоксифен» (45% против 35%, $p = 0,022$). Медиана времени до появления ответа равнялась 66 дням в группе «летрозол» и 70 дням в группе «тамоксифен». Особенно высокие показатели, свидетельствующие в пользу летрозола, наблюдались у больных, опухоли которых экспрессировали одновременно рецепторы человеческого эпидермального фактора роста (Human Epidermal Growth Factor Receptor) HER1 и/или HER2 и рецепторы эстрогенов (ЭР+). Найденная закономерность подтверждается и данными других исследований, свидетельствующих об относительно слабом ответе таких опухолей на терапию тамоксифеном, что близко по сути к механизму прогрессии на тамоксифене из-за его преобладающего эффекта агониста в присутствии HER1 или HER2 или при активации HER1 или HER2 патогенетического механизма роста РМЖ [2].

Анастрозол в сравнении с тамоксифеном

В продолжающемся исследовании, названном IMPACT (IL34: Immediate Preoperative Arimidex Compared to Tamoxifen – Непосредственное предоперационное применение Аримидекса по сравнению с тамоксифеном), сравнивается анастрозол (1 мг/сут) с тамоксифеном (20 мг/сут) и с комбинацией «анастрозол + тамоксифен» (А + Т). Промежуточные результаты проекта IMPACT были доложены в 2003 г. на Ежегодной конференции по раку молочной железы в Сан-Антонио (США). Вопреки ожиданиям, не было обнаружено достоверных отличий частоты объективных ответов опухоли при сравнении анастрозола (Аримидекса) с тамоксифеном и с комбинацией «А + Т». Этот вывод, по признанию исполнителей проекта, нельзя назвать окончательным, так как частота органосохраняющих операций в группе больных, получавших анастрозол, оказалась

достоверно выше (в 1,5 раза), чем среди больных, леченных в предоперационном периоде тамоксифеном.

Второе клиническое испытание проходило в рамках Международного адъювантного проекта АТАС (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination – Аримидекс (А) против тамоксифена (Т) против комбинации (А + Т) в неoadъювантной эндокринотерапии постменопаузальных больных РМЖ с ЭР+ опухолями), только со значительно меньшим числом включенных пациентов.

С 1998 по 2002 г. в исследование включено 87 больных РМЖ постменопаузального возраста (от 55 до 74 лет) с рецепторположительными опухолями (ЭР+ и/или прогестероновый рецептор (ПР)+), отнесенными к категории T2N1M0, T3N0-1M0, T4N0M0.

При клинической оценке (пальпация) полный ответ опухоли наблюдался у 13,3% больных 1-й группы (получавших лечение анастрозолом), 10,3% больных 3-й группы (получавших тамоксифен) и ни разу – во 2-й группе (получавших комбинированное лечение анастрозолом и тамоксифеном). Частичный ответ достоверно чаще наблюдался в группе больных, получавших один анастрозол, по сравнению с лечеными тамоксифеном или получавшими комбинированное лечение (А + Т) (80% против 48% и против 42%, $p = 0,048$). При оценке лечебного эффекта с помощью маммографии объективный ответ (частичный или полный регресс опухоли) наблюдался у 55,5% больных, получавших анастрозол, 40% больных, получавших комбинированное лечение (А + Т), и у 36% больных, получавших тамоксифен ($p = 0,058$). При изучении лечебного эффекта с помощью динамического ультразвукового исследования молочных желез объективный ответ зарегистрирован у 44% больных, получавших анастрозол, 32% больных, получавших комбинированную эндокринотерапию (А + Т), и у 30% больных, получавших один тамоксифен.

ОНКОЛОГИЯ



При патоморфологическом изучении операционных препаратов полное исчезновение инвазивных опухолевых клеток (ПСР) наблюдалось у двух больных после лечения анастрозолом, у одной больной после комбинированного лечения и у одной больной после терапии тамоксифеном.

Органосохраняющие операции (сегментарная резекция + подмышечная диссекция) были выполнены у 42% больных 1-й группы (получавших один анастрозол), у 30% больных, получавших комбинированную эндокринотерапию (А + Т), и у 30% больных, получавших один тамоксифен ($p=0,056$). В работе было также показано явное уменьшение уровня рецепторов прогестерона (ПР) в группе больных, получавших один анастрозол. У 14 из 30 больных, получавших тамоксифен (то есть в 46,6% случаев), после лечения не определялись рецепторы прогестерона. Средний уровень рецепторов прогестерона до лечения анастрозолом достигал 106 фмоль/мг, а после окончания лечения – лишь 11,3 фмоль/мг. Экспрессия ПР эффективно подавлялась анастрозолом, но не тамоксифеном.

В сравнительном исследовании предоперационной терапии Ариמידексом или тамоксифеном (PROACT, Preoperative Arimidex Compared to Tamoxifen) критерии включения были аналогичны критериям в исследовании IMPACT, хотя в него тоже включались неоперабельные больные [3]. Это исследование также отличалось тем, что включало группу больных, получавших конкурентную неоадъювантную химиотерапию. Рандомизация проводилась до набора 202 больных, получавших лечение анастрозолом, или 201 больной, получавшей лечение тамоксифеном в течение 3 месяцев. Между группами исследования не было отмечено значимой разницы в частоте объективных ответов при оценке методом ультразвукового исследования (УЗИ) или методом установки металлических клипс по периферии опухолевого узла. Однако была

отмечена тенденция в отношении улучшения результатов лечения в группе больных, получавших анастрозол, при сравнении с другими группами, получавшими только эндокринотерапию тамоксифеном. Значительно более высокая частота объективного ответа отмечалась в группе лечения анастрозолом среди больных, нуждавшихся в мастэктомии или считавшихся неоперабельными на момент включения в группу.

Эксеместан в сравнении с тамоксифеном

Несколько недавно проведенных клинических испытаний говорят в пользу применения ингибиторов ароматазы в качестве неоадъювантной терапии гормоночувствительного РМЖ. Например, нами были представлены результаты исследования, в котором сравнивали эффективность эксеместана и тамоксифена в качестве неоадъювантной терапии [4]. В этом исследовании, включившем 151 постменопаузальную больную, пациенты с ЭР+ или ПР+ РМЖ рандомизировались в группы 3-месячного неоадъювантного лечения тамоксифеном или эксеместаном. Неоадъювантная терапия эксеместаном приводила к значительному повышению частоты клинических объективных ответов на лечение (76% против 40%, $p=0,05$) и повышению частоты выполнения органосохраняющих операций (37% против 20%, $p=0,05$), однако не было отмечено значимой разницы при оценке ответа на лечение методом маммографии и УЗИ. Таким образом, эксеместан является более эффективным препаратом для проведения неоадъювантной терапии у постменопаузальных больных с ЭР-позитивным РМЖ, нежели тамоксифен.

Прямое сравнение неоадъювантной эндокринотерапии и химиотерапии

В течение многих лет первичное системное (неоадъювантное) лечение, предшествующее местно-

му лечению, предлагалось больным местнораспространенным РМЖ с целью сделать болезнь операбельной. Химиотерапия являлась основным вариантом в этом подходе, однако в течение последнего времени неоадъювантная эндокринотерапия стала развиваться в качестве привлекательной альтернативы для лечения постменопаузальных больных с крупными ЭР-позитивными опухолями. В ряде рандомизированных исследований (P024, IMPACT, PROACT) проводилось прямое сравнение эффективности тамоксифена и различных ингибиторов ароматазы. Важным критерием оценки во всех этих исследованиях являлась частота, с которой удавалось выполнять органосохраняющие операции. Рецепторы стероидных гормонов в опухоли (ЭР и/или ПР) – мишень для эндокринотерапии. Предоперационная химиотерапия может оказаться менее эффективной у постменопаузальных больных при наличии ЭР и/или ПР. По крайней мере, это утверждение справедливо для доксорубицин- или таксансодержащих схем. Частота полных патоморфологических регрессов (pCR, complete pathomorphological response) после проведения неоадъювантной химиотерапии значительно выше среди больных с ЭР-негативными ПР-негативными опухолями, нежели среди больных с опухолями, характеризующимися экспрессией (даже очень низкой) рецепторов стероидных гормонов [5, 6]. В исследовании ECTO I (The I European Cooperative Trial in Operable breast cancer – Первое европейское объединенное исследование операбельного рака молочной железы) полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) после неоадъювантной химиотерапии наблюдался у 42% больных с ЭР-негативными опухолями по сравнению с 12% в группе ЭР-позитивных больных [7]. В исследовании NSABP B-27 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 – Протокол



национального проекта хирургического и адъювантного лечения рака молочной железы и кишечника В-27) у больных с ЭР-негативными опухолями значительно чаще наблюдался pCR, нежели у больных с ЭР-позитивными опухолями, как при лечении по схеме AC, так и при последовательном добавлении доцетаксела [8]. До проведения нашего проспективного рандомизированного исследования существовало очень мало, если таковые вообще были, прямых сравнений неoadъювантной эндокринотерапии и неoadъювантной первичной химиотерапии у больных гормоночувствительным РМЖ. На конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинических онкологов) 2004 (Новый Орлеан, США) было признано, что это первое в мире прямое рандомизированное исследование, сравнивающее неoadъювантную эндокрино- и химиотерапию.

Представленное исследование является открытым рандомизированным исследованием фазы IIb, направленным на сравнение эффективности ежедневной эндокринотерапии (эксеместан или анастрозол) и химиотерапии (доксорубин и паклитаксел, каждые 3 недели, 4 цикла) у постменопаузальных больных первичным ЭР-позитивным РМЖ.

239 больных ЭР-позитивным и/или ПР-позитивным РМЖ (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0) рандомизировались в группы неoadъювантной эндокринотерапии (анастрозол 1 мг/день или экземестан 25 мг/день в течение 3 месяцев, 121 больная) или химиотерапии (доксорубин 60 мг/м², паклитаксел 200 мг/м², 4 цикла с перерывом в 3 недели, 118 больных). На момент включения в исследование больным не представлялось возможным выполнить органосохраняющую операцию. После выполнения органосохраняющей операции все пациенты подвергались лучевой терапии (в дозе 50 Гр в 25 фракций). Средний период наблюдения составил 5,6 лет.

Таблица. Общая частота объективного ответа на лечение среди больных с высокой экспрессией эстрогеновых рецепторов*

Ответ на лечение	Эндокринотерапия (n = 70)	Химиотерапия (n = 63)	Значение p
Ответ по данным клинического осмотра	49 (70%)	38 (60%)	0,068
Ответ по данным маммографии	46 (66%)	38 (60%)	0,088
Выполнение органосохраняющей операции	30 (43%)	15 (24%)	0,054

* Высокий уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов определяется при значении ≥ 6 баллов по шкале Allred или ≥ 120 фмоль/мг.

На данный момент уже опубликованы результаты первичной оценки эффективности терапии [9]. Частота ответа (ЧО = частичный регресс (ЧР) (partial regression, PR) + полный регресс (ПР) (complete regression, CR)) была одинаковой в группе эндокринотерапии (65,5%) и в группе химиотерапии (63,6%, $p > 0,5$). Первичный анализ показал одинаковую частоту ответа среди больных, получавших экземестан и анастрозол. Это позволило нам рассмотреть и проанализировать данные по всем больным, получавшим ингибиторы ароматазы в группе эндокринотерапии. Была отмечена тенденция к более высокой частоте ответа на лечение и выполнения органосохраняющих операций в группе больных с высокой экспрессией ЭР (значение Allred ≥ 6) в группе эндокринотерапии в сравнении с группой химиотерапии (43% против 24%, $p = 0,054$; табл.).

Не было отмечено значимой разницы между эндокринотерапией и химиотерапией в отношении частоты местнорегионарного рецидива и появления отдаленных метастазов у больных (8,2% и 7,6%, $p = 0,99$; 14,8% и 15,2%, $p = 0,83$ соответственно). Не было также отмечено значимой разницы в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости между 121 больной, получавшей неoadъювантную эндокринотерапию, и 118 больными, получавшими химиотерапию: 71,0% и 67,7% соответственно ($p > 0,5$). После 5,6 лет наблюдения были собраны данные

о 35 «событиях» в группе больных, получавших эндокринотерапию (24 из 66, подвергшихся мастэктомии, и 11 из 55, подвергшихся органосохраняющей операции). Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости равнялись 63,6% после мастэктомии и 72,6% после органосохраняющей операции ($p = 0,076$). Побочные явления лечения чаще наблюдались среди больных, получавших химиотерапию. Не было отмечено ни одного серьезного нежелательного явления в группе пациенток, получающих эндокринотерапию. У 6 больных, получающих химиотерапию, была зафиксирована фебрильная нейтропения, приводящая к прерыванию лечения. Случаев смерти не было.

Наше исследование показало, что у постменопаузальных больных с ЭР-положительными опухолями эндокринотерапия ингибиторами ароматазы дает такую же частоту объективного ответа на лечение, частоту выполнения органосохраняющих операций, 5-летнюю безрецидивную выживаемость, как и химиотерапия. Нежелательные явления чаще наблюдались у больных, получавших химиотерапию. Эндокринотерапия хорошо переносилась больными. Предоперационная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы является разумной альтернативой предоперационной химиотерапии у постменопаузальных женщин с ЭР-положительными опухолями, в особенности у пожилых больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.



**Комбинированная
эндокринотерапия
и анти-HER2-терапия больших
с коэкспрессией рецепторов
стероидных гормонов и HER2**

Рак молочной железы – гетерогенное заболевание, состоящее из различных молекулярных подтипов, определяемых профилированием генов экспрессии. Идентификация этих подтипов все чаще используется для установления клинического исхода (то есть прогноза заболевания) и выбора терапевтических подходов. Молекулярные подтипы в значительной мере определяются экспрессионным статусом гормональных рецепторов и 2-м рецептором человеческого эпидермального фактора роста [10]. Однако коэкспрессия гормональных рецепторов (ЭР/ПР) и HER2 наблюдается не очень часто при РМЖ; все же приблизительно половина сверхэкспрессирующих HER2 опухолей также коэкспрессируют гормональные рецепторы. Как эти опухоли ведут себя и, что более важно, как они отвечают на различные виды терапии, остается вопросом, на который пока нет исчерпывающего ответа. Однако известно, что гормонально-рецепторная позитивность (ЭР+ и/или ПР+) предсказывает эффективность эндокринотерапии, а экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что повышенная экспрессия HER2 ответственна за явную резистентность к гормонотерапии даже при наличии в опухоли гормональных рецепторов [2]. В дополнение к этому отметим: повышенная экспрессия HER2 является независимым неблагоприятным прогностическим фактором безотносительно гормонально-рецепторного статуса опухоли. Поэтому ЭР+/HER2+ опухоли могут быть слишком агрессивными, чтобы получить какую-то пользу от одной гормонотерапии. Эти наблюдения служат серьезным основанием для исследования комбинированной анти-ЭР- и анти-HER2-терапии при ЭР+/HER2+ опухолях молочной железы. Стратегии лечения, направленные на HER2, в докли-

нических моделях показали возможность преодоления резистентности к эндокринотерапии при ЭР+/HER+ опухолях [11]. Хотя анти-HER2-терапия (трастузумаб, лапатиниб) в комбинации с химиотерапией является стандартом лечения местнораспространенного и метастатического РМЖ, остается открытым вопрос, будет ли эффективной комбинация «анти-HER2-терапия + гормональная терапия». Если такая комбинация окажется полезной, это будет означать появление новых возможностей выбора вида лечения при ЭР-положительном/HER2-положительном раке молочной железы.

Только в двух исследованиях, включая наше испытание, имеются проспективные и определенные доказательства того, что HER2-позитивные опухоли действительно менее чувствительны к гормонотерапии. Это особенно очевидно в исследовании S. Johnston и соавт. [12], в котором ответ (RR, response rate) на гормонотерапию в HER2-позитивной популяции (15%) составлял лишь половину того, что наблюдался во всей популяции больных, включая и HER-негативных больных (32%). И, что еще более важно, эти исследования впервые продемонстрировали, что добавление любого из двух официально разрешенных видов анти-HER2-терапии – как моноклонального антитела трастузумаба, так и ингибитора тирозинкиназы лапатиниба – к гормонотерапии ингибиторами ароматазы (летрозолу или анастрозолу) приводит к существенному улучшению показателей беспрогрессивной выживаемости (PFS, progression free survival) и увеличению показателя ответа на лечение (RR) у больных с ЭР+ и HER2+ опухолями.

**Лечение летрозолом
в комбинации с ингибитором
mTOR эверолимусом**

Маммарная мишень рапамицина (mTOR, mammalian target of rapamycin) – киназа в PI3K/Akt-сигнальном патогенетичес-

ком пути – интегрирует стимуляцию фактора роста с другими сигнальными путями, контролирующими клеточный рост и пролиферацию [11].

При раке молочной железы PI3K/mTOR модулирует ответы на сигналы, передающиеся через рецепторы эстрогенов и через семейство человеческого эпидермального фактора роста (EGFR – HER2). Этот патогенетический путь важен в клинической чувствительности РМЖ к эндокринной терапии.

В эксперименте было показано, что клетки рака молочной железы с нарушенной регуляцией Akt-сигнального пути становятся резистентными к гормонотерапии, но чувствительность может быть восстановлена с помощью применения эверолимуса или других ингибиторов mTOR [11, 13, 14]. Более того, на моделях эстрогензависимого рака молочной железы субнаномолекулярные концентрации эверолимуса тормозили рост опухолевых клеток *in vitro* и усиливали противоопухолевую активность ингибитора ароматазы летрозола.

В нашей работе показатель клинического объективного ответа (CR+RP), оцененного с помощью пальпации, равнялся 68% у пациентов группы «эверолимус» и 59% в группе «плацебо». При расчетах по одностороннему тесту (хи-квадрат, $p=0,0616$; порог достоверности $p \leq 0,10$) полные ответы (CR) на лечение наблюдались у 13% больных группы «эверолимус» и 9% больных группы «плацебо»; частичные ответы (PR) отмечались у 55% пациентов в группе «эверолимус» и у 50% пациентов группы «плацебо».

Заключение

Последние исследования ясно продемонстрировали, что ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол) и ингибитор ароматазы (эксеместан) могут стать препаратами выбора для терапии первой линии гормоночувствительного метастатического РМЖ, а профиль безопасности препара-

Онкология



тов делает их привлекательными для назначения в неoadъювантной и адъювантной терапии у постменопаузальных женщин с ЭР+/ПР+ опухолями. В настоящее время ингибиторы ароматазы исследуются (в том числе с участием НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) в качестве препаратов для «химиопрофилактики» рака молочной железы у женщин группы высокого риска. ☺

Литература

1. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J. et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12. № 11. P. 1527–1532.
2. Ellis M.J., Coop A., Singh B. et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. № 18. P. 3808–3816.
3. Cataliotti L., Buzdar A.U., Noguchi S. et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen (PROACT) trial // *Cancer.* 2006. Vol. 106. № 10. P. 2095–2103.
4. Semiglazov V., Kletsel A., Semiglazov V. et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0) [abstract] // *J. Clin. Oncol.* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 23. № 16S. Part I of II (Supplement). 2005. P. 530.
5. Colleoni M., Viale G., Zahrieh D. et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10. № 19. P. 6622–6628.
6. Colleoni M., Viale G., Zahrieh D. et al. Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. № 3. P. 465–472.
7. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. № 24. Pt. 1. P. 8715–8721.
8. Bear H.D., Anderson S., Smith R.E. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 13. P. 2019–2027.
9. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer // *Cancer.* 2007. Vol. 110. № 2. P. 244–254.
10. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours // *Nature.* 2000. Vol. 406. № 6797. P. 747–752.
11. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 16. P. 2630–2637.
12. Johnston S., Pippen J. Jr., Pivot X. et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 33. P. 5538–5546.
13. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашиян Г.А. Эндокринотерапия раннего рака молочной железы. М.: Медпресс-информ, 2011. 94 с.
14. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазова Т.Ю. и др. Неoadъювантная системная терапия рака молочной железы. Руководство для врачей. СПб.: Аграф+, 2011. 112 с.

Preoperative (neoadjuvant) endocrine therapy of breast cancer

V.F. Semiglazov¹, V.V. Semiglazov², G.A. Dashyan¹, V.G. Ivanov¹, A.Ye. Kletsel⁴, Ye.K. Zhiltsova¹, R.V. Donskikh¹, T.Yu. Semiglazova¹, D.Ye. Matsko³, Zh.V. Bryantseva¹, I.V. Nikitina¹, D.Ye. Shchedrin¹, L.M. Bershtein¹

¹ Federal state budgetary institution ‘Petrov Research Institute of Oncology’ of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

² State Educational Institution of Higher Professional Training ‘St. Petersburg Pavlov State Medical University’ of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

³ Diagnostic and Treatment Center of the Beriozin International Institute of Biologic Systems, St. Petersburg

⁴ Private practice

Contact person: Vladimir Fyodorovich Semiglazov, vsemiglazov@mail.ru

Neoadjuvant endocrine therapy is an excellent treatment option for elderly patients with ER (estrogen receptor)-positive breast cancer not eligible for primary surgery due to severe comorbid conditions. In such patients reduction of size of the primary tumor may arrange for breast conserving surgery to be done, and in certain patients with short life-expectancy endocrine therapy may provide disease control.

Key words: breast cancer, neoadjuvant endocrine therapy



ФГБУ
«НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

К вопросу об интерпретации результатов сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Технетрилом у больных РМЖ

П.В. Криворотько, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, В.Ф. Семиглазов,
П.И. Крыжевицкий, О.В. Зотова, Л.А. Жукова, Т.Ю. Семиглазова,
Ж.В. Брянцева

Адрес для переписки: Петр Владимирович Криворотько, dr.krivorotko@mail.ru

Цель: изучить диагностические возможности сцинтиграфии молочной железы (СМЖ) с помощью отечественного радиофармпрепарата (РФП) Технетрила, меченного ^{99m}Tc .

Материал и методы. СМЖ выполнена 132 женщинам в возрасте от 32 до 68 лет. Визуализация обеих молочных желез (МЖ) в планарном режиме выполнялась в боковых и передней проекциях через 10–15 мин после в/в введения 740–860 МБк ^{99m}Tc -Технетрила. Затем проводилось исследование в режиме эмиссионной компьютерной томографии (ЭКТ). Морфологическая верификация изменений в МЖ осуществлялась во всех случаях.

Результаты. У 132 женщин произведена визуализация 262 МЖ. Чувствительность (Ч), специфичность (Сп) и общая точность (ОТ) планарной СМЖ составили 94% (105/112), 97% (245/252) и 96%. При планарном исследовании 132 МЖ с подозрением на наличие в них рака молочной железы (РМЖ) СМЖ показала невысокую Сп – 68% (7/21), Ч достигла 94% (105/112), ОТ – 90%. ЭКТ не показала видимых преимуществ: Ч – 89% (100/112), Сп – 77% (5/21), ОТ – 89%. Использование полуколичественного коэффициента накопления РФП в опухоли позволило выделить 4 группы больных с различной, по данным СМЖ, вероятностью наличия РМЖ (от 2–10% до 96%).

Выводы. Современные методы СМЖ обеспечивают высокую чувствительность (88–96%) и точность при выявлении РМЖ любого диаметра, а использование дополнительных диагностических критериев, в частности полуколичественного коэффициента накопления РФП в опухоли, позволяет существенно повысить специфичность (до 94%) диагностических заключений.

Ключевые слова: рак молочной железы, сцинтиграфия, диагностика



Введение

В конце прошлого столетия возник широкий интерес к использованию радионуклидных методов в диагностике заболеваний молочной железы. В 1990-х гг. появились исследования, в которых изучались возможности сцинтиграфии МЖ с туморотропными липофильными катионными комплексами, меченными ^{99m}Tc . Параллельно проводились многоцентровые рандомизированные исследования, которые показали высокую информативность сцинтиграфии при диагностике новообразований МЖ размерами более 1 см и относительно невысокую чувствительность метода при ранней диагностике РМЖ диаметром менее 1 см [1]. Маммография и ультразвуковое исследование МЖ по-прежнему являются диагностическими стандартами при РМЖ, несмотря на наличие существенных недостатков у обоих методов. К таким недостаткам, в частности, относятся невысокая специфичность, ограниченные возможности при выявлении раннего РМЖ, особенно у больных с плотной тканью МЖ, явлениями фиброаденоматоза. Бурное развитие технической базы ядерной медицины и, в первую очередь, стремительный рост распространенности методов позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при диагностике и определении степени распространенности злокачественных новообразований различных локализаций способствовали возрождению интереса к методам радионуклидной визуализации РМЖ [2]. При ранней диагностике РМЖ с помощью ПЭТ наибольшую эффективность продемонстрировали специализированные маммографические томографы, которые позволяют обнаруживать ранние (до 10 мм) формы РМЖ в 92–96% случаев [3]. Одинаковые результаты были получены и при использовании однофотонных специализированных детекторов, выявляющих очаги гиперфиксации туморотропных препаратов,

меченных ^{99m}Tc . При проведении сцинтиграфии МЖ с использованием указанных специализированных детекторов чувствительность и специфичность маммосцинтиграфии при выявлении РМЖ диаметром менее 10 мм составляют 91–93% и 77–79% соответственно [4, 5]. Учитывая представленные данные, можно сказать, что произошло возрождение интереса к клиническому использованию методов радионуклидной визуализации РМЖ, разработке сцинтиграфических признаков, обеспечивающих раннее выявление минимальных форм РМЖ, с одной стороны, и позволяющих повысить специфичность традиционных методов диагностики – с другой.

Целью представленного исследования является изучение диагностических возможностей современных методов визуализации РМЖ с помощью отечественного РФП Технетрил, меченного ^{99m}Tc , и уточнение критериев интерпретации получаемых сцинтиграфических изображений.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов радионуклидной визуализации молочных желез 132 женщин в возрасте от 26 до 81 года, которые проходили обследование в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в связи с подозрением на РМЖ. Все пациентки проходили клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя маммографию и ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ и зон регионарного лимфооттока.

128 женщинам проводилось морфологическое исследование материала патологического очага в молочной железе, полученного при тонкоигольной биопсии, трепанобиопсии образования МЖ и/или после оперативного вмешательства. У 14 из 132 пациенток попытка морфологической верификации диагноза не проводилась, так как по результатам комплексного обследования патологических очагов в ткани молочной железы не было найдено.

Информативность планарных исследований с использованием специализированных детекторов примерно на 10–15% превосходит возможности методик, основанных на получении томографических изображений.

Все инвазивные манипуляции на диагностическом этапе проводились амбулаторно в клинко-диагностическом отделении НИИ онкологии. Оперативные вмешательства выполнялись стационарно в условиях 1-го хирургического отделения.

Позитивная сцинтиграфия МЖ осуществлялась в планарном и томографическом режимах на эмиссионном компьютерном томографе Арех SP6, с двумя прямоугольными детекторами, снабженными низкоэнергетическими высокочувствительными коллиматорами. Исследование в планарном режиме выполнялось через 10–15 мин после введения отечественного туморотропного препарата ^{99m}Tc -Технетрил 740–860 МБк в вену одной из стоп. Одновременная визуализация обеих МЖ в боковых проекциях проводилась в положении пациентки лежа на животе. При этом между МЖ помещалась специальная подушка со свинцовым вкладышем, а детекторы гамма-камеры, снабженные параллельными высокоразрешающими коллиматорами для энергии 140 КэВ, располагались в боковых проекциях (под углом 90 и 270 градусов) в непосредственной близости – соприкосновении с обеими МЖ. В случае невозможности проведения исследования в положении на животе выполнялась последовательная визуализация правой и левой МЖ в положении больной на боку. После исследования в боковых проекциях в обязательном порядке осуществлялась визуализация МЖ в пе-



редней проекции, что позволяет обнаружить РМЖ, локализованный во внутренних квадрантах. В качестве заключительного этапа у всех обследованных пациенток выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с величиной шага томографического исследования 3–6 градусов, временем экспозиции кадра 30–60 сек и углом вращения 180 градусов для каждого детектора. Реконструкция и обработка полученных изображений проводились на рабочей станции с помощью Hanning-фильтра. Параметры фильтра подбирались индивидуально в процессе анализа реконструированного изображения. Толщина восстановленных поперечных срезов колебалась от 2 до 4 пикселов. Оценка полученных скинтиграмм выполнялась в соответствии со следующими критериями: наличие/отсутствие участков гиперфиксации туморотропного РФП в МЖ и зонах регионарного лимфооттока, форма очага (правильная, неправильная), характер границ (четкие, нечеткие), интенсивность и равномерность распределения РФП в очагах патологической гиперфиксации. У всех больных с гиперфиксацией РФП в МЖ также рассчитывался полуколичественный показатель интенсивности гиперфиксации РФП, который определялся как отношение удельного числа импульсов в области максимальной гиперфиксации РФП к удельному числу импульсов в прилегающих участках неизменной МЖ. Показатели диагностической информативности (специфичность, чувствительность, общая точность) планарной скинтиграфии и ОФЭКТ МЖ рассчитывались в соответствии со стандартными рекомендациями. В качестве базового референсного критерия использовались результаты патоморфологического исследования гистологического материала. Как уже указывалось выше, у 14 пациенток с отсутствием клинических, инструментальных и ци-

тологических признаков РМЖ отсутствие опухолевого процесса подтверждалось результатами клинко-инструментального наблюдения в течение не менее 12 месяцев.

Результаты

Первичный РМЖ выявлен у 108 из 132 обследованных женщин по данным гистологического или цитологического исследования. В соответствии с результатами предоперационного обследования стадия опухоли в МЖ соответствовала Т1 в 35 случаях, Т2 – в 52, Т3 – в 8 и Т4 – в 13 наблюдениях. Кроме того, у 1 больной диагноз РМЖ был установлен на основании трепанобиопсии подмышечных лимфоузлов, при этом морфологическое исследование материала удаленной МЖ не позволило выявить первичного опухолевого очага. Случаев билатерального РМЖ не отмечено. У 24 пациенток выявлены доброкачественные изменения МЖ: локализованный фиброаденоматоз – в 21, фиброаденома – в 1 и внутривенная цистаденопапиллома – в 2 случаях. При планарной СМЖ очаги патологической гиперфиксации ^{99m}Tc -Технетрила обнаружены у 111 из 132 обследованных женщин. При этом изменения определялись у 104 из 108 (96,2%) больных РМЖ и у 7 из 24 пациенток с доброкачественными изменениями в МЖ. Следует особо отметить, что при радионуклидной визуализации 132 МЖ, не имеющих признаков опухолевого процесса, очаги патологической гиперфиксации РФП не выявлены ни в одном случае. Таким образом, при анализе результатов планарной СМЖ при обследовании 132 МЖ с подозрением на наличие РМЖ чувствительность (Ч), специфичность (Сп) и общая точность (ОТ) метода составили 96,3%, 70,8% и 91,6% соответственно. В целом, при визуализации 264 МЖ (132 – с подозрением на наличие РМЖ и 132 – без такового) показатели Сп и ОТ достигли 94% и 96%.

При ОФЭКТ МЖ очаги патологической гиперфиксации ^{99m}Tc -Технетрила определялись у 99 из 108 (91,6%) больных РМЖ и у 6 из 24 пациенток с доброкачественными процессами в МЖ. Показатели информативности ОФЭКТ в обследованной группе женщин существенно не отличались от показателей, полученных при планарной СМЖ: Ч, Сп и ОТ ОФЭКТ составили 91,6%, 75% и 88,6% соответственно.

При анализе информативности отдельных скинтиграфических признаков следует отметить, что одним из наиболее специфичных признаков РМЖ является наличие в МЖ очагов умеренной или интенсивной гиперфиксации ^{99m}Tc -Технетрила – у 69 из 70 больных этой группы при морфологическом исследовании определялся РМЖ. При этом в случае интенсивной гиперфиксации РФП диагноз РМЖ был установлен во всех 34 случаях. Однако при высокой специфичности чувствительность данного скинтиграфического признака составила всего 65%.

Использование полуколичественных показателей, с нашей точки зрения, позволяет более объективно оценивать интенсивность гиперфиксации туморотропных РФП в проекции патологических очагов. В связи с этим мы оценили возможность применения простого и практичного КН (коэффициент накопления), отражающего градиент накопления ^{99m}Tc -Технетрила в сравнении с окружающей патологической очаг нормальной тканью МЖ. Анализ данных показал, что при проведении планарной СМЖ наибольшая ОТ (88,6%) метода достигается при пороговом значении КН 1,2, то есть тогда, когда все очаги гиперфиксации РФП с КН более 1,2 рассматривались в качестве случаев РМЖ. При этом Ч полуколичественной оценки скинтиграмм повышается до 93,5% при относительно невысокой Сп (65,2%).

Существенного роста Сп (95,6%) диагностических заключений можно достигнуть при исполь-



зовании в качестве порогового значения КН, равного 1,4. Только у 1 из 24 пациенток с доброкачественными изменениями в МЖ КН составил 1,45. Однако высокая частота ложноотрицательных заключений (24 наблюдения) приводит к значительному снижению Ч (77,9%) и ОТ (81%) получаемых результатов.

В промежуточную группу попали пациентки с очагами незначительной гиперфиксации РФП и значениями КН в границах от 1,2 до 1,4 включительно. Таких женщин в обследованной нами группе оказалось двадцать шесть. У большинства из них (19 из 26) при морфологической верификации очагов гиперфиксации установлен диагноз РМЖ. Однако у 26,9% пациенток с промежуточными значениями КН (1,2–1,4) выявлены доброкачественные изменения в МЖ: у 5 – фиброаденоматоз, 1 – цистаденома и еще у одной пациентки – фиброаденома.

Таким образом, выполненный нами анализ информативности отдельных скинтиграфических признаков позволяет выделить несколько вариантов скинтиграфических изображений, ассоциированных с различным риском наличия РМЖ в обследуемой МЖ:

- *1-й вариант.* Представлен нормальным скинтиграфическим изображением МЖ с равномерным накоплением ^{99m}Tc-Технетрила на уровне фона, без очагов патологической гиперфиксации РФП;
- *2-й вариант.* Имеются очаги незначительной по интенсивности (КН менее 1,2) гиперфиксации РФП или участки

диффузного с неправильными контурами повышенного накопления РФП с КН менее 1,2. При таком варианте скинтиграфической картины риск наличия РМЖ не превышает 10%;

- *3-й вариант.* Характеризуется наличием очагов гиперфиксации РФП с КН от 1,2 до 1,4. При таком варианте имеется высокий (более 50%) риск обнаружения РМЖ, но так же высока вероятность ложноположительного (20–30%) заключения;
- *4-й вариант.* На скинтиграммах имеются очаги умеренной или интенсивной гиперфиксации РФП правильной или неправильной формы с КН более 1,4. В этом случае диагноз РМЖ не вызывает сомнений.

Обсуждение результатов

Таким образом, радионуклидная визуализация РМЖ с помощью меченных ^{99m}Tc положительно заряженных липофильных катионов рассматривается в качестве важного вспомогательного диагностического метода. В метаанализе М. Liberman и соавт. [1], включавшем в себя данные обследования 5340 пациенток с 5354 новообразованиями МЖ, СМЖ характеризуется достаточно высокой чувствительностью, специфичностью и общей точностью – 85,2%, 86,6% и 85,9% соответственно. Важным достоинством метода является высокая информативность при выявлении новообразований у больных с выраженным фиброаденоматозом, плотной тканью и/или ятрогенными изменениями МЖ. Многие авторы указывают на низкую чувствительность

СМЖ при обнаружении небольших новообразований диаметром до 10 мм [6]. Имеются сообщения об ограниченных возможностях метода при диагностике РМЖ, локализованного в медиальных квадрантах молочной железы. В этих случаях чувствительность СМЖ снижается до 35–64% [7]. Указанные недостатки существенно ограничивают возможности широкого клинического использования радионуклидной визуализации РМЖ.

Все это послужило толчком к разработке методов, повышающих чувствительность СМЖ, в результате была создана специализированная маммоскитиграфическая гамма-камера и внедрены новые методы сбора информации, в частности ОФЭКТ. Оптимизированная геометрия детекторов в сочетании с совершенствованием методических основ СМЖ, в первую очередь, в совокупности с использованием более высоких доз (от 740 до 1000 МБк) диагностического РФП, способствовали достоверному увеличению эффективности метода. По данным А. Spanu и соавт. [8], обследовавших с помощью специализированной маммографической гамма-камеры 343 пациентки с подозрением на РМЖ, чувствительность маммоскитиграфии при диагностике новообразований диаметром до 10 мм составила 89%. Проведенные клинические исследования последних лет показали расширившиеся возможности диагностики РМЖ с помощью «обычных» гамма-камер и методики ОФЭКТ. При этом, по данным некоторых авторов – А. Spanu и соавт. [8], О. Schillaci и соавт. [9], – чувствительность ОФЭКТ при выявлении непальпируемого РМЖ диаметром до 10 мм достигает 71–80%, что существенно выше показателей, приводимых в более ранних работах [6].

Учитывая ограниченную доступность специализированных гамма-камер для исследования молочных желез, мы изучили возможности использования «обычных» многофункциональных

Высокая специфичность СМЖ рассматривается как важное преимущество метода у пациенток с пальпируемыми образованиями МЖ. У этой категории обследуемых результаты СМЖ позволяют снизить количество неоправданных биопсий на 63% и снизить число пропущенных случаев РМЖ на 82%.



аппаратов при тщательном выполнении основных принципов, лежащих в основе применения специализированных детекторов: использование высокой дозы вводимого диагностического РФП, максимальное приближение детектора к молочной железе, получение качественных изображений всех отделов МЖ с высокой плотностью счета и максимальное удаление от прилежащих анатомических структур, «загрязняющих» изображение молочных желез. Поставленные задачи решались нами с помощью тщательного позиционирования пациенток на специальной подставке на животе с максимальным, до соприкосновения, приближением детектора к молочной железе и обязательным использованием прямой проекции для более эффективного выявления новообразований в медиальных квадрантах МЖ. Представленные результаты подтверждают возможность существенного повышения эффективности скинтиграфической диагностики РМЖ с помощью гамма-камер с большим диаметром детекторов. Полученные показатели Ч и ОТ (96% и 91%) планарных исследований превзошли результаты, достигнутые с помощью ОФЭКТ. Отдельные публикации, посвященные оценке использования планарной скинтиграфии и ОФЭКТ при диагностике РМЖ, подтверждают указанную тенденцию. В частности, A. Spanu и соавт. [8], O. Schillaci и соавт. [9] также отмечают, что информативность планарных исследований с использованием специализированных детекторов примерно на 10–15% превосходит возможности методик, основанных на получении томографических изображений [4]. Анализ результатов обследования пациенток с небольшими (менее 10 мм) образованиями МЖ подтверждает высокую информативность планарной скинтиграфии с «обычными» гамма-камерами; в этой сложной диагностической группе чувствительность метода при выявлении раннего РМЖ составила 86%.

В соответствии с полученными нами данными, высокие (более 1,4) значения коэффициента накопления РФП с высокой вероятностью указывают на наличие опухолевого процесса в МЖ, напротив, при его значении ниже 1,2, особенно у пациенток с пальпируемыми образованиями МЖ, вероятность злокачественной природы обнаруженных изменений не превышает нескольких процентов.

Однако использование нами «мягких» скинтиграфических критериев диагностики РМЖ сопровождается относительно невысокой специфичностью СМЖ (76%). При этом многочисленные литературные данные, напротив, указывают на высокую специфичность СМЖ, в том числе и у сложной для диагностики категории больных, например, у пациенток с фибroadеноматозом, плотной тканью МЖ, ятрогенными нарушениями структуры желез, что является одним из ключевых достоинств метода. В частности, в многоцентровом исследовании F.S. Sampalis и соавт. с участием 1734 женщин чувствительность и специфичность скинтимаммографии в группе пациенток с подозрительными результатами маммографии (3–4-й категории BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System – Система классификации результатов маммограмм)) составили 88% и 91% соответственно [10]. Высокая специфичность СМЖ рассматривается как важное преимущество метода у пациенток с пальпируемыми образованиями МЖ. У этой категории обследуемых результаты СМЖ позволяют снизить количество неоправданных биопсий на 63% и снизить число пропущенных случаев РМЖ на 82% [8]. Учитывая многообразие задач, которые призвана решать СМЖ в разных диагностических группах, нами была предпринята попытка выделить простой и воспроизводимый

вспомогательный диагностический критерий, который, с одной стороны, обеспечит высокую чувствительность при поиске минимальных форм РМЖ и, с другой стороны, позволит повысить специфичность диагностических заключений, например, в группе больных с пальпируемыми образованиями молочной железы неясного генеза. Оказалось, что эта задача достаточно успешно может решаться путем применения полуколичественного коэффициента накопления, отражающего интенсивность поглощения туморотропного РФП по отношению к прилежащим «фоновым» участкам молочной железы. В соответствии с полученными нами данными, высокие (более 1,4) значения коэффициента накопления РФП с высокой вероятностью указывают на наличие опухолевого процесса в МЖ, напротив, при его значении ниже 1,2, особенно у пациенток с пальпируемыми образованиями МЖ, вероятность злокачественной природы обнаруженных изменений не превышает нескольких процентов. Использование различных пороговых значений КН при дифференциальной диагностике опухолевых и неопухолевых изменений в МЖ позволяет оптимизировать соотношение специфичности и чувствительности СМЖ у разных категорий обследуемых пациенток. В настоящее время мы проводим проспективную оценку предложенного полуколичественного коэффициента

X Конгресс Российского общества ринологов

Приуроченный к 20-летию общества

Москва, 27-29 июня 2013

Дорогие коллеги!

Прошло 20 лет с тех пор, когда в 1993 г. в Подмоскowie состоялась первая конференция Российского общества ринологов. За это время Обществом было проведено 9 конгрессов (Санкт-Петербург, Москва, Сочи, Курск, Ярославль, Новосибирск, Таганрог, Оренбург, Казань), множество конференций, курсов, мастер-классов.

Юбилейный X конгресс пройдет 27–29 июня 2013 г. в Москве. Он будет необычным в первую очередь своим форматом: основу программы составят лекции самых известных ринологов мира. Многих из них вы уже знаете по предыдущим визитам, некоторые приедут в Россию впервые. Тематика заседаний самая разнообразная, в программу будут включены как традиционные вопросы ринологии, так и те, которые ранее еще не озвучивались на наших конгрессах. Мы вспомним нашу историю, то, что было сделано за 20 лет, обсудим перспективы. Я приглашаю всех, кто интересуется ринологией, на наш праздник, который начнется 27 июня в Зале церковных соборов Храма Христа Спасителя, там же состоится церемония награждения лауреатов конкурса «Золотое зеркало 2013».

Ждем Вас в Москве!

Президент Российского общества ринологов А.С.Лопатин

Основные темы конгресса:

- Методы функциональной диагностики в ринологии
- Лучевая диагностика в ринологии
- Аллергический и вазомоторный ринит
- Острый, хронический и полипозный риносинусит
- Аллергический ринит, синусит и бронхиальная астма
- Систематизация и классификация деформаций и дефектов перегородки носа, септопластика
- Анатомические и функциональные основы ринопластики
- Анатомия, физиология, патология и хирургия клапана носа
- Ринопластика, эндоскопическая ринопластика
- Хирургия основания черепа
- Хирургия орбиты и слезоотводящих путей
- Нос, околоносовые пазухи и слуховая труба
- Расстройства обоняния
- Храп и СОАС
- Педиатрическая ринология
- Ринологические манифестации системных заболеваний
- Риноонкология
- Смежные вопросы ринологии и челюстно-лицевой хирургии

Место проведения

27 июня Храм Христа Спасителя

Москва, ул. Волхонка, 15

28–29 июня Гостиничный комплекс «Измайлово»

Москва, Измайловское шоссе, д. 71А

Ранняя регистрация – до 10 мая	3000 рублей
Поздняя регистрация – после 10 мая	3500 рублей
На конгрессе	4000 рублей
Ординаторы, аспиранты	1500 рублей

Бронирование гостиниц

www.rhinology.ru, medicine@mail.ru

Организаторы конференции

Российское общество ринологов

Тел./факс: 8 (499) 248 74 00, 8 (499) 248 66 33
mma@lor.ru, lor@lor.ru, www.rhinology.ru

Информационно-выставочная компания «МедЗнания»

Тел.: 8 (495) 614-40-61, 614-43-63
medicinet@mail.ru, www.medq.ru

Исполнительный комитет

Л.А. Полуянова, Е.А. Волова, Е.Н. Латышева, С.М. Мельник,
Е.В. Овчинникова, И.С. Садиков, Н.Д. Чучуева
www.rhinology.ru, www.medq.ru



для уточнения его практической значимости.

Заключение

Современные методы радионуклидной визуализации новооб-

разований МЖ с помощью липофильных катионов, меченных ^{99m}Tc, обеспечивают высокую чувствительность и точность при выявлении РМЖ любого диаметра, а использование дополнитель-

ных диагностических критериев, в том числе полуколичественного коэффициента накопления РПФ в патологическом очаге, позволяет существенно повысить специфичность получаемых результатов. ☺

Литература

1. *Lieberman M., Sampalis F., Mulder D.S. et al.* Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature // *Breast Cancer Res. Treat.* 2003. Vol. 80. № 1. P. 115–126.
2. *Rhodes D.J., Hruska C.B., Phillips S.W. et al.* Dedicated dual-head gamma imaging for breast cancer screening in women with mammographically dense breasts // *Radiology.* 2011. Vol. 258. № 1. P. 106–118.
3. *Weinberg I.N., Beylin D., Zavarzin V. et al.* Positron emission mammography: high-resolution biochemical breast imaging // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2005. Vol. 4. № 1. P. 55–60.
4. *Канаев С.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф. и др.* Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики // *Вопросы онкологии.* 2011. Т. 57. № 5. С. 622–627.
5. *Spanu A., Cottu P., Manca A. et al.* Scintimammography with dedicated breast camera in unifocal and multifocal/multicentric primary breast cancer detection: a comparative study with SPECT // *Int. J. Oncol.* 2007. Vol. 31. № 2. P. 369–377.
6. *Buscombe J.R., Holloway B., Roche N. et al.* Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic work-up of breast cancer // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004. Vol. 48. № 2. P. 109–118.
7. *Brem R.F., Rapelyea J.A., Zisman G. et al.* Occult breast cancer: scintimammography with high-resolution breast-specific gamma camera in women at high risk for breast cancer // *Radiology.* 2005. Vol. 237. № 1. P. 274–280.
8. *Spanu A., Chessa F., Sanna D. et al.* Scintimammography with a high resolution dedicated breast camera in comparison with SPECT/CT in primary breast cancer detection // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009. Vol. 53. № 3. P. 271–280.
9. *Schillaci O., Cossu E., Romano P. et al.* High-resolution gamma-camera for molecular breast imaging: First clinical results // *Phys. Med.* 2006. Vol. 21. Suppl. 1. P. 121–124.
10. *Sampalis F.S., Denis R., Picard D. et al.* International prospective evaluation of scintimammography with (99m) technetium sestamibi // *Am. J. Surg.* 2003. Vol. 185. № 6. P. 544–549.

Interpretation of the results of Tc-99m sestamibi scintimammography in breast cancer

P.V. Krivorotko, S.N. Novikov, S.V. Kanayev, V.F. Semiglazov, P.I. Kryzhevitsky, O.V. Zotova, L.A. Zhukova, T.Yu. Semiglazova, Zh.V. Bryantseva

Federal state budgetary institution 'Petrov Research Institute of Oncology' of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Contact person: Pyotr Vladimirovich Krivorotko, dr.krivorotko@mail.ru

Objective: to evaluate diagnostic method of scintimammography with domestic tracer Tc-99m sestamibi (Technetrit) in breast cancer.

Material and methods: 132 women, age 32–68, were included. The patients underwent planar scintimammography of both breasts in lateral and anterior view 10–15 minutes after i.v. Tc-99m sestamibi 740–860 MBq which was followed by emission computed tomography. In all cases diagnosis was confirmed by morphologic examination.

Results: 262 breasts were scanned in 132 patients. Sensitivity, specificity and overall accuracy of planar scintimammography was 94% (105/112), 97% (245/252), and 96%, respectively. Planar scintimammography of 132 breasts with suspected breast cancer had specificity 68% (7/21), sensitivity 94% (105/112), and overall accuracy 90%. Emission computed tomography had no significant benefits with sensitivity 89% (100/112), specificity 77% (5/21), and overall accuracy 89%. Using semi-quantitative index of accumulation of the tracer in the tumor tissue allowed classifying patients into 4 groups with different probability (2–10% to 96%) of breast cancer.

Conclusion: Modern scintimammography was characterized by high sensitivity (88–96%) and accuracy in diagnosis of breast cancer lesions of any diameter. Using additional diagnostic criteria (e.g. semi-quantitative index of accumulation of the tracer in the tumor) provided increased specificity of the diagnosis.

Key words: breast cancer, scintimammography, diagnosis

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!



Роль аналогов соматостатина в лечении больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы

Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, А.А. Крашенинников

Адрес для переписки: Борис Яковлевич Алексеев, byalekseev@mail.ru

До настоящего времени не существует стандартного подхода к выбору препарата для лечения пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы (КРРПЖ). Это является сложной задачей, особенно у больных с бессимптомным заболеванием и у пациентов с прогрессированием процесса после химиотерапии доцетакселом. В статье проанализирован ряд исследований, в которых показано, что применение аналогов соматостатина в комплексной терапии у больных КРРПЖ является эффективным и безопасным методом. Комбинированная стратегия терапии может быть применена как у больных, не получавших химиотерапии, так и у пациентов после системного цитотоксического лечения.

Ключевые слова: предстательная железа, кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, аналог соматостатина, октреотид

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, показатели заболеваемости и смертности от данной патологии неуклонно возрастают во всем мире. В США и ряде стран Евро-

пы РПЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин. В России в 2011 г. зарегистрировано 28 027 новых случаев РПЖ. Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии и внедрение в ряде клиник мони-

торинга ПСА (простатспецифический антиген), заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. Так, по данным за 2011 г., РПЖ IV стадии, когда уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 17,4% больных; РПЖ III стадии диагностирован у 32,8% больных, а I–II стадии – у 47,7%. Стадия заболевания не была установлена у 2,1% больных [1]. Лечебная тактика у больных РПЖ определяется распространенностью опухолевого процесса. Основными методами радикального лечения больных локализованным и местнораспространенным РПЖ являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Основной проблемой лечения местнораспространенного и лимфогенно-диссеминированного РПЖ является увеличение вероятности локорегионарного рецидива или появления отдаленных метастазов. РПЖ с метастатическим поражением лимфоузлов сопряжен с высоким риском про-



грессирования заболевания после проведенного лечения и требует применения системных подходов к терапии. У больных метастатическим РПЖ применение вышеперечисленных способов лечения нецелесообразно, поэтому основным методом терапии у пациентов с гормончувствительным РПЖ является паллиативная гормональная терапия. В случае выявления у пациента первичного кастрационно-рефрактерного РПЖ (КРРПЖ), а также при прогрессировании заболевания на фоне гормональной терапии возможно проведение химиотерапии или назначение гормональной терапии второй линии. Продолжительность эффекта на фоне применения данных медикаментозных методов воздействия невелика. До настоящего времени не существует стандартного подхода в выборе препарата для лечения больных КРРПЖ, что является сложной проблемой, особенно у больных с бессимптомным заболеванием и у пациентов с прогрессированием процесса после химиотерапии доцетакселом. Лечебная тактика в данном случае является предметом дискуссий и четко не определена [2].

Изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития резистентности к гормональному лечению и химиотерапии, позволило начать разработку и клиническое применение новых препаратов, действующих на различных регуляторных уровнях. Одним из вариантов лечения является назначение аналогов соматостатина. Нативный соматостатин – это гормон, продуцируемый дельта-клетками островков Лангерганса в поджелудочной железе, а также в гипоталамусе; по химической структуре является пептидным гормоном. Соматостатин ингибирует выработку соматотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе и секрецию аденогипофизом тиреотропного и соматотропного гормонов. Помимо этого, соматостатин подавляет секрецию различных гормонально активных пептидов и серото-

нина, продуцируемых в печени, поджелудочной железе, желудке и кишечнике. В частности, он снижает секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Основным механизмом противоопухолевого действия аналогов соматостатина при КРРПЖ является ингибирование внутриклеточных тирозинкиназ за счет связывания препарата с рецепторами SSTR-2, SSTR-5, что приводит к снижению пролиферативной активности опухолевых клеток. В ряде экспериментальных исследований было установлено, что в культуре клеток аденокарциномы предстательной железы наблюдается гиперэкспрессия рецепторов к соматотропину, особенно II типа. Гиперэкспрессия рецепторов вызывает увеличение продукции тирозинкиназ, обеспечивающих механизм передачи сигналов из цитоплазмы клетки в клеточное ядро, запуская процесс репликации ДНК, митоза и клеточной пролиферации. Ингибирование этого звена патогенеза снижает митотическую активность раковых клеток и запускает процесс апоптоза [3].

Кроме того, применение аналогов соматостатина приводит к ингибированию IGF-1. В нормальных тканях IGF-1, или соматомедин С, является одним из важнейших представителей семейства инсулиноподобных факторов роста, осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. Данный фактор продуцируется в основном гепатоцитами печени в ответ на связывание гипофизарного гормона роста с рецепторами, расположенными на мембранах клеток печени и некоторых других органов и тканей. Действие соматотропного гормона опосредуется через IGF-1. В периферических тканях именно IGF-1 обеспечивает почти все физиологические эффекты соматотропного гормона. В процессе онкогенеза

IGF-1 стимулирует анаболические процессы, ускоряет синтез белка в раковых клетках. IGF-1 имеет большое значение в пролиферации опухолевых клеток, он стимулирует их рост, а также развитие стромального компонента в опухоли [4].

Таким образом, механизм противоопухолевого действия аналогов соматостатина у больных КРРПЖ заключается как в прямом взаимодействии с рецепторами соматостатина и блокировании механизмов передачи сигнальной информации в клеточное ядро, так и в опосредованном воздействии через ингибирование IGF-1.

Одно из первых исследований, посвященных изучению влияния аналогов соматостатина на пролиферацию опухолевых клеток на модели животных, проведено А.Е. Bogden и соавт. в 1990 г. [5]. Авторы использовали препарат ВІМ-23014С (соматулин), являющийся аналогом нативного соматостатина. Препарат вводили крысам с перевитой опухолью предстательной железы в течение 90–197 дней, начиная с 5-го дня после хирургической кастрации. Для трансплантации опухолевой ткани использовали культуру клеток R-3327-Н. Результаты показали, что гормональная рефрактерность опухоли отмечена на 197-й день в группе соматулина и на 102-й день в контрольной группе. Среднее увеличение диаметра опухоли за 197 дней исследования составило $23,3 \pm 4,1$ мм в исследуемой группе и $38,6 \pm 7,6$ мм в контрольной группе ($p < 0,05$).

Исследования, проведенные с участием пациентов с КРРПЖ, также продемонстрировали эффективность противоопухолевого эффекта аналогов соматостатина. В одно из ранних исследований, посвященное оценке эффективности октреотида, было включено 38 больных КРРПЖ. Средний возраст пациентов составил $71,8 \pm 5,92$ года, средний уровень ПСА на момент начала терапии – $331,7 \pm 64,2$ нг/мл. У всех включенных в исследование больных отмечен кастрационный уровень

Онкология



тестостерона, средняя концентрация которого составила 0,28 нг/мл. У всех пациентов по результатам сканирования костей определялись множественные костные метастазы (не менее 6 очагов). Предшествующую химиотерапию эстрамустином в комбинации с этопозидом или митоксантроном в комбинации с преднизолоном получали 17 больных (44,7%). Предшествующую терапию изотопами получали 5 пациентов (13,2%). Средний уровень боли по 5-балльной шкале составил 4 балла. Всем больным проводили терапию октреотидом в дозе 20 мг каждые 28 дней на фоне продолжающейся андрогенной депривации введением аналогов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) или с помощью хирургической кастрации. Дексаметазон назначали перорально в дозе 4 мг в сутки на протяжении первого месяца терапии, затем в дозе 3 мг на втором месяце, затем 2 мг на третьем месяце и в последующем по 1 мг в сутки. Проведенный анализ показал, что объективный ответ на терапию октреотидом отмечен у 31 больного (81,6%). При этом снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного отмечено у 23 пациентов (60,5%), стабилизация – у 8 больных (21,1%). Биохимическое прогрессирование наблюдалось у 7 пациентов (18,4%). В процессе терапии наблюдалось снижение средней концентрации кислой простатической фосфата-

зы с 560,5 Ед/л на момент начала терапии до 298 Ед/л при достижении минимального значения ПСА. Отмечено снижение концентрации инсулиноподобного фактора роста IGF-1 с 182,1 нг/мл до лечения до 91,5 нг/мл при достижении надир ПСА. Медиана безрецидивной выживаемости составила 7 месяцев (4,5–9,5 мес.), общей выживаемости – 14 месяцев (10,7–17,4 мес.) и опухольно-специфической – 16 месяцев (11,9–20,1 мес.). У больных с частичным ответом на терапию медиана времени до прогрессирования заболевания составила 10 месяцев (7,6–12,4 мес.), а у пациентов со стабилизацией процесса – 7 месяцев (5,7–8,3 мес.). Побочные эффекты терапии в основном вызывал дексаметазон. Так, у 10 больных (26,3%) отмечена преходящая гипергликемия с максимальным уровнем глюкозы крови 8,8 ммоль/л. У 12 пациентов (31,6%) наблюдалась отечность лица. Все эти нежелательные явления были купированы снижением дозы дексаметазона. У 6 больных (15,8%) отмечены жалобы на дискомфорт в области эпигастрия, которые были купированы назначением антацидов и панкреатических ферментов. Авторы делают вывод, что терапия октреотидом в комбинации с дексаметазоном на фоне продолжающейся андрогенной депривации приводит к выраженному противоопухолевому эффекту более чем у 80% пациентов, хорошо переносится и не вызывает тяжелых побочных эффектов [6].

В работе J. Verhelst и соавт. проведено лечение 30 пациентов с КРРПЖ с использованием аналога соматостатина октреотида, который вводили в дозе 30 мг 1 раз в неделю до начала прогрессирования заболевания. Медиана периода до прогрессирования заболевания составила 12 недель (от 2 до 60 недель). Результаты исследования показали, что снижение уровня ПСА более чем на 50% отмечено у 40% больных, стабилизация ПСА – у 16%. Субъективное улучшение качества жизни отме-

тили 40% больных, уменьшение костных болей – 35% пациентов. Токсичность проводимой терапии была низкой, только у нескольких пациентов отмечены преходящие нарушения стула [7].

В рандомизированном исследовании II фазы, включающем 38 пациентов с КРРПЖ, проводилась сравнительная оценка эффективности химиотерапии эстрамустином в комбинации с этопозидом и терапии аналогом соматостатина ланреотидом в сочетании с дексаметазоном. В группу химиотерапии было включено 20 пациентов, эстрамустин назначали в дозе 140 мг 3 раза в сутки, этопозид – 100 мг в течение 21 дня. В группе комбинированной гормональной терапии у 18 больных применяли аналог ЛГРГ или билатеральную орхидэктомия в комбинации с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки с последующим снижением дозировки, а также ланреотид 30 мг каждые 2 недели. Результаты исследования показали, что эффективность терапии в двух группах больных существенно не отличалась. Так, снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного отмечено у 8 пациентов (44%) в группе комбинированной гормональной терапии и у 9 пациентов (45%) в группе химиотерапии ($p > 0,05$). Частичный ответ на терапию отмечен у 30% и 29% пациентов соответственно ($p > 0,05$). Достоверных различий степени выраженности болевого синдрома и физической активности также не отмечено. Медиана общей выживаемости в группах составила 18 и 18,8 месяцев соответственно; медиана безрецидивной выживаемости – 4 и 6 месяцев соответственно ($p > 0,05$). В группе пациентов, получавших терапию аналогом соматостатина, наиболее часто встречающимся побочным явлением была транзиторная гипергликемия (зарегистрирована у 22% больных). В группе пациентов, которым проводилась химиотерапия, гематологическая токсичность отмечена у 80%. Таким образом, результаты исследования показали, что комбинированная терапия с использованием анало-

Механизм противоопухолевого действия аналогов соматостатина у больных КРРПЖ заключается как в прямом взаимодействии с рецепторами соматостатина и блокировании механизмов передачи сигнальной информации в клеточное ядро, так и в опосредованном воздействии через ингибирование IGF-1.



га соматостатина, дексаметазона, аналога ЛГРГ или кастрации не уступает по эффективности химиотерапии, однако обладает меньшей токсичностью и лучше переносится пациентами [8].

В исследовании П.Г. Березина и соавт. оценен эффект терапии препаратом октреотид у 11 больных, которых распределили на 2 группы. В первую группу включено 6 больных с бессимптомным КРРПЖ, не получавших химиотерапии. Возраст больных составил 68–74 года, уровень ПСА – 132–220 нг/мл, дифференцировка опухоли по шкале Глисона – от 5 до 7 баллов. Во вторую группу включено 5 больных КРРПЖ с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии доцетакселом. Возраст больных составил 65–73 года, уровень ПСА – от 420 до 1200 нг/мл, индекс Глисона – от 8 до 10. Группы были сопоставимы по возрасту и клинической стадии опухолевого процесса. В обеих группах пациенты получали октреотид по 20 мг в/м каждые 28 дней в комбинации с дексаметазоном. Андрогенная депривационная терапия (агонисты ЛГРГ или орхидэктомия) была продолжена у всех больных. Терапию октреотидом проводили до появления признаков радиологического или биохимического прогрессирования заболевания (увеличение метастатических очагов или появления новых, три последовательных повышения уровня ПСА). Анализ результатов лечения показал, что в группе больных, не получавших химиотерапии, в среднем проведено 5 курсов октреотида. В группе пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение, в среднем проведено 3 курса терапии октреотидом. Среднее время до биохимического прогрессирования составило 6 и 4,5 месяца в группах соответственно. В обеих группах у всех больных отмечено снижение уровня ПСА более чем на 50% через 2 месяца лечения, а у одного пациента 1-й группы отмечено снижение уровня ПСА более чем на 70% от исходного. Все пациен-

ты отмечали субъективное улучшение соматического статуса, а в группе с наличием костных метастазов – снижение интенсивности болевого синдрома. Клинически значимых токсических эффектов проводимой терапии октреотидом не наблюдалось [9]. В работе Б.Я. Алексеева и соавт. оценивалась эффективность октреотида в комбинации с дексаметазоном и кастрацией (хирургической или медикаментозной) у 66 больных КРРПЖ. Пациенты были распределены на 2 группы. Первую группу составили 36 человек с бессимптомным КРРПЖ, не получающих химиотерапию. Средний возраст больных данной группы составил $68,8 \pm 7,7$ года, средний уровень ПСА – $120,3 \pm 200,9$ нг/мл. Местнораспространенный РПЖ (T3-T4N0M0) диагностирован у 3 больных (8,3%), лимфогенно-диссеминированный (N1M0) – у 4 (11,1%) и метастатический (N0-1M1) – у 29 пациентов (80,6%). Во вторую группу было включено 30 пациентов с КРРПЖ, у которых после химиотерапии доцетакселом наблюдалось прогрессирование заболевания. Средний возраст больных данной группы составил $66,3 \pm 5$ лет, средний уровень ПСА – $414,5 \pm 801,4$ нг/мл. Стадия T3-T4N0M0 верифицирована у 5 больных (16,7%), N1M0 – у 1 (3,3%) и N0-1M1 – у 24 пациентов (80%). Пациенты в обеих группах были сопоставимы по возрасту ($p = 0,18$) и клинической стадии процесса ($p > 0,05$). В группах наблюдались достоверные различия по уровню ПСА ($p = 0,0014$). Больные в обеих группах получали Октреотид-депо 20 мг внутримышечно каждые 28 дней в комбинации с пероральным приемом дексаметазона 4 мг ежедневно (дозу дексаметазона снижали через 1 месяц до 3 мг, через 2 месяца до 2 мг и через 3 месяца до 1 мг). Во всех случаях была продолжена андрогенная депривация (агонисты ЛГРГ или орхидэктомия). Больные получали терапию до начала признаков прогрессирования болезни (увеличение разме-

ров метастатических очагов или появление новых или три последовательных повышения уровня ПСА). Результаты исследования показали, что в группе больных, не получавших химиотерапию, в среднем проведено $6,8 \pm 3,3$ (1–15) курсов терапии октреотидом. В группе больных после химиотерапии среднее количество курсов терапии октреотидом составило $5,9 \pm 3,3$ (2–16). Медиана времени до прогрессирования составила 7 (2–13) и 5 месяцев (1–10) в этих группах соответственно ($p = 0,43$). Снижение уровня ПСА $\geq 50\%$ от исходного уровня отмечено у 14 (38,9%) и у 8 (26,7%) больных соответственно ($p = 0,29$). У 6 пациентов (16,7%), не получавших химиотерапии, и у 2 (6,7%) после химиотерапии отмечено снижение уровня ПСА $\geq 80\%$ ($p = 0,22$). Медиана времени до биохимического прогрессирования составила 7 (2–13) месяцев у больных, не получавших химиотерапии, и 5 (1–10) месяцев в группе пациентов после химиотерапии ($p = 0,43$). Стабилизация заболевания (снижение уровня ПСА больше 50% от исходного) и прогрессирование заболевания (повышение ПСА) отмечены у 15 (41,7%) и 7 (19,4%) больных в первой группе и у 16 (53,3%) и 6 больных (20%) во второй группе соответственно ($p > 0,05$). Лечение больных октреотидом не сопровождалось какими-либо серьезными специфическими побочными токсическими реакциями. Преходящая гипергликемия отмечена только у трех пациентов [10, 11]. С.С. Mitsiades и соавт. оценивали эффективность комбинированной терапии с использованием октреотида в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном 4 мг в сутки с последующим снижением дозы и золедронатом в дозе 4 мг 1 раз в 28 дней по сравнению с монотерапией золедронатом 4 мг 1 раз в 28 дней. В рандомизированное контролируемое клиническое исследование было включено 38 больных в возрасте $78,8 \pm 6,8$ года. В группу комбинированного лечения рандомизиро-

Онкология



вано 20, а в группу монотерапии золедронатом – 18 пациентов. Результаты исследования показали, что комбинированная терапия с использованием октреотида более эффективна, чем монотерапия золедронатом. Так, снижение уровня ПСА более чем на 50% от исходного уровня отмечено у 13 пациентов (65%) в группе комбинированной терапии и ни у одного пациента в группе монотерапии. Медиана безрецидив-

ной выживаемости составила 7 месяцев в группе комбинированного лечения и 1 месяц в группе больных, получавших терапию препаратом золедроновой кислоты ($p < 0,0001$), медиана общей выживаемости – 12 и 9 месяцев ($p = 0,0027$), медиана опухолевоспецифической выживаемости – 16 и 9 месяцев ($p = 0,0005$) соответственно. Медиана времени противоболевого эффекта была также достоверно больше в груп-

пе комбинированной терапии (> 14 месяцев), чем в группе монотерапии золедронатом – 4 месяца ($p = 0,00001$) [12].

Таким образом, применение аналогов соматостатина у больных КРРПЖ является эффективным и безопасным методом терапии. Данный метод может быть применен как у больных, не получавших химиотерапии, так и у пациентов после системного цитотоксического лечения. ☺

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 240 с.
2. EAU. Guidelines on Prostate Cancer. 2012. P. 137–148.
3. *Susini C., Buscail L.* Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17. № 12. P. 1733–1742.
4. *Pollak M.N., Schally A.V.* Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1998. Vol. 217. № 2. P. 143–152.
5. *Bogden A.E., Taylor J.E., Moreau J.P. et al.* Treatment of R-3327 prostate tumors with a somatostatin analogue (somatuline) as adjuvant therapy following surgical castration // *Cancer Res.* 1990. Vol. 50. № 9. P. 2646–2650.
6. *Koutsilieris M., Mitsiades C.S., Bogdanos J. et al.* Combination of somatostatin analog, dexamethasone, and standard androgen ablation therapy in stage D3 prostate cancer patients with bone metastases // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10. № 13. P. 4398–4405.
7. *Verhelst J., De Longueville M., Ongena P. et al.* Octreotide in advanced prostatic cancer relapsing under hormonal treatment // *Acta Urol. Belg.* 1994. Vol. 62. № 1. P. 83–88.
8. *Dimopoulos M.A., Kiamouris C., Gika D. et al.* Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexamethasone versus chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study // *Urology.* 2004. Vol. 63. № 1. P. 120–125.
9. *Березин П.Г.* Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы: место Октреотида-лонг в лечении больных // *Материалы VII конгресса Российского общества онкоурологов.* М., 2012. С. 28.
10. *Alekseev B.Y., Rusakov I.G., Kaprin A.D. et al.* Somatostatin analog in the treatment of androgen-independent prostate cancer before and after chemotherapy // *Eur. Ur. Suppl.* 2010. Vol. 9. № 2. P. 284.
11. *Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Каприн А.Д. и др.* Аналоги соматостатина в лечении гормон-рефрактерного рака предстательной железы до и после химиотерапии // *Материалы V конгресса Российского общества онкоурологов.* Москва, 6–8 октября 2010 г. С. 5–6.
12. *Mitsiades C.S., Bogdanos J., Karamanolakis D. et al.* Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer // *Anticancer Res.* 2006. Vol. 26. № 5B. P. 3693–3700.

Somatostatin-analogs for the treatment of castration-resistant prostate cancer

B.Ya. Alexeyev, K.M. Nyushko, A.A. Krashenninikov

Moscow Gertsen Research oncological Institute

Contact person: Boris Yakovlevich Alexeyev, byalekseev@mail.ru

Currently, strategy of drug choice in castration-resistant prostate cancer (CRPC) is still not developed. Treatment of such patients is complicated, particularly in cases of asymptomatic disease and disease progression after docetaxel chemotherapy. The author analyses several studies which demonstrated efficacy and safety of somatostatin analogs as part of combination therapy of CRPR. The strategy of combination therapy may be applied in chemotherapy-naive patients as well as in patients treated with systemic cytotoxic drugs.

Key words: prostate, castration-resistant prostate cancer, somatostatin analogs, octreotide



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Химиотерапия и антибиотики
- Акушерство и гинекология
- Фтизиатрия
- Клиническая фармакология
- Стоматология
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (неврология и нейрогенетика)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Гастроэнтерология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: www.medlife.ru

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН,
отдел хирургии
опухолей головы
и шеи

Эрбитукс – инструмент повышения эффективности комплексного лечения плоскоклеточного рака ГОЛОВЫ И ШЕИ

И.С. Романов

Контакты: Илья Станиславович Романов, drromanov@mail.ru

По современным стандартам, лечение больных с плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) должно проводиться в виде комплекса мероприятий с применением не только хирургической операции и лучевой терапии, но и химиотерапии. Приведены данные исследований, в которых показано, что конкурентный режим лечения (цетуксимаб + лучевая терапия) стал стандартом лечения больных с местнораспространенным ПРГШ в III–IV стадиях, а также может включаться в схемы последовательного химиолучевого лечения (ХЛТ). Наиболее эффективной для первой линии лечения рецидивного и/или метастатического неоперабельного ПРГШ является схема, включающая в себя цетуксимаб, цисплатин и 5-фторурацил, так как добавление цетуксимаба к полихимиотерапии у пациентов с рецидивным и/или метастатическим ПРГШ позволяет в 2 раза повысить медиану выживаемости без увеличения частоты побочных эффектов по сравнению со стандартной полихимиотерапией.

Ключевые слова: местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи, рецидивный и/или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, цетуксимаб

Лечение плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) представляется достаточно сложной задачей. Несмотря на то что опухоли данной локализации часто легко выявляются при обычном осмотре полости рта (рис. 1), основной проблемой остается обращение пациентов к врачу в запущенных стадиях. Так, по данным статистики, с 1997 по 2007 г. опухоли полости рта и глотки в III–IV стадии заболевания составляли почти 70% от всех выявленных опухолей этой локализации, при этом летальность на 1-м году после выявления этого заболевания в 2007 г. составила 39,1% [1]. У этой категории больных, по современным стандартам, лечение должно проводиться в виде комплекса мероприятий с применением не только хирургической операции и лучевой терапии, но и химиотерапии. Для успешного



решения данной задачи необходима слаженная работа команды, состоящей из хирурга, радиолога и химиотерапевта [2].

Химиотерапия у больных ПРГШ долгое время применялась с паллиативной целью при неоперабельных распространенных опухолевых процессах, чаще рецидивного характера, с наличием отдаленных метастазов. Но в 1982 г. выступление D. Decker на ежегодном конгрессе ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии) положило начало использованию химиотерапии как равноправного компонента комплексного лечебного воздействия вместе с хирургическим и лучевым методами лечения [3].

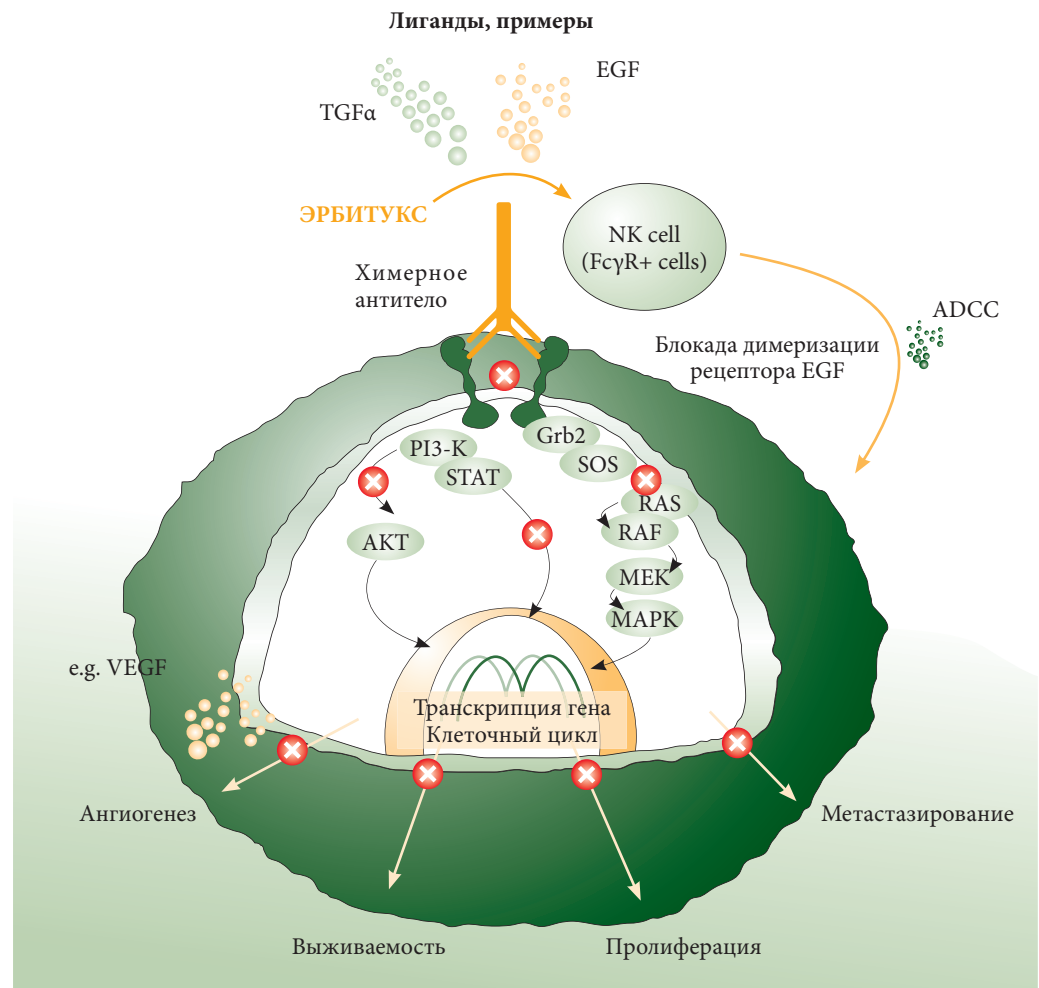
На сегодняшний день особенно актуальными являются две проблемы применения химиотерапии при ПРГШ. Первая – как повысить эффективность химиолучевого лечения пациентов с местнораспространенным ПРГШ без увеличения токсичности. К сожалению, успехи, достигнутые химиолучевым лечением, оборачиваются большим количеством серьезных побочных эффектов как в период лечения, так и после него, сильно осложняя жизнь вылеченным больным. Так, по данным J.S. Cooper [4], применение послеоперационного конкурентного химиолучевого лечения позволило повысить локорегионарный контроль на 10% по сравнению с группой самостоятельного послеоперационного лучевого лечения, но при этом острая токсичность выросла более чем в два раза. Вторая проблема связана с химиотерапией больных с рецидивным ПРГШ: все применяемые современные схемы полихимиотерапии, обеспечивая объективные ответы на уровне 30–40%, не увеличивают продолжительность жизни пациентов, в сравнении с использованием в монорежимах давно известных препаратов [5, 6].

Появление таргетных препаратов открыло новый этап эволю-

ции применения химиотерапии и лучевой терапии у пациентов с ПРГШ. Почти в 100% случаев рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР) экспрессируется ПРГШ, и повышение его экспрессии обычно ассоциируется со снижением безрецидивной и общей продолжительности жизни [7]. Таким образом, РЭФР стал мишенью при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Цетуксимаб (препарат Эрбитукс, компания «Мерк Сероно», Германия) представляет собой моноклональное антитело IgG₁, которое обладает высоким средством



Рис. 1. Плоскоклеточный рак слизистой оболочки дна полости рта смешанной формы роста, распространяющийся на нижнюю челюсть



EGF – epidermal growth factor – эпидермальный фактор роста; TGF α – transforming growth factor α – трансформирующий фактор роста альфа; NK cell – клетка – естественный киллер; Fc γ R+ cells – клетки с рецепторами к Fc-гамма; ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxicity – антителозависимая клеточно-обусловленная цитотоксичность; AKT, PI3-K, STAT, Grb2, SOS, RAS, RAF, MEK, MAPK – сигнальные пути; e.g. VEGF – vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов.

Рис. 2. Схема механизма действия Эрбитукса



к РЭФР и, взаимодействуя с экстрацеллюлярным доменом РЭФР, блокирует лиганд-индуцированный процесс фосфорилирования РЭФР. Прекращается подача сигнала к ядру клетки, и, соответственно, происходит подавление пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии, метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности клетки к лучевой терапии и химиотерапии (рис. 2) [8, 9].

Цетуксимаб в лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи

Команда специалистов, принимающих решение о лечении пациента с местнораспространенным ПРГШ, в большинстве случаев планирует полное его излечение. Могут использоваться следующие варианты применения химиотерапии в комбинации с лучевой терапией. Во-первых – индукционная химиотерапия, при которой проводится 2–3 курса полихимиотерапии с последующей лучевой терапией. Индукционная химиотерапия может отобрать опухоли, чувствительные к лучевой терапии, позволяя произвести хирургическое вмешательство на ранних этапах лечения в случае неудовлетворительной регрессии, не компрометирует последующую операцию или отдаленный локорегионарный контроль, снижает отдаленное метастазирование и дает возможность сохранения органов, но не может улучшить выживаемость. Вторым вариантом является конкурентная хи-

миолучевая терапия (ХЛТ), когда химиотерапия проводится одновременно с лучевой терапией. Конкурентная химиолучевая терапия дает увеличение продолжительности жизни и улучшение локорегионарного контроля [10]. Конкурентное назначение лучевой терапии и химиотерапии, обычно включающее химиотерапию на основе платиносодержащих препаратов, в настоящее время является стандартным нехирургическим подходом к лечению местнораспространенного ПРГШ. Однако данный вид ХЛТ ассоциирован с сильно выраженной острой токсичностью, включающей связанные с лучевой терапией побочные эффекты, такие как мукозиты [11, 12].

Применение комбинации цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) продемонстрировало значительную эффективность по сравнению с использованием лучевой терапии в самостоятельном варианте у больных с местнораспространенным ПРГШ, что было доказано результатами многоцентрового, рандомизированного исследования III фазы более чем у 400 пациентов с местнораспространенным ПРГШ [13]. В исследование включались пациенты с плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки или гортани в стадии III и IV, без отдаленных метастазов, не получавшие ранее химиотерапию, лучевую терапию и не подвергавшиеся хирургическим вмешательствам по поводу рака головы и шеи. Пациенты рандомизировались в группы с целью проведения ЛТ в самостоятельном варианте или ЛТ в комбинации с цетуксимабом (начальная доза 400 мг/м², с последующими еженедельными введениями по 250 мг/м²) с начальной дозой препарата, вводимой за 1 неделю до начала ЛТ. Из 208 пациентов, рандомизированных в группу с применением цетуксимаба, 90% получили запланированное лечение в полном объеме [13].

Добавление цетуксимаба к ЛТ привело к значительному уве-

личению 5-летней продолжительности жизни по сравнению с группой лучевой терапии (45,6% против 36,4%, $p = 0,018$). В группе цетуксимаба с ЛТ отмечено снижение на 32% риска локорегионарного прогрессирования по сравнению с группой ЛТ. Комбинация цетуксимаба и ЛТ также показала улучшение медианы выживаемости на 20 месяцев по сравнению с группой ЛТ в самостоятельном варианте. Медиана выживаемости в группе комбинации цетуксимаба и ЛТ составила 49 месяцев по сравнению с 29,3 месяца у пациентов, получивших ЛТ в самостоятельном варианте. В группе цетуксимаба и ЛТ отмечено снижение риска смерти на 26% по сравнению с группой ЛТ. Также выявлено, что в группе цетуксимаба и ЛТ риск прогрессирования заболевания ниже на 30% по сравнению с группой ЛТ. В ходе исследования установлено, что развитие у пациентов выраженной кожной сыпи было связано с улучшением выживаемости больных и со снижением риска смерти до 51% [13]. Это исследование впервые показало, что таргетная терапия может улучшать исходы лечения при ПРГШ в комбинации с ЛТ, и продемонстрировало значительные клинические преимущества такого лечения. Самым заметным результатом, который достигнут в этом исследовании, было то, что комбинация цетуксимаба и лучевой терапии отличалась значительной эффективностью без усиления побочных эффектов, традиционно связанных с применением лучевой терапии, таких как мукозиты, ксеростомия и дисфагия.

Учитывая высокую эффективность традиционного конкурентного химиолучевого лечения, казалось, что простое сложение цисплатина и цетуксимаба в конкурентном режиме приведет к высокой эффективности данной схемы. Результаты такого сложения были продемонстрированы в исследовании RTOG 0522. В это исследование было

На сегодняшний день цетуксимаб должен быть стандартной составляющей схем полихимиотерапии и химиолучевого лечения больных плоскоклеточным раком головы и шеи.



Цетуксимаб (препарат Эрбитукс, компания «Мерк Сероно», Германия) представляет собой моноклональное антитело IgG₁, которое обладает высоким сродством к рецептору эпидермального фактора роста (РЭФР) и, взаимодействуя с экстрацеллюлярным доменом РЭФР, блокирует лиганд-индуцированный процесс фосфорилирования РЭФР.

утверждать, что конкурентный режим лечения (цетуксимаб + лучевая терапия) стал стандартом лечения больных с местнораспространенным ПРГШ, а также может включаться в схемы последовательного химиолучевого лечения. При этом данный вид терапии не обладает таким широким спектром побочных эффектов, как стандартная конкурентная ХЛТ.

Рецидивный и/или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи

Пациентам с рецидивами ПРГШ, которым не показано хирургическое лечение, обычно предлагается химиотерапия как лечение первой линии. Есть много препаратов, показавших свою активность в режимах монокимиотерапии, с уровнем объективного ответа около 15% (цисплатин, карбоплатин, метотрексат, 5-фторурацил, блеомицин и таксаны) [18]. До настоящего времени комбинация цисплатина с 5-фторурацилом или таксанами была наиболее часто применяемым режимом и обеспечивала уровень объективных ответов от 30 до 40%. Однако медиана выживаемости, в общем, не улучшалась по сравнению с применением монотерапевтических режимов и оставалась на уровне от 6 до 9 месяцев [5, 6, 18].

включено 720 больных ПРГШ III и IV стадий с локализацией опухолевого процесса в гортани, гортаноглотке и ротоглотке. Одной группе пациентов проводилось стандартное конкурентное химиолучевое лечение с трехкратным введением цисплатина, а второй – с введением цисплатина и еженедельным введением цетуксимаба. Были получены следующие результаты: добавление цетуксимаба к конкурентному режиму ХЛТ (цисплатин + ЛТ) не улучшает выживаемость пациентов, но сопровождается повышением количества дерматитов и мукозитов [14].

В последние годы особый интерес исследователей, занимающихся проблемами лечения рака головы и шеи, привлекает использование последовательной (англ. sequential) химиолучевой терапии. Она заключается в проведении индукционной полихимиотерапии, в основном с использованием комбинации доцетаксела, цисплатина и 5-фторурацила, с последующей конкурентной химиолучевой терапией. Результаты, полученные в 3 фазах исследований, привели к тому, что схемы последовательного химиолучевого лечения стали активно применяться для лечения местнораспространенного ПРГШ как в Европе, так и в США [15, 16]. Естественно, особое внимание приковано к вопросу применения цетуксимаба в схемах последовательного химиолучевого лечения. Одним из исследований, изучавших этот вопрос, было исследова-

ние TREMPIN. В это исследование было включено 153 больных раком гортани и гортаноглотки, которым на первом этапе проводилось три курса индукционной полихимиотерапии по схеме DCF (доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил), после этого оценивался эффект. В случае выявления частичной или полной регрессии опухоли больные рандомизировались в две группы конкурентного химиолучевого лечения: в одной применялся цисплатин, во второй – цетуксимаб. Были получены чрезвычайно интересные результаты: обе группы оказались идентичными как по локорегионарному контролю, так и по общей выживаемости [17].

Таким образом, результаты завершенных на сегодняшний день клинических исследований [13, 14, 17] позволяют с уверенностью

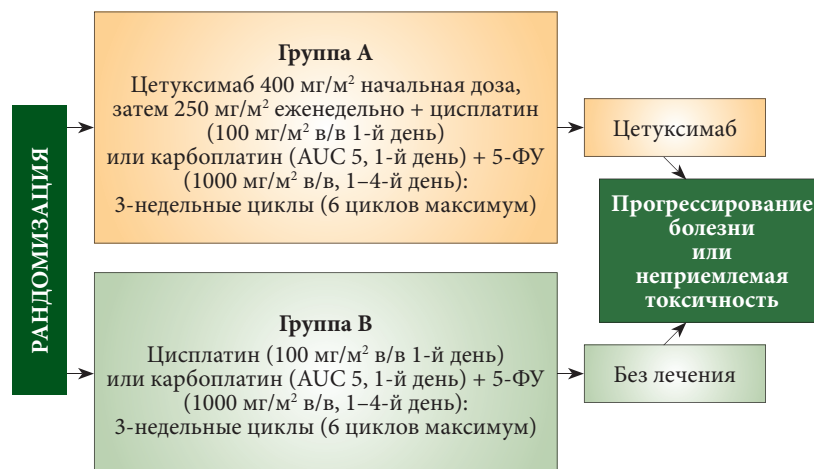


Рис. 3. Схема лечения больных по протоколу EXTREME



Рис. 4. Вид пациента Ф. до начала полихимиотерапии

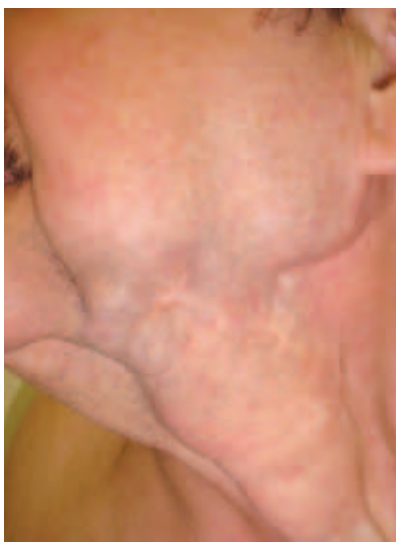


Рис. 5. Вид пациента Ф. через 3 года после окончания химиотерапии

Было проведено несколько крупных рандомизированных международных клинических исследований по оценке эффективности включения цетуксимаба в схемы лечения больных с рецидивным и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи. Основные достижения добавле-

ния цетуксимаба к полихимиотерапии с использованием цисплатина и 5-фторурацила были продемонстрированы в недавно завершеном Европейском исследовании III фазы EXTREME (Erbitux in First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer) (рис. 3). Всего в исследование было включено 442 пациента для проведения полихимиотерапии с использованием цисплатина или карбоплатина и 5-фторурацила с добавлением цетуксимаба или без него [19, 20]. Исследование дало самый главный ответ: медиана выживаемости была значительно выше у пациентов, леченных с применением цетуксимаба и полихимиотерапии, по сравнению с группой, где применялась только полихимиотерапия (10,1 против 7,4 месяца; $p = 0,036$). Добавление цетуксимаба к стандартной схеме полихимиотерапии дало увеличение медианы выживаемости больных без прогрессирования болезни почти в два раза (5,6 против 3,3 месяца). Анализ безопасности показал, что добавление цетуксимаба не увеличило количество характерных побочных эффектов, свойственных стандартной полихимиотерапии (цисплатин + 5-фторурацил) [19, 20]. Таким образом, на сегодняшний день схема, включающая в себя цетуксимаб, цисплатин и 5-фторурацил, является наиболее эффективной для первой линии лечения рецидивного ПРГШ. В качестве примера успешного применения цетуксимаба у пациента с неоперабельным рецидивом ПРГШ можно привести клинический случай.

Больному Ф., 58 лет, по поводу рака слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти (T3N2M0, стадия IV, гистологическое исследование – плоскоклеточный рак) в ноябре–декабре 2008 г. по месту жительства была проведена предоперационная лучевая терапия до суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр. Отмечена стабилизация опухолевого процесса. Для продолжением лечения больной был направлен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, где 16.02.2009 выполнена операция типа «командо»: сегментарная резекция нижней челюсти, резекция тканей дна полости рта, слизистой оболочки левой щеки, фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи слева, пластика дефекта кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы. При контрольном обследовании 19.05.2009 у больного выявлен продолженный рост опухоли, процесс расценен как неоперабельный (рис. 4). С 26.05.2009 больному начато проведение полихимиотерапии с использованием цетуксимаба, цисплатина и 5-фторурацила. Было проведено шесть курсов полихимиотерапии, лечение закончено 06.10.2009. Отмечена полная регрессия опухоли. При контрольных обследованиях в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в течение 3 лет признаков продолженного роста опухоли и метастазов не выявлено (рис. 5). Таким образом, на сегодняшний день цетуксимаб должен быть стандартной составляющей схем полихимиотерапии и химиолучевого лечения больных плоскоклеточным раком головы и шеи. ☺

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. № 3. Прилож. 1. С. 158.
2. Vernham G.A., Crowther J.A. Head and neck carcinoma-stage at presentation // Clin. Otolaryngol. Allied Sci. 1994. Vol. 19. № 2. P. 120–124.
3. Decker D.A., Drelichman A., Jacobs J. et al. Adjuvant chemotherapy with high dose bolus cis-diamminodichloroplatinum II (CDD) and 120 hour infusion 5-fluorouracil (5-FU) in stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck // ASCO annual meeting 1982, Saint Louis. Abstr. C-757.
4. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. № 19. P. 1937–1944.

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™*

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 в виде монотерапии. Рекомендовано, чтобы определение мутационного статуса KRAS проводилось имеющей опыт работы лабораторией, используя валидационные тест-методы. При комбинированной терапии следует придерживаться рекомендаций по модификации доз, изложенных в инфографии 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 ежедневное 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 нарушениях функций печени и/или почек (данных по применению препарата Эрбитукс® при показателях билирубина превышающих верхнюю границу нормы

(BfN) более чем в 1,5 раза, трансаминаза более чем в 5 раз и сывороточного креатинина более чем в 1,5 превышающих BfN в настоящее время нет), угнетении костно-мозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, пожилом возрасте. Рекомендован контроль электролитов сыворотки крови и коррекция электролитных нарушений до начала терапии препаратом Эрбитукс® и периодически в процессе лечения из-за возможного развития обратимой гипонатриемии (вследствие диареи), гипомагнемии, гипокальциемии. **Побочное действие:** основные побочные действия препарата Эрбитукс® – кожные реакции, отмечаемые у 80% пациентов, гипомагнемия – 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 паронихия)). 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 – гипомагнемия, 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 анафилактикоидную/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: терапию 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 немедленно 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.



5. Forastiere A.A., Metch B., Schuller D.E. et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* 1992. Vol. 10. № 8. P. 1245–1251.
6. Gibson M.K., Li Y., Murphy B., Hussain M.H. et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 15. P. 3562–3567.
7. Rubin Grandis J., Melhem M.F., Gooding W.E. et al. Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. № 11. P. 824–832.
8. Ciardiello F., Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor // *Clin. Cancer Res.* 2001. Vol. 7. № 10. P. 2958–2970.
9. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab // *Eur. J. Cancer.* 2001. Vol. 37. Suppl. 4. P. S16–S22.
10. Bourhis J., Amand C., Pignon J.-P. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № S14. Abstr. 5505.
11. Nguyen N.P., Moltz C.C., Frank C. et al. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer // *Ann. Oncol.* 2004. Vol. 15. № 3. P. 383–388.
12. Machtay M., Moughan J., Trotti A. et al. Pre-treatment and treatment related risk factors for severe late toxicity after chemo-RT for head and neck cancer: an RTOG analysis // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № S18. Abstr. 5500.
13. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. № 1. P. 21–28.
14. Ang K.K., Zhang Q.E., Rosenthal D.I. et al. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (HNC) // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 28. № S15. Abstr. 5500.
15. Posner M.R., Hershock D.M., Blajman C.R. et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 17. P. 1705–1715.
16. Cohen E.W., Karrison T., Kocherginsky M. et al. DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № S15. Abstr. 5500.
17. Lefebvre J., Pointreau Y., Rolland F. et al. Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPIN study // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № S15. Abstr. 6010.
18. Schantz S.P., Harrison L.B., Forastiere A. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx // *Cancer: Principles and Practice of Oncology* / Ed. by V.T. DeVita Jr., S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. P. 797–861.
19. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 11. P. 1116–1127.
20. Rivera F., García-Castaño A., Vega N. et al. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009. Vol. 9. № 10. P. 1421–1428.

Erbitux – new modality for increased efficacy of comprehensive treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck

I.S. Romanov

Blokhin Russian Oncological Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Department of Surgery Of Head and Neck Tumors

Contact person: Ilya Stanislavovich Romanov, drromanov@mail.ru

Current guidelines for management of head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN) recommend multimodal treatment involving surgery, radiotherapy, and chemotherapy. Several studies demonstrate that concurrent regimen of treatment (cetuximab + radiotherapy) is a standard therapy for stage III–IV locally advanced SCCHN, and also may be a part of sequential chemoradiotherapy. The most effective first-line regimen for treatment of recurrent/metastatic SCCHN includes cetuximab, cisplatin, and 5-fluorouracil; in patients with recurrent/metastatic SCCHN adding of cetuximab may double median survival over standard polychemotherapy, without increase of toxicity.

Key words: *locally advanced head and neck squamous cell carcinoma, recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma, cetuximab*

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия медицинских наук
Департамент здравоохранения г. Москвы
Общероссийская федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи

при поддержке Совета Федерации Федерального Собрания РФ и Государственной Думы РФ



Общероссийская общественная организация

Федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи

I Междисциплинарный конгресс
по заболеваниям органов головы и шеи

Медицина XXI века – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи

Москва, 27-29 мая 2013 года

проспект Вернадского, д. 84, корп. 2
Российская академия народного хозяйства
и государственной службы при Президенте РФ

Основная тема конгресса

Опухоли головы и шеи

Тематика направлений

нейрохирургия
офтальмология
оториноларингология
челюстно-лицевая хирургия
стоматология
эндокринология

дерматология
пластическая хирургия
онкология
анестезиология
нутрициология

Технический организатор конгресса

ООО «КСТ Интерфорум»
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: + 7 (495) 722-64-20, факс: +7 (495) 786-25-57
электронная почта: mail@interforum.pro
www.headneck.pro

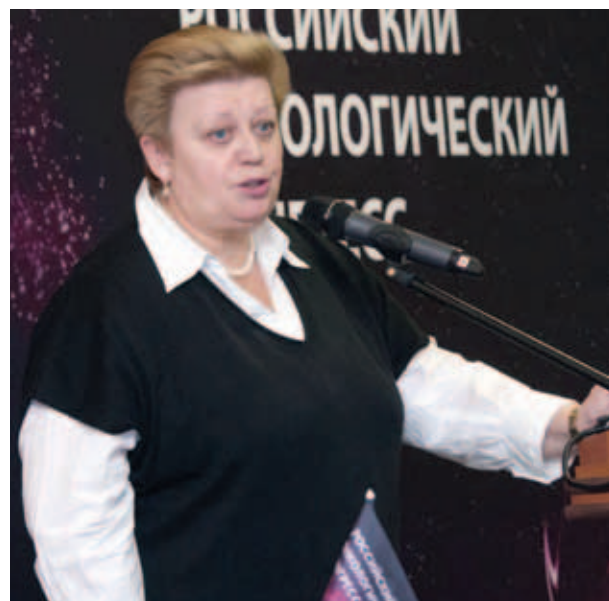


Актуальные и дискуссионные вопросы лекарственной гепатотоксичности в онкологии

Развитие печеночной недостаточности, особенно в условиях агрессивных режимов терапии, применяемых, в частности, в современной онкологии, опасно для жизни пациентов и вынуждает врача корректировать схемы химиотерапии или полностью прекращать лечение, что существенно снижает эффективность противоопухолевой терапии. Проблеме возникновения гепатотоксичности при проведении химиотерапии у больных онкологического профиля, а также мерам ее предупреждения и лечения был посвящен сателлитный симпозиум компании «Эбботт» «Актуальные и дискуссионные вопросы лекарственной гепатотоксичности в онкологии», состоявшийся в рамках XVI Российского онкологического конгресса. В ходе дискуссии участники симпозиума имели возможность поделиться опытом и обсудить практические рекомендации по лечению больных с лекарственным поражением печени. Докладчики симпозиума высоко оценили возможности применения современного гепатопротектора адеметионина (препарат Гептрал) для восстановления функций печени у больных онкологического профиля.

Современный взгляд на проблему гепатотоксичности при химиотерапии

Ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, д.м.н., профессор Вера Борисовна ЛАРИОНОВА подчеркнула, что сегодня, особенно в развитых странах, проблема лекарственного воздействия на печень становится все более актуальной. Частота возникновения клинически значимого поражения печени составляет от 1:10 000 до 1:100 000 всех случаев применения лекарственных средств. Лекарственное поражение печени наблюдается у 2–10% госпитализированных больных. Как отметила докладчик, удельный вес лекарственной гепатотоксичности в структуре острой печеночной недостаточности (ОПН) достаточно велик – около 50% случаев ОПН в США. По данным Московского городского центра трансплантации печени, причиной возникновения ОПН фульминантного течения



Профессор В.Б. Ларионова

Мнения докладчиков могут не совпадать с точкой зрения компании «Эбботт». Компания «Эбботт» не рекомендует применение своих препаратов способами, не указанными в инструкции. Перед назначением препаратов, упоминающихся в данной статье, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению, предоставленной производителем.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

в 11,1% случаев является именно лекарственное поражение печени¹.

Понятие «лекарственная гепатотоксичность» подразумевает патологические процессы, развивающиеся в печени при приеме лекарственных средств в терапевтических дозах. Пациенты с онкологическим заболеванием одновременно принимают большое количество лекарственных средств, что затрудняет возможность выделить препарат, непосредственно вызвавший лекарственную гепатотоксичность. Тем не менее именно она часто служит лимитирующим фактором, определяющим возможности проведения адекватного специфического лечения больных онкологическими заболеваниями при использовании программ полихимиотерапии.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), насчитывается более 20 видов побочных действий противоопухолевой терапии, ведущее место среди которых принадлежит гепатотоксичности.

Профессор В.Б. Ларионова указала также на отсутствие документальной регистрации гепатотоксичности при проведении химиотерапии, отсутствие рекомендаций по гепатотоксичности ведущих мировых научных организаций. В литературных источниках информация об элементах сопроводительной терапии лекарственных поражений печени при терапии онкологических заболеваний недостаточно систематизирована, что усложняет ее проведение.

Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов обусловлена низкой селективностью действия большинства цитостатиков, приводящей к повреждению нормальных клеток токсическими агентами. Это вызывает разнообразные поражения печени, сопровождается функциональными нарушениями различных органов. Развитие гепатотоксичности является причиной нарушения протоколов противоопухолевого лечения, поскольку вызывает необходимость снижения дозировки препаратов и отсрочки курсов химиотерапии, что приводит к ухудшению результатов лечения.

Механизмы лекарственного поражения печени при химиотерапии включают нарушение метаболических процессов в гепатоцитах, токсическую деструкцию субклеточных структур, индукцию иммунных реакций, канцерогенез, нарушение кровоснабжения гепатоцитов, обострение ранее имевшихся гепатоцеллюлярных нарушений. Лекарственное поражение печени может развиваться как в результате попадания в организм гепатотоксинов прямого действия, приводящих к тотальному или парциальному повреждению клеток печени, так и по комбинированному механизму, когда парциальное пов-

Различные схемы применения Гептрала во многих случаях позволяют проводить полноценные протоколы химиотерапии препаратами с высоким профилем гепатотоксичности без снижения доз или сокращения продолжительности химиотерапии.

реждение клеток печени вызывают гепатотоксины опосредованного действия, поражающие гепатоциты в процессе метаболизма. Наиболее часто встречается идиосинкразическая гепатотоксичность (развивается под действием гепатотоксинов опосредованного действия вследствие реакций идиосинкразии иммунопатологического или метаболического типа). Несмотря на различия в механизмах развития гепатотоксичности, процесс в любом случае приводит к некрозу гепатоцитов и развитию холестаза.

Наиболее частыми лекарственными повреждениями печени при химиотерапии являются стеатогепатит и поражение сосудов (синдром синусоидальной обструкции, пелиоз, веноокклюзионная болезнь). Как правило, с этими осложнениями врачи сталкиваются при проведении высокодозных режимов химиотерапии. Кроме того, возможно развитие канальцевого холестаза и склерозирующего холангита.

К числу противоопухолевых препаратов, характеризующихся предсказуемой гепатотоксичностью, относятся цитарабин, флуорудезоксиуридин, препараты нитрозомочевины, таксаны и др. Как отметила профессор В.Б. Ларионова, гепатотоксичность полихимиотерапии выше, чем монохимиотерапии, кроме того, токсичность химиотерапии повышается с увеличением числа курсов, полученных пациентом.

Профессор В.Б. Ларионова обратила внимание слушателей на проблему диагностики и оценки степени гепатотоксичности, с которой сталкиваются врачи в повседневной практике, отметив, что специфические биомаркеры для постановки диагноза «лекарственное повреждение печени» при химиотерапии отсутствуют. Чувствительность традиционных функциональных проб очень низка, они малополезны в оценке метаболического и экскреторного потенциала печени. Диагностика гепатотоксичности должна включать сбор лекарственного анамнеза, исключение других причин поражения печени, оценку динамики печеночных тестов на фоне отмены «причинного» препарата. По словам

¹ Андрейцева О.И., Журавель С.В. Ведение пациентов в листе ожидания трансплантации печени (потенциальных реципиентов) // Consilium Medicum. 2007. Приложение 2. С. 66–70.



Таблица. Роль адеметионина в профилактике гепатотоксичности

Режим терапии	Количество пациентов, нуждавшихся в модификации основной терапии, чел. (%)		
	Отсрочка очередного курса	Снижение дозы	Отмена терапии
FOLFOX IV (n = 45)	21 (47%)	8 (18%)	3 (6%)
FOLFOX IV + адеметионин (n = 60)	7 (11%)	2 (3%)	0
p	< 0,0001	0,031	Не значимо

докладчика, ситуация осложняется тем, что «причинный» препарат у больных онкологическими заболеваниями не всегда можно отменить, поскольку в данном случае речь идет о лекарственном средстве, препятствующем прогрессированию опухолевых процессов.

В клинической практике для установления степени гепатотоксичности используется ряд показателей, в частности, уровни щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и альбумина в крови. В настоящее время используются критерии диагностики видов повреждения печени лекарственной этиологии (гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный), разработанные Советом международных медицинских научных организаций (Council of International Organizations of the Medical Sciences – CIOMS) в 1980–1990 гг., которые не подразумевают ни морфологического, ни специального инструментального исследования, учитываются не абсолютные значения активности ферментов, а только их уровни относительно верхней границы нормы. Эта система вполне применима, тем более что у больных онкологического профиля проведение пункционной биопсии печени не всегда возможно.

В рамках контроля органной токсичности полихимиотерапии одной из основных задач является защита клеток печени от воздействия химиотерапии. По мнению профессора В.Б. Ларионовой, среди гепатопротекторов S-адеметионин (препарат Гептрал) характеризуется наиболее многофункциональным воздействием на различные звенья метаболизма в печени, а его выбор основывается на принципах доказательной медицины. Существует широкая доказательная клиническая база применения этого препарата.

S-адеметионин представляет собой физиологический метаболит, дефицит которого наблюдается при всех видах нарушений функции печени, в том

числе при ее лекарственном поражении. S-адеметионин является химически активным соединением, играющим ключевую роль в таких метаболических процессах, как трансметилирование, транссульфирование, аминокпропилирование, и оказывает детоксикационное, антиоксидантное, антидепрессивное, нейропротекторное, регенерирующее, холеретическое и холекинетическое действие в организме. S-адеметионин синтезируется в печени из аденозина и метионина, содержится во всех средах организма. Ежесуточно образуется около 8 г эндогенного адеметионина².

Препарат включается в естественный метаболизм при заболеваниях печени, в синтез эндогенного адеметионина печени, абсолютно не оказывая токсического действия.

У пациентов с онкологическими заболеваниями Гептрал применяется парентерально, перорально, а также в рамках ступенчатой терапии. Профессор В.Б. Ларионова отметила, что различные схемы применения Гептрала во многих случаях позволяют проводить полноценные протоколы химиотерапии препаратами с высоким профилем гепатотоксичности без снижения доз или сокращения продолжительности химиотерапии.

Схема применения препарата Гептрал «по факту печеночной токсичности» предусматривает внутривенное капельное введение (до 800 мг/сут) длительностью до двух недель до устойчивой нормализации функционального состояния печени с последующим переходом на пероральный прием в стандартной дозе (800–1600 мг/сут). Назначение Гептрала «по факту печеночной токсичности» целесообразно и в случае приема препаратов, характеризующихся низкой вероятностью развития гепатотоксических реакций (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, статины и др.).

Согласно данным ретроспективного анализа эффективности применения препарата Гептрал у больных раком толстой кишки, после 12 курсов химиотерапии в группе Гептрала у 70% больных не была выявлена

² Волчкова Е.В., Лопаткина Т.Н., Сиволап Ю.П. Поражение печени в наркологической практике. М.: Анахарсис, 2002. 92 с.

Онкология



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

гепатотоксичность, в группе сравнения признаки гепатотоксичности отсутствовали у 33% пациентов ($p=0,002$). В исследовании приняли участие 105 пациентов, получавших химиотерапию по схеме FOLFOX (5-фторурацил, оксалиплатин, лейковорин, элоксатин), 60 из этих пациентов дополнительно к противоопухолевому лечению принимали S-адметионин (препарат Гептрал) в дозе 400 мг 2 раза в сутки. Кроме того, при использовании Гептрала изменение режимов химиотерапии потребовалось в гораздо меньшем числе случаев, чем в группе пациентов, не получавших Гептрал (3% против 18% соответственно) (табл.)³.

Профессор В.Б. Ларионова подчеркнула важность своевременного распознавания и лечения такого осложнения, как минимальная печеночная энцефалопатия (МПЭ), поскольку оно может быть предвестником клинически выраженной печеночной энцефалопатии, а психомоторные нарушения, отмечаемые при МПЭ, снижают качество жизни и работоспособность пациентов.

Схема терапии МПЭ предусматривает курсовое применение стандартных доз препаратов, корректирующих нарушения метаболических процессов и усиливающих обезвреживание аммиака в печени, при котором режим применения препаратов и продолжительность курса лечения определяются на основании индивидуального подхода, при этом курс может быть повторен: Гептрал в дозе 400–800 мг/сут перорально, L-орнитина L-аспар-

тат (препарат Гепта-Мерц) (гипоаммониемический препарат, действие которого направлено на снижение синтеза аммиака) по 6–9 г 3 раза в сутки перорально, лактулоза (действие направлено на нейтрализацию аммиака) по 20–50 мл 3 раза в сутки перорально.

При хронической печеночной недостаточности в период ремиссии необходимо принимать курсовые дозы Гептрала по 400–800 мг/сут (курс может быть повторен, продолжительность курса определяется индивидуально для каждого пациента).

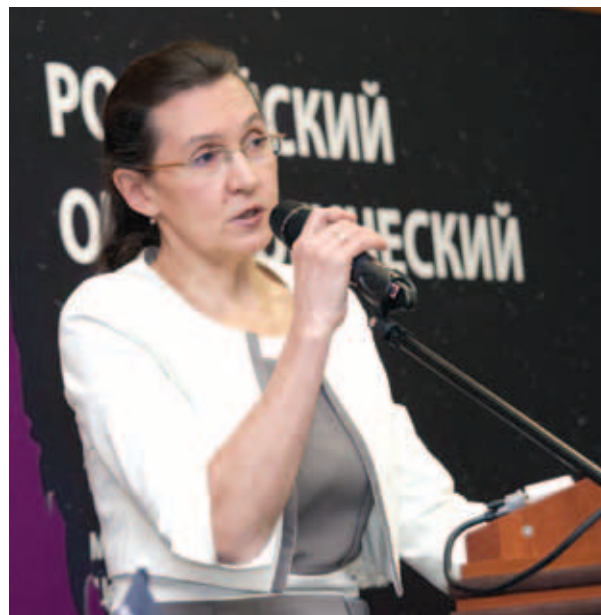
Таким образом, применение Гептрала в программах сопроводительной терапии онкологических заболеваний при лекарственном поражении печени, сопровождающемся внутрипеченочным холестаазом, повышает эффективность химиотерапии, а также улучшает субъективное состояние и качество жизни больных.

Завершая выступление, профессор В.Б. Ларионова отметила широкие перспективы применения Гептрала в программах сопроводительной терапии отделений реанимации и интенсивной терапии. «Возможности Гептрала, – подчеркнула докладчик, – заслуживают глубокого экспериментального и клинического изучения, а разработка методов лечения лекарственной гепатотоксичности представляет собой важную задачу не только в онкологии, но и в реаниматологии. Решение этой задачи позволит значительно повысить качество жизни пациентов в период лечения и реабилитации».

Место гепатопротекторов в интенсивной терапии онкологических больных с печеночной недостаточностью

В докладе руководителя отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, д.м.н., профессора Елены Георгиевны ГРОМОВОЙ изложена точка зрения врача-реаниматолога на возможности применения гепатопротекторов в интенсивной терапии ОПН у онкологических больных.

ОПН представляет собой острое нарушение функции печени, развивающееся в среднем в течение 26 недель с момента воздействия «причинного» фактора и характеризующееся нарастающей желтухой, печеночной энцефалопатией и/или гепаторенальным синдромом / мультиорганной дисфункцией. Согласно современной классификации, ОПН может быть сверхострой (возникает в течение ≤ 7 дней от момента воздействия причинного фактора), острой (развивается в течение



Профессор Е.Г. Громова

³ Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // Expert Opin. Drug Saf. 2011. Vol. 10. № 3. P. 345–349.

ОНКОЛОГИЯ



8–28 недель от момента воздействия причинного фактора) и подострой (проявляется позднее чем через 28 недель от момента воздействия причинного фактора)⁴. При лечении онкологических больных проблема ОПН приобретает особое значение, поскольку печень является главным органом на пути гематогенного распространения опухоли. ОПН выявляется у 50–60% пациентов, поступающих на лечение в отделения реанимации и интенсивной терапии. В большинстве случаев причинами развития ОПН являются: собственно патология печени; полипрагмазия; состояния, возникающие после массивных резекций печени; инфекции; парентеральное питание.

Существуют и другие факторы гепатотоксичности: прием препаратов, не связанных с противоопухолевым лечением; вредные привычки пациентов – алкоголизм и табакокурение, существенно снижающие легочный компонент метаболизма токсических веществ; нарушения обмена веществ, в первую очередь ожирение и метаболический синдром; возраст больного (как юный, до 10 лет, так и преклонный, свыше 60 лет); наличие вирусного гепатита.

У больных онкологическими заболеваниями основными причинами возникновения ОПН являются лучевая терапия, химиотерапия, хирургическое лечение, сопутствующая патология, сепсис. Кроме того, к развитию ОПН достаточно часто приводят инфильтрация опухолевыми клетками при солидном опухолевом поражении печени (как первичном, так и метастатическом), паранеопластический синдром, токсические эффекты опухоли, гипоперфузия и метаболические заболевания печени, электролитные нарушения (гипокалиемия) и высокобелковая диета. Ключевыми факторами, запускающими развитие ОПН у пациентов отделений интенсивной терапии, являются истощение запасов глутатиона и внутрипеченочный холестаза.

Особое внимание профессор Е.Г. Громова уделила проблеме стеатоза (стеатогепатита), часто приводящего к развитию ОПН. У больных онкологического профиля стеатоз-ассоциированная печеночная недостаточность обусловлена приемом химиотерапевтических препаратов с предсказуемой гепатотоксичностью: 5-фторурацила, лейковорина, оксалиплатина, иринотекана и др. Список препаратов пополняется за счет новых противоопухолевых препаратов, и особенности побочного действия этих средств выясняются в ходе их клинического применения.

Одним из важнейших проявлений тяжелой печеночной недостаточности является печеночная энцефалопатия. Среди причин, вызывающих это осложнение, важное место занимают прием лекарственных препаратов, развитие гепатоцеллюлярной карциномы, прогрессирование хронических заболеваний печени и ряд других.

По данным Лондонского королевского госпиталя (King's College Hospital criteria for liver transplantation in acute liver failure) за 2010 г., критериями отрицательного прогноза при острой печеночной недостаточности, вызванной приемом ацетаминофена (ацетаминофен-индуцированная ОПН), являются рН артериальной крови < 7,3 после инфузионной терапии, а также одно из следующих условий: протромбиновое время > 100 (международное нормализованное отношение (МНО) > 6,5); уровень креатинина в сыворотке крови > 259 мкмоль/л (3,4 мг/дл); 3–4-я стадии энцефалопатии. Критериями неблагоприятного прогноза при неацетаминофен-индуцированной ОПН служат протромбиновое время > 100 (МНО > 6,5) а также одно из следующих условий: вирусный гепатит (кроме гепатита А и В); лекарственная этиология ОПН; интервал между появлением желтухи и развитием энцефалопатии > 7 дней; возраст пациента менее 10 и более 40 лет; протромбиновое время > 50 (МНО > 3,5); уровень билирубина в сыворотке крови > 297,6 ммоль/л (17,4 мг/дл).

Профессор Е.Г. Громова обратила внимание собравшихся на то, что многие из этих показателей не выглядят жизнеугрожающими, зачастую в клинической практике встречаются и более значительные отклонения от нормы, не вызывающие тяжелых последствий для пациента. Однако в данном случае ситуация иная и требует немедленного вмешательства, иначе будет упущено время, в течение которого больные с ОПН имеют шансы на успешное лечение. Одним из ключевых факторов развития ОПН у больных реанимационного профиля является внутрипеченочный холестаза. При избыточной концентрации желчи в печени клинические проявления могут отсутствовать; эти изменения не выявляются и инструментальными методами. У таких пациентов не обнаруживается расширения внутрипеченочных желчных протоков. В результате развития внутрипеченочного холестаза повреждаются митохондрии и мембраны гепатоцитов, блокируется синтез аденозинтрифосфата (АТФ), происходит еще целый ряд изменений, в частности, накопление цитозольного кальция и свободных радикалов, активация каспаз и апоптоз клеток билиарного эпителия. В основе внутрипеченочного холестаза лежит снижение активности фермента S-аденозилметилсинтазы, участвующего в синтезе эндогенного адemetионина, в результате продукция эндогенного адemetионина снижается. Нехватка эндогенного адemetионина приводит к нарушению обменных процессов, как следствие – снижается содержание фосфолипидов, служащих «строительным материалом» для укрепления клеточных мембран гепатоцитов, и происходит очень быстрая гибель последних.

⁴ *Jalan R., Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options // Blood Purif. 2002. Vol. 20. № 3. P. 252–261.*



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

По мнению профессора Е.Г. Громовой, помочь пациенту в этой ситуации может введение синтетического экзогенного адеметионина, что способствует восполнению дефицита SAdMet (S-аденозил-L-метионина). Известна эффективность применения адеметионина в лечении хронической печеночной недостаточности и цирротических изменений печени.

Профессор Е.Г. Громова указала два возможных метода прерывания каскада патологических реакций при печеночной недостаточности, применяемых в современных схемах лечения больных онкологическими заболеваниями: патогномоничную лекарственную терапию и экстракорпоральную гемокоррекцию. Она подчеркнула, что больным с ОПН, находящимся в отделении реанимации,

в первую очередь следует создать все необходимые условия для коррекции внутрипеченочного холестаза и обеспечить нормальное функционирование клеток печени, по возможности добиться расщепления жирных кислот до молекул минимальных размеров, которые затем удаляют с помощью тех или иных методов детоксикации. Докладчик отметил, что любые реанимационные технологии, даже самые совершенные, могут помочь пациенту только при условии сохранения не менее 30% действующей паренхимы печени. В этой связи, по мнению профессора Е.Г. Громовой, именно адеметионин является препаратом выбора, способным поддержать жизнеспособность гепатоцитов у пациентов реанимационного профиля с ОПН.

Гепатотоксичность при лекарственной терапии солидных новообразований

Старший научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств дневного стационара амбулаторной химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, к.м.н. Антон Владимирович СНЕГОВОЙ отметил, что вопросы, связанные с лекарственной терапией солидных новообразований и обусловленной ею гепатотоксичностью, относятся к числу наиболее важных для практикующего врача-онколога. Согласно результатам недавнего ретроспективного анализа эффективности применения адеметионина в терапии пациентов с метастатическим колоректальным раком, подтверждена его эффективность в предупреждении DILI у онкологических больных⁵. В исследовании приняли участие пациенты, получавшие комбинированную терапию по схеме XELOX (капецитабин, оксалиплатин) с добавлением бевацизумаба, у которых уровни АСТ или АЛТ превышали нормальные значения в 2,5 раза. Установлено, что в группе из 46 больных, получавших только противоопухолевое лечение, удлинение интервалов между курсами потребовалась 20 (43%) пациентам. Для сравнения, в группе из 32 больных, дополнительно к основной терапии получавших адеметионин в дозе 400 мг дважды в сутки, удлинение интервалов между курсами было необходимо только 6 (19%) пациентам ($p=0,042$). Редукция дозы противоопухолевых препаратов потребовалась 16 (44%) и 4 (12,5%) больным из этих групп соответственно ($p=0,051$). По словам А.В. Снегового, уменьшение числа пациентов, нуждающихся в удлинении интервалов между курсами химиотерапии и снижении дозы противоопухолевых препаратов, особенно важно в свете оценки результатов лечения, поскольку интенсифи-



К.м.н.
А.В. Снеговой

Ключевую роль в нормальной работе печени играют S-адеметионин и глутатион-S-трансфераза. Повышение запасов S-адеметионина в организме способствует апоптозу опухолевых клеток и увеличивает эффективность противораковой терапии. На сегодняшний день экзогенный S-адеметионин (Гептрал) является единственным препаратом, применение которого с этой целью патогенетически обосновано.

⁵ Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen // Support Care Cancer. 2012. Vol. 20. № 1. P. 135–139.



ность химиотерапии напрямую влияет на выживаемость пациентов (уменьшение доз препаратов на 20% сопровождается снижением частоты ответов на терапию на 50%). Кроме того, редукция доз может быть причиной развития резистентности⁶.

Негативное влияние гепатотоксичности на результаты лечения больных онкологического профиля выражается в увеличении частоты возникновения послеоперационных осложнений и периоперационных гемотрансфузий, а также в росте смертности пациентов после оперативного вмешательства. А.В. Снеговой отметил, что периоперационная гемотрансфузия несет дополнительный риск инфекционных и тромботических осложнений.

Докладчик выразил мнение о том, что положительную роль в своевременной диагностике проявлений гепатотоксичности могло бы сыграть наличие четких критериев лекарственного повреждения печени, специфических биомаркеров, применимых для ранней диагностики гепатотоксичности и выявления групп риска.

На сегодняшний день в клинической практике с этой целью могут использоваться критерии гепатотоксичности Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и виды повреждения печени, определяемые по степени повышения уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, билирубина и альбумина в крови пациентов относительно верхней границы нормы. Принято, что превышение уровня трансаминаз в 3 и более раз по сравнению с верхней границей нормы является признаком увеличения риска развития тяжелой печеночной недостаточности. Одновременное увеличение уровня билирубина и трансаминаз в отсутствие других причин, объясняющих данное состояние, является маркером гепатотоксичности. Кроме того, любое изолированное повышение уровня билирубина является прогностическим маркером печеночной недостаточности⁷.

Докладчик отметил, что функция печени является предиктором эффективности лечения рака молочной железы. В исследовании, в котором приняли участие 825 больных, получавших терапию доцетакселом в дозе 100 мг/м² (медиана продолжительности наблюдения 17,9 месяца), установлено, что при нормальном уровне билирубина и трансаминаз время до прогрессирования заболевания составило 4,3 месяца, при повышении уровня трансаминаз и нормальном уровне билирубина – 2,3 месяца, а в том случае, если повышены оба показателя, время до прогрессирования составило всего 0,9 месяца. По словам докладчика, эта

зависимость и, в особенности, последняя цифра, показывающая, что у больных с нарушением функции печени прогрессирование происходит даже на фоне противоопухолевой терапии, свидетельствуют о том, что при лекарственном поражении печени больных средства основной терапии становятся неэффективными⁸.

Ключевую роль в нормальной работе печени играют S-адметионин и глутатион-S-трансфераза. Введение метионина пациентам в качестве биологически активной добавки неэффективно, поскольку метаболизм метионина в адметионин определяется активностью адметионин-синтазы, для адекватного функционирования которой необходим S-адметионин.

Как подчеркнул А.В. Снеговой, большинство генов, управляющих работой печени, являются S-адметионин-зависимыми метилтрансферазами⁹. Таким образом, по мнению докладчика, никакие растительные или синтетические гепатопротекторы не будут эффективны, если в организме пациента не будет достаточного количества S-адметионина.

Установлено также, что S-адметионин играет важную роль в синтезе глутатиона, управляющего окислительно-восстановительным механизмом клеточной детоксикации. Повышение запасов S-адметионина в организме способствует апоптозу опухолевых клеток¹⁰ и увеличивает эффективность противораковой терапии. «На сегодняшний день экзогенный S-адметионин (Гептрал) является единственным препаратом, применение которого с этой целью патогенетически обосновано», – подчеркнул А.В. Снеговой.

Заключение

Несмотря на то что основным принципом проведения химиотерапии у больных онкологическими заболеваниями, особенно солидными опухолями, является неуклонное соблюдение схем терапии, не допускающее изменения дозировки препаратов и увеличения интервалов между курсами, в клинической практике эти постулаты достаточно часто приходится нарушать, в том числе по причине гепатотоксичности химиотерапии. В этой связи применение препарата Гептрал, обладающего широким спектром действия и доказанной высокой эффективностью, является большим шагом вперед в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями, поскольку дает возможность более точного соблюдения схем химиотерапевтического лечения и уменьшает токсичность противораковой терапии. ☺

⁶ Cancer Principles and Practice of oncology / Ed. by V.T. De Vita, S. Hellrnan, S.A. Rosenberg. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wikins, 2001. P. 2012–2069.

⁷ Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009. Drug Safety.

⁸ Alexandre J, Bleuzen P, Bonnetterre J. et al. Factors predicting for efficacy and safety of docetaxel in a compassionate-use cohort of 825 heavily pretreated advanced breast cancer patients // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. № 3. P. 562–573.

⁹ Mato J.M., Corrales F.J., Lu S.C. et al. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function // FASEB J. 2002. Vol. 16. № 1. P. 15–26.

¹⁰ Lu S.C., Mato J.M. S-Adenosylmethionine in cell growth, apoptosis and liver cancer // J. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 23. Suppl. 1. P. S73–S77.



У каждой печени есть
своя история

8 лет замужем

3 чудесных детей

2 курса
полихимиотерапии

Одна печень

**Гептрал® – это возможность
увидеть и почувствовать
улучшение**

Реклама

ГЕПТРАЛ® МНН: адеметионин, РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N011968/02. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: внутривенный холестаз при цирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени; хронический гепатит; токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы); хронический бескаменный холецистит; холангит; цирроз печени; энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Внутривенный холестаз у беременных. Симптомы депрессии. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: генетические нарушения, влияющие на метионинный цикл, и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистемию (дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина); гиперчувствительность к любому из компонентов, возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: биполярные расстройства; беременность (I триместр); период кормления грудью. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I триместре и в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутривенно и внутримышечно. Препарат нельзя смешивать с щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция. Препарат Гептрал® при внутривенном применении вводят очень медленно. Внутривенный холестаз: от 400 мг/сутки до 800 мг/сутки (1-2 флакона в сутки) в течение 2-х недель. ДЕПРЕССИЯ: от 400 мг/сутки до 800 мг/сутки (1-2 флакона в сутки) в течение 15-20 дней. При необходимости поддерживающей терапии рекомендуется продолжить прием препарата Гептрал® в виде таблеток в дозе 800-1600 мг/сутки на протяжении 2-4 недель. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: тошнота, боль в животе; диарея. ПЕРЕЧЕНЬ ВСЕХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРЕДСТАВЛЕН В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и клопидогрелин. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать его перед сном. При назначении препарата Гептрал® пациентам с циррозом печени на фоне гиперозотемии необходим систематический контроль уровня азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Не рекомендуется назначать адеметионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адеметионин. Так же имеются сообщения о внезапном появлении или нарастании беспокойства у пациентов, принимающих адеметионин. В большинстве случаев отмена терапии не требуется, в нескольких случаях беспокойство разрешилось после снижения дозы или отмены препарата, ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ: у некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: по рецепту. ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНА В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ИМ7 ОТ 06.08.2012



Внутривенное железо в онкологии: эволюция терапии

Анемия, являющаяся одним из частых осложнений онкологических заболеваний, существенно снижает качество жизни больных злокачественными новообразованиями и оказывает неблагоприятное влияние на выживаемость пациентов. Вопросы наиболее эффективных и безопасных современных подходов к лечению анемии у онкологических больных рассматривались на симпозиуме «Внутривенное железо в онкологии: эволюция терапии», организованном компанией Nycomed в составе Takeda. Симпозиум состоялся 13 ноября 2012 г. в рамках XVI Российского онкологического конгресса.

Роль железа у больных анемией, вызванной онкологическими заболеваниями

Патогенез анемии, которая определяется как снижение уровня гемоглобина < 12 г/дл, при опухолевых заболеваниях многообразен. Она может развиваться как самостоятельно, в результате онкологического процесса, так и под воздействием лучевой или химиотерапии. Согласно данным Н. Ludwig и соавт.¹, обобщивших результаты крупнейшего исследования ECAS (European Cancer Anemia Survey – Европейское исследование анемии при раке), анемия диагностируется у 53% пациентов с лимфомой/миеломой и лейкозией и у 25% пациентов с раком головы и шеи. Частота анемии находится в прямой зависимости от локализации, распространенности процесса и от проводимого лечения. Железодефицитная анемия отмечается у 40% онкологических больных,

не получающих противоракового лечения. Однако химиотерапия увеличивает количество больных с анемией уже до 75%.

Как отметил профессор Мэтти ААПРО (Matti S. Aapro, директор Многопрофильного института онкологии, Клиника Женолье, Швейцария), эритропоз у онкологических больных, получающих химиотерапию, существенно снижен. «Конечно, лечение не может не влиять на ситуацию с эритропозом. Общий воспалительный процесс ведет к снижению возможности усваивать и использовать железо, и по этой причине мы должны рассматривать вопрос введения препаратов железа вместе или даже вместо эритропоз-стимулирующих агентов», – пояснил он.

Будучи даже умеренной, анемия значительно снижает качество



Профессор М. Аапро

жизни онкологических больных. Основным симптомом анемии – слабость – приводит к снижению толерантности к умственной и физической нагрузке. Именно повышенная утомляемость является одной из причин отказа пациентов от лечения. Между тем, как было показано в исследовании J. Crawford и соавт. (2002)², изучавших связь между уровнем гемоглобина и качеством жизни

¹ Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // Eur. J. Cancer. 2004. Vol. 40. № 15. P. 2293–2306.

² Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy // Cancer. 2002. Vol. 95. № 4. P. 888–895.



Сателлитный симпозиум компании Nyscomed в составе Takeda

пациентов, получавших химиотерапию, повышение содержания гемоглобина крови до 12–13 г/дл приводит к значительному улучшению качества жизни и выживаемости онкологических больных, по сравнению с пациентами, у которых уровень гемоглобина (Hb) составил 10–11 г/дл и ниже.

В ряде исследований было также показано, что у онкологических больных может варьировать степень дефицита железа. Согласно данным исследования, в котором приняли участие 1052 больных раком поджелудочной железы, у 46% пациентов выявлялось железодефицитное состояние, у 33% – анемия³. Известно, что 1/3 случаев анемии у взрослых обусловлена недостаточным питанием, дефицитом витаминов (фолиевой кислоты, витамина B₁₂), как, например, у больных раком легких. Безусловно, прежде чем приступить к лечению анемии, необходимо исключить нарушения нутритивного статуса у пациентов.

Профессор М. Аапро акцентировал внимание участников симпозиума на необходимости определения статуса дефицита железа у больных злокачественными образованиями для выбора оптимальной тактики лечения. При абсолютном дефиците железа отмечается истощение запасов железа и низкий уровень ферри-

тина (< 100 мкг/л), при функциональном дефиците железа – нормальный или даже повышенный уровень ферритина (> 100 мкг/л). Дефицит железа определяется по степени насыщения трансферина железом. «Иными словами, мы говорим о ключевом факторе, а именно – об уровне насыщения трансферина железом, который у больных абсолютным или функциональным дефицитом железа составляет менее 20%», – уточнил он. Патогенетическим методом коррекции анемии является введение эритропоэтина. Применение внутривенных препаратов железа в комбинации с эритропоэтинами существенно влияет на эффективность терапии эритропоэтинами. Это подтверждают результаты 7 рандомизированных клинических исследований, в которых продемонстрировано, что внутривенное введение железа позволяло увеличить частоту ответа на лечение эритропоэтинами с 25–73% до 68–87%^{4–10}. «Почему мы говорим о необходимости использования эритропоэтинов, хотя, казалось бы, есть простой и привычный способ коррекции анемии с помощью гемотрансфузии? Потому что, как показывают данные исследования датских ученых DANANCA (Danish Head and Neck Cancer Group – Датская рабочая группа по раку го-

ловы и шеи)¹¹, гемотрансфузии не только не привели к повышению уровня гемоглобина и улучшению прогноза для пациентов с онкологическими заболеваниями головы и шеи, получавших лучевую терапию, но и отрицательно сказались на показателях выживаемости», – констатировал профессор М. Аапро.

Результаты многочисленных исследований нашли отражение в документах Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO 2010), в которых рекомендации по применению эритропоэтинов у онкологических больных с анемией основываются, в частности, на необходимости сокращения потребности в гемотрансфузиях. В 2012 г. подготовлен обновленный вариант рекомендаций. «По существу, в Европе уже действуют актуализированные рекомендации ESMO. Нам известно, что подобные стандарты лечения проходят актуализацию и в России. Мы полагаем, что эти руководства будут изданы в одно и то же время, и специалисты смогут иметь фактически параллельные нормативные базы, основывающиеся на соответствующих клинических исследованиях, как в Европе, так и в России», – подчеркнул профессор М. Аапро, завершая выступление.

³ Ludwig H., Müldür E., Endler G. et al. High prevalence of iron deficiency across different tumors correlates with anemia, increases during cancer treatment and is associated with poor performance status // *Haematologica*. 2011. Vol. 96. Suppl. 2. Abstract 982.

⁴ Auerbach M., Ballard H., Trout J.R. et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 7. P. 1301–1307.

⁵ Hedenus M., Birgegård G., Näsman P. et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study // *Leukemia*. 2007. Vol. 21. № 4. P. 627–632.

⁶ Henry D.H., Dahl N.V., Auerbach M. et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy // *Oncologist*. 2007. Vol. 12. № 2. P. 231–242.

⁷ Bastit L., Vandebroek A., Altintas S. et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 10. P. 1611–1618.

⁸ Pedrazzoli P., Farris A., Del Prete S. et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 10. P. 1619–1625.

⁹ Auerbach M., Silberstein P.T., Webb R.T. et al. Darbepoetin alfa 300 or 500 µg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia // *Am. J. Hematol.* 2010. Vol. 85. № 9. P. 655–663.

¹⁰ Steensma D.P., Sloan J.A., Dakhil S.R. et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 1. P. 97–105.

¹¹ Hoff C.M., Lassen P., Eriksen J.G. et al. Does transfusion improve the outcome for HNSCC patients treated with radiotherapy? – results from the randomized DANANCA 5 and 7 trials // *Acta Oncol.* 2011. Vol. 50. № 7. P. 1006–1014.



Дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснование терапии нарушений обмена железа в онкологической практике

Доктор медицинских наук, профессор Валерий Григорьевич ДЕМИХОВ (ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», Рязанский филиал) отметил, что значимость проблемы дефицита железа в России, как и в Европе, остается недооцененной. Профессор В.Г. Демихов обратил внимание слушателей на нерациональность широкого применения в современной практической онкологии пероральных препаратов железа и рассмотрел способы повышения эффективности сопроводительной терапии в плане коррекции анемии у больных с онкологическими заболеваниями. Согласно современному пониманию механизмов регуляции

эритропоэза, физиологическое функционирование эритрона обеспечивается нормальной почечной продукцией эритропоэтина, функционирующим эритроидным костным мозгом и адекватным снабжением эритроидных предшественников субстратами, прежде всего железом. Дефект какого-либо из этих ключевых компонентов механизма может привести к анемии. К основным причинам ее развития относятся железодефицитные синдромы, которые приводят к железодефицитному эритропоэзу, неадекватно низкая степень анемии продукция эритропоэтина, гипопролиферативный эритропоэз, угнетение костномозгового кроветворения, которое наиболее характерно для онкогинекологических заболеваний. В совокупности именно эти патогенетические механизмы и приводят к анемии. «Исходя из этих механизмов, возникают основные терапевтические опции, которые используются для лечения анемии при онкологических заболеваниях. Их всего пять: это препараты железа, вводимые внутривенно, препараты железа, вводимые перорально, эритропоэз-стимулирующие агенты, комбинация “препараты железа + эритропоэз-стимулирующие агенты” и гемотрансфузия. Два из пяти не относятся к методам выбора: использовать пероральные препараты железа из-за их малой эффективности и побочных эффектов нерационально, а вред гемотрансфузии был уже показан в выступлении профессора М. Аапро», – констатировал профессор В.Г. Демихов. В качестве примера докладчик привел данные недавнего исследования L.T. Goodnough (2012)¹², в ходе



Профессор В.Г. Демихов

которого сравнивалось пероральное и внутривенное применение препарата железа у пациентов с хроническим заболеванием почек. Результаты исследования продемонстрировали более высокую эффективность внутривенной ферротерапии, по сравнению с пероральной (величина повышения уровня Hb при внутривенном введении препарата железа была в 6 раз выше, чем при пероральном), а максимальное повышение уровня Hb было достигнуто при комбинированном использовании внутривенной ферротерапии и рекомбинантного человеческого эритропоэтина. По мнению докладчика, основные причины незначительной эффективности пероральной ферротерапии заключаются в низкой всасываемости препаратов железа в кишечнике, большом количестве побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и низкой приверженности пациентов к данному виду терапии. В настоящее время железодефицитные синдромы принято подразделять на три большие группы: абсолютный дефицит железа, который у онкологических пациентов чаще всего связан с хронической или острой кровопотерей; функциональный дефицит железа, который, прежде всего, связан с усилением эритропоэза – либо на фоне применения рекомбинантного человеческого



Рис. 1. Дифференциальная диагностика абсолютного и функционального дефицита железа у пациентов со злокачественными новообразованиями

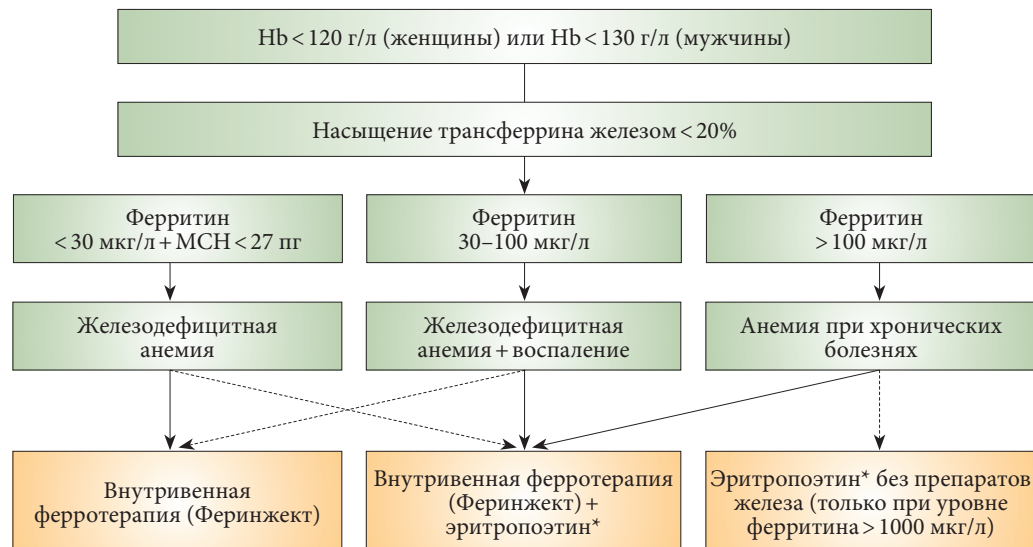
¹² Goodnough L.T. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME) // Transfusion. 2012. Vol. 52. № 7. P. 1584–1592.



Сателлитный симпозиум компании Nycomed в составе Takeda

эритропоэтина, либо на фоне значительного усиления эритропоэтической активности костного мозга; синдром, обусловленный депонированием железа в клетках моноцитарно-макрофагальной системы, связанный с различными воспалительными процессами. Наличие у пациента одного или комбинации из двух-трех железодефицитных синдромов приводит к развитию железодефицитного эритропоэза и анемии. Для такого состояния, как абсолютный дефицит железа, характерны истощение или полное отсутствие запасов железа и низкий уровень ферритина, а для функционального дефицита железа – недостаточное поступление железа в костный мозг, низкая степень насыщения трансферрина железом.

В целом, как заметил профессор В.Г. Демихов, последние 15 лет, по образному выражению ряда авторов, считаются «золотым веком в биологии железа». В это время было открыто большое количество пептидов, которые позволили значительно лучше понять патогенез нарушений метаболизма железа при различных воспалительных заболеваниях, а самым главным из них стало открытие печеночного пептида – гепсидина, который в настоящее время рассматривается как основной регулятор метаболизма железа и является ключевым моментом в развитии анемии воспаления. Гепсидин, циркулирующий в плазме и выделяющийся почками, является негативным регулятором поступления железа из клеток. Гепсидин снижает функциональную активность ферропортина, связываясь с ним и вызывая его деградацию. В энтероците воздействие гепсидина приводит к уменьшению транспорта железа через базолатеральную мембрану и снижению всасывания железа, а в макрофагах и гепатоцитах – к снижению экспорта железа из клетки и,



* Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина допускается только у пациентов, получающих химиотерапию.

Рис. 2. Упрощенный лечебно-диагностический алгоритм при анемиях

следовательно, к повышению его внутриклеточной концентрации¹³. Основными маркерами железа, которые используются в современной клинической практике, являются ферритин, насыщение трансферрина железом (НТЖ), сывороточный трансферриновый рецептор (сТФР), эритроцитарные индексы (НУРО, СНг) и гепсидин. Уровни всех этих маркеров, за исключением сывороточного трансферринового рецептора, должны применяться для дифференциальной диагностики абсолютного и функционального дефицита железа у пациентов со злокачественными новообразованиями (рис. 1). Однако, по словам профессора В.Г. Демихова, возможности лабораторной диагностики с определением данных параметров в России ничтожно малы, поэтому приходится использовать лишь два из них – НТЖ и ферритин сыворотки. На примере нескольких клинических случаев профессор В.Г. Демихов продемонстрировал возможности дифференциальной диагностики функционального

и абсолютного дефицита железа у онкологических пациентов. Представляя участникам симпозиума упрощенный лечебно-диагностический алгоритм при анемиях, профессор В.Г. Демихов отметил, что использование этого алгоритма позволяет рационально подходить к назначению внутривенной ферротерапии в лечении больных с онкологическими заболеваниями (рис. 2). «Необходимым и достаточным условием применения внутривенной ферротерапии является дефицит железа, который мы определяем по степени насыщения трансферрина железом. В случае если насыщение трансферрина менее 20%, дополнительное определение ферритина помогает четко диагностировать у онкологических больных наличие абсолютного или функционального дефицита железа. При наличии абсолютного дефицита железа мы имеем право использовать внутривенную ферротерапию как монотерапию у пациента с конкретной анемией. При функциональном

¹³ Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J. et al. Hepsidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // Science. 2004. Vol. 306. № 5704. P. 2090–2093.



дефиците железа, когда ферритин составляет более 100 мкг/л, наиболее удачной комбинацией будет сочетание внутривенной ферротерапии с эритропоз-стимулирующими агентами», – пояснил докладчик.

В заключение профессор В.Г. Демихов подчеркнул, что на сегодняшний день комбинированное применение внутривенных препаратов железа и рекомбинантного человеческого эритропозина является наиболее рациональной тактикой

коррекции анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями, однако применение рекомбинантного человеческого эритропозина должно проводиться под строгим контролем и только у тех пациентов, которые получают химиотерапию.

Внутривенные препараты железа: эффективность и безопасность

Заведующий отделением гематологии и онкологии подростков и взрослых ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», д.м.н., профессор Вадим Вадимович ПТУШКИН сказал, что однозначно утверждать, будто пероральная форма препаратов железа плохая, а внутривенная хорошая, нельзя. Для того чтобы в конечном итоге определить, какие из вариантов назначения железа у онкологических больных имеют преимущества, а какие – слабые стороны, докладчик напомнил участникам симпозиума основные сведения о всасывании, транспорте и хранении железа в организме в норме и о тех трансформациях трехвалентного железа в двухвалентное и обратно, с которыми сталкивается атом железа в процессе перехода из пищевой формы в эритроцит¹⁴. Как известно, наиболее распространенной пищевой формой является трехвалентное железо. Чтобы проникнуть внутрь клетки, оно должно с помощью специального фермен-

та ферропортина перейти в двухвалентную форму. Атомы железа реактогенны, но белковая форма (апоферрин) может «упаковать» железо. Прежде чем железо попадет в костный мозг, оно вновь должно поменять валентность, поскольку транспортный белок (трансферрин) способен переносить железо только в трехвалентной форме. Белок трансферрин может перенести железо в костный мозг, а может – в депо, где оно хранится в виде ферритина. Когда железо проникает внутрь клетки, оно опять должно поменять свою валентность, после чего может быть утилизировано и использовано для синтеза вполне конкретных белков. Если в силу каких-либо причин железа становится больше того количества, что может связать трансферрин, образуется плохо растворимая форма под названием «гемосидерин». Для мобилизации и растворения железа из гемосидерина требуется определенное время, в результате уменьшается количество поступающего в костный мозг железа, что приводит к развитию его функцио-



Профессор В.В. Птушкин

нального дефицита. «Таким образом, у нас есть обмен железа и у нас есть ситуации, связанные с его дефицитным состоянием. В этом случае мы можем попытаться усилить проникновение железа в организм путем назначения пероральных или внутривенных препаратов железа. В чем различие? При пероральном приеме в организм поступает двухвалентное железо, при внутривенном – трехвалентное», – пояснил докладчик.

Пероральные препараты железа сопоставимы по эффективности и должны назначаться с учетом переносимости. «Железа сульфат, например, весьма эффективно восстанавливает необходимое количество железа, но отличается высокой частотой желудочно-кишечных осложнений, осложнения возникают даже на фоне приема более современного полимальтозата железа», – отметил профессор В.В. Птушкин (табл. 1)¹⁵. Инкапсулированные формы пероральных препаратов характеризуются меньшим количеством ос-

Таблица 1. Переносимость препаратов железа

Осложнения на фоне приема препаратов железа	Железа полимальтозный комплекс (n = 52)	Железа сульфат (n = 51)	Значение p
Тошнота или боль в животе	9 (17,3%)	9 (17,6%)	–
Запоры	4 (7,6%)	4 (7,8%)	–
Тошнота или боль + запоры	1 (1,9%)	13 (15,4%)	–
Всего	14 (26,9%)	26 (50,9%)	0,012

¹⁴ Basic & Clinical Pharmacology / Ed. by B.G. Katzung, S.B. Masters, A.J. Trevor. 11th edition. New York: Lange Medical Publications, 2009.

¹⁵ Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia // Int. J. Pediatr. 2011. Vol. 2011. P. 524520.



Сателлитный симпозиум компании Nyscomed в составе Takeda

ложнений, но имеют сниженную эффективность. При пероральном применении препаратов железа осложнения могут проявляться как в виде тошноты, вздутия живота, запора или поноса, так и в виде некротизирующего гастроэнтерита, желудочно-кишечных кровотечений, отложения железа в сердце, печени, поджелудочной железе, метаболическими выше побочными действиями. Еще одна важная проблема, связанная с применением пероральных препаратов, – как показывает опыт, далеко не все онкологические больные способны ежедневно и на протяжении нескольких лет принимать пероральные препараты железа, которые, к тому же, сопровождаются перечисленными выше побочными действиями. Приверженность к длительной терапии такими препаратами у пациентов невелика. Согласно данным ряда исследований, случаи запора, тошноты и диареи у пациентов при пероральном приеме препаратов железа встречаются в несколько раз чаще, чем при внутривенном применении. Низкая абсорбция, побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта и низкая приверженность к лечению являются причинами, ограничивающими использование пероральной ферротерапии^{16,17}.

Гепсидин – полипептид, открытый около 10 лет назад, – является главным регулятором, препятствующим поступлению железа из клеток. Он снижает содержание железа в плазме 2 путями: блокирует железо в макрофагах и снижает всасывание железа из кишечника энтероцитами. Ферропортин также является рецептором к гепсидину. Связывание гепсидина с ферропортином на клеточной мембране приводит к интернализации комплекса «гепсидин – ферропортин»,

препятствуя клеточному экспорту железа (рис. 3).

При этом, по словам докладчика, «дверь оказывается закрытой», и единственный путь – это непосредственное насыщение трансферрина, то есть внутривенное введение препаратов железа. Однако применение внутривенных препаратов железа тоже может быть сопряжено с побочными эффектами. Согласно пятилетнему отчету FDA об аллергических реакциях, связанных с применением препаратов железа (январь 1997 – сентябрь 2002), наибольшее число опасных для жизни побочных действий отмечалось при приеме декстрана железа, значительно меньшим числом побочных действий характеризовалось использование глюконата железа и самым низким – сахара железа¹⁸. Согласно Британским рекомендациям за 2011 г., для лечения железодефицитной анемии используются три группы внутривенных препаратов железа: декстран железа, сахарат железа и карбоксимальтозат железа (табл. 2).

«Сразу же обращает на себя внимание разница во времени внутривенного капельного введения каждого препарата. Стабильный комплекс декстран железа, в силу того что он может вызвать аллергическую реакцию, вводят внутривенно капельно в течение 6 часов. Его аллергенность связана с тем, что

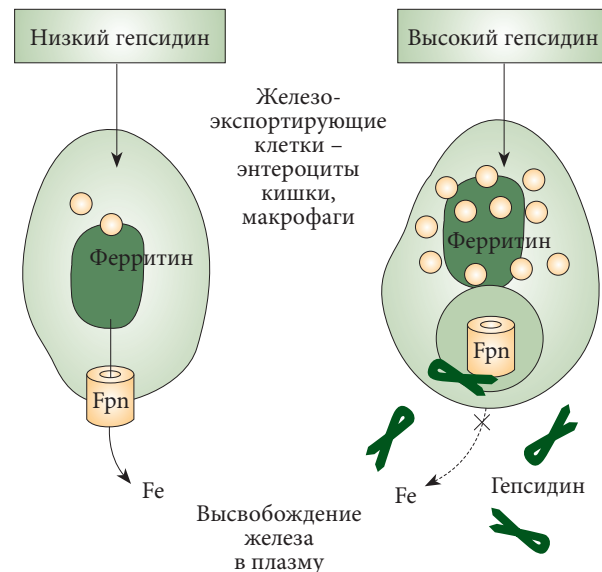


Рис. 3. Эффект взаимодействия «гепсидин – ферропортин (Fpn)» в отношении клеточного экспорта железа

в этом комплексе железо окружено декстраном, который и вызывает реакцию гиперчувствительности. Сахарозу в дозе 200 мг мы можем ввести внутривенно капельно в течение 10 минут, однако доза является недостаточной, поэтому либо мы ее вводим повторно, либо сразу назначаем высокую дозу, которую капельно вводим в течение 4 часов. Введение карбоксимальтозата железа возможно в дозе до 1000 мг железа в виде разовой быстрой инфузии в течение 15 минут или бо-

Таблица 2. Препараты железа для парентерального применения (Британские рекомендации по лечению железодефицитной анемии, 2011)

Внутривенный препарат железа	Максимальная разовая доза	Продолжительность введения
Декстран железа	20 мг/кг	6 часов
Сахарат железа	200 мг/кг 500 мг/кг	10 минут 4 часа
Карбоксимальтозат железа (Феринжент)	1000 мг/кг (но ≤ 15 мг/кг)	15 минут

¹⁶ Lyseng-Williamson K.A., Keating G.M. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia // Drugs. 2009. Vol. 69. № 6. P. 739–756.

¹⁷ Aapro M., Österborg A., Gascón P. et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. № 8. P. 1954–1962.

¹⁸ Bailie G.R., Clark J.A., Lane C.E. et al. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20. № 7. P. 1443–1449.



Таблица 3. Огромная база клинических доказательств: опытные данные по безопасности препарата Феринжект

Исследование	Результаты
Перекрестное исследование препарата Феринжект в сравнении с плацебо (n = 584 и n = 569 соответственно)	Большинство НЛР – легкие или умеренные Нет реакций гиперчувствительности Нет серьезных НЛР
Феринжект и пероральный препарат железа (n = 1968)	Меньшая частота НЛР (15,3% и 26,1% соответственно) Меньшая частота отмены лечения (1,5% и 1,8% соответственно) Нет серьезных или жизнеугрожающих НЛР
Феринжект и сахарат железа (n = 119)	Меньшая общая частота НЛР (5% и 10,2% соответственно) Очень редко отмечена артериальная гипотензия (0,8% и 4,2% соответственно)

НЛР – нежелательные лекарственные реакции.

люсной инъекции в дозе до 200 мг железа практически в течение нескольких минут», – пояснил профессор В.В. Птушкин. Чем более лабильно железо, тем большее количество перекисных соединений оно способно образовать, поэтому нужна структура, которая бы уберегала ядро железа от реакции с водой, кислородом, и близкая к этому структура уже создана. Стабильный комплекс железа – железа карбоксимальтозат (Феринжект) – устойчив к неприятностям, связан-

ым с перекисным соединением, что объясняется характером производства этой микрочастицы, содержащей несколько тысяч атомов железа. Они плотно упакованы, и эта упаковка в новой комплектации не вызывает гиперчувствительности. «Безопасность препарата только начинает подтверждаться, пока никаких негативных сигналов о высокой частоте реакций гиперчувствительности не поступало (табл. 3). На сегодняшний день мы имеем структуру, при которой токсичес-

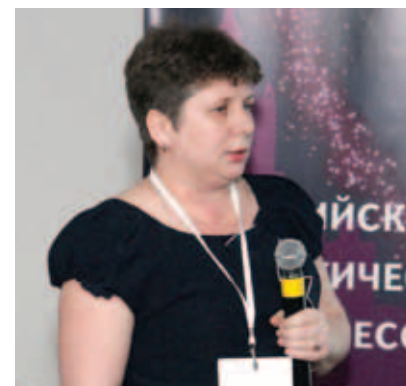
кие эффекты лабильного железа минимальны, поскольку комплекс стабильный. При этом число аллергических реакций тоже минимально, потому что оболочка сделана так, что она не вызывает реакций гиперчувствительности», – констатировал профессор В.В. Птушкин. Хотя окончательное подтверждение эффективности внутривенного применения железа как в комбинации с эритропоэтинами, так и в монотерапии – дело ближайшего времени, уже сейчас можно утверждать:

- препараты железа позволяют быстро и эффективно восполнить сниженные запасы железа и повысить уровень гемоглобина;
- переносимость препаратов железа для перорального приема не идеальна, а эффективность в условиях активации иммунной системы недостаточна;
- препараты железа для внутривенного введения высокоэффективны, в том числе в условиях анемии хронического заболевания, но большинство из них либо неудобны для введения (сахарат железа), либо небезопасны (железа декстран).

Международные рекомендации по применению рекомбинантных форм эритропоэтина и внутривенных препаратов железа в онкологии

По данным, представленным в докладе доцента кафедры онкологии и курсами по онкологии и патологической анатомии ИПО Башкирского государственного медицинского университета, заведующей отделением паллиативной помощи РКОД, главного внештатного онколога г. Уфы, к.м.н. Любови Николаевны КУДРЯШОВОЙ, анемия, ассоциированная с химиолучевым лечением, встречается в 54% случаев, при этом анемия слабой степени – в 39% случаев, анемия средней степени – в 14%, анемия тяжелой степени – в 1% случаев. По данным Европейского исследования рако-

вой анемии ECAS (European Cancer Anemia Survey), анемия имела место у 39% онкологических больных¹. Если на момент постановки диагноза у больных не было анемии, то с высокой вероятностью (62%) она развивалась в процессе лечения, а при проведении химиотерапии – в 88% случаев. Выделяют 4 степени анемии, причем 4-я степень, когда уровень гемоглобина составляет менее 6,5 г/дл, является угрожающей для жизни пациента. Анемия отрицательно сказывается на всех органах и системах. Доказано, что риск смерти у больных анемией в целом на 65% выше, чем у больных без анемии, при этом



К.м.н. Л.Н. Кудряшова

различие зависело от локализации опухоли и колебалось от 19% при раке легкого до 75% у больных с опухолями головы и шеи¹⁹. Гипоксия влияет на биологию опухоли. Клетка, находящаяся в состоянии кислородного голодания, с одной стороны, меняет пути метаболиз-



Сателлитный симпозиум компании Nyscomed в составе Takeda

ма, а с другой стороны, включает компенсаторные механизмы, такие как активация генов семейства HIF (hypoxia inducible factor – факторы, индуцируемые гипоксией)-1, что способствует увеличению выработки сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). VEGF отвечает за образование новых сосудов в опухоли, способствуя ее росту и метастазированию. Клетка, находящаяся в состоянии глубокой гипоксии, отличается увеличением частоты спонтанных мутаций и поломкой гена p53, определяющего апоптоз. Подавление апоптоза уменьшает чувствительность опухоли к цитостатической и лучевой терапии.

Рациональное лечение анемии необходимо, и оно может влиять как на эффективность лечения, так и на качество и продолжительность жизни пациента. Основными вариантами лечения анемии, индуцированной химиотерапией, являются переливание крови, терапия эритропоэтинами без препаратов железа, с пероральными препаратами железа и с внутривенными препаратами железа. Переливание крови обеспечивает быструю коррекцию анемии, но связано с целым рядом рисков, в первую очередь с реакцией на трансфузию. При исследовании 366 нежелательных реакций, связанных с переливанием крови, было установлено, что в 52% случаев осложнения были связаны с переливанием недоброкачественных компонентов крови, в 15% имела место острая трансфузионная реакция, в 14% случаев – отсроченная трансфузионная реакция. Гемотрансфузии также несут серьезную опасность риска передачи вирусов гепатита и ВИЧ-инфекции. Существенным недостатком такой коррекции гемоглобина является

кратковременность эффекта. До 1987 г. трансфузии оставались наиболее распространенным методом коррекции анемии.

Новый этап в лечении анемии у онкологических больных начался с появлением эритропоэтинов. Эритропоэтины впервые были использованы у больных с терминальными заболеваниями почек и дали хорошие результаты. Это послужило толчком для исследования их эффективности у больных, получающих цитостатики. Анализ данных многочисленных контролируемых исследований показал, что применение эритропоэтинов у онкологических больных с анемией, индуцированной химиотерапией, способно повышать показатели гемоглобина, улучшать качество жизни и сокращать потребность в гемотрансфузии (Agency for Healthcare Research and Quality, 2006). Однако дальнейшие исследования продемонстрировали, что при этом могут развиваться нежелательные эффекты в виде тромботических осложнений, а также возможно уменьшение общей выживаемости у больных, получающих эритропоэтины²⁰. В мета-анализе Н. Ludwig и соавт., включившем около 60 исследований, было показано, что наиболее часто осложнения развивались у тех онкологических больных, у которых уровень гемоглобина превышал 12 г/дл, а лечение продолжалось даже в отсутствие ответа на терапию эритропоэтинами, при этом проводились гемотрансфузии¹. Эти данные нашли отражение в рекомендациях по лечению анемии при злокачественных опухолях. Они сводятся к следующему: если при назначении эритропоэз-стимулирующих агентов за 4 недели лечения происходит повышение уровня гемоглобина менее 1 г/дл, то доза

вводимых препаратов должна быть увеличена, но при терапии эритропоэтином-альфа увеличение дозы не рекомендуется. Если уровень гемоглобина увеличился на 1 г/дл, дозу эритропоэз-стимулирующих агентов необходимо снизить на 25–50% или оставить прежней. В случае если уровень гемоглобина достиг 12 г/дл, дозу препарата необходимо снизить на 25–50%. При уровне гемоглобина 13 г/дл лечение эритропоэтинами необходимо приостановить, пока уровень Hb не снизится до 12 г/дл, после чего лечение необходимо возобновить, но при этом редуцировать первоначальную дозу на 25%. Если терапия эритропоэтинами была эффективной, необходимо повторить курс лечения в течение еще 4 недель после окончания химиотерапии. Лечение эритропоэз-стимулирующими агентами считается неэффективным в том случае, если в течение 8–9 недель терапии увеличение гемоглобина было менее 1 г/дл.

Учитывая, что 30–50% больных не дают ответа на лечение эритропоэтинами, в руководстве Европейской организации по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) указано, что перед назначением эритропоэтина необходимо устранить железодефицитную анемию²¹. То же можно найти и в рекомендациях Американского общества клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology, ASCO) и ESMO.

В руководстве Национальной онкологической сети 2010 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2010) указано, что пероральные препараты железа распространены больше, чем внутривенные препараты железа, но они менее эффективны. Клинические исследования по применению ре-

Онкология

¹⁹ Caro JJ., Salas M., Ward A. et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review // Cancer. 2001. Vol. 91. № 12. P. 2214–2221.

²⁰ Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia // JAMA. 2008. Vol. 299. № 8. P. 914–924.

²¹ Aapro M.S., Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents // Oncologist. 2008. Vol. 13. Suppl. 3. P. 33–36.



комбинантных форм эритропоэтина в комбинации с внутривенными препаратами железа^{4, 6-8} показали, что на фоне применения данной комбинации ответ на терапию в 1,5–2 раза выше, по сравнению с монотерапией эритропоэтинами или с пероральным приемом препаратов железа. Основываясь на данных клинических испытаний, в руководство NCCN в 2010 г. были внесены изменения. Новый алгоритм применения эритропоэтинов для лечения анемии, индуцированной химиотерапией, предполагает назначение гемотрансфузии только в случае необходимости в немедленной коррекции анемии. Эритропоэтины не показаны при терапии, направленной на излечение, их назначают только с паллиативной целью при уровне Hb < 10 г/дл. При абсолютном дефиците железа сначала необходимо устранить дефицит железа методом назначения препаратов железа внутривенно или перорально, при функциональном дефиците железа необходимо назначать комбинированное лечение эритропоэтинами с внут-

ривенными препаратами железа. Комбинированное использование эритропоэтинов с внутривенными препаратами железа позволяет достичь 90%-ного уровня ответа на терапию, быстрого повышения уровня Hb, снижения потребности в трансфузии и улучшения качества жизни^{4-8, 22, 23}.

В заключение Л.Н. Кудряшова кратко сформулировала выводы и обозначила основные международные рекомендации по применению рекомбинантных форм эритропоэтинов и внутривенных препаратов железа в онкологии (ESMO 2010; NCCN 2012):

- эритропоэз-стимулирующие агенты (ЭСА) могут применяться только у больных с анемией, являющейся осложнением химиотерапии, при уровне Hb < 10 г/дл. Целью лечения является предотвращение гемотрансфузий и возможных осложнений, улучшение качества жизни путем повышения уровня гемоглобина;
- больным, получающим химиотерапию, уровень Hb которых составляет 10–12 г/дл, ЭСА мо-

гут быть назначены при наличии симптомов анемии или для предупреждения дальнейшего снижения концентрации Hb;

- больным, не получающим химиотерапию, ЭСА не показаны;
- алгоритм назначения ЭСА проводится согласно рекомендациям Европейского и Американского обществ клинической онкологии;
- пациентам с потенциально излечимыми опухолями следует избегать применения ЭСА (NCCN 2012);
- пациентам с потенциально излечимыми опухолями следует применять ЭСА с осторожностью (ESMO 2012);
- перед проведением терапии препаратом, стимулирующим эритропоэз, необходимо устранить дефицит железа в организме;
- у больных с анемией и дефицитом железа внутривенное введение железа приводит к более выраженному повышению уровня Hb, чем в отсутствие препаратов железа или при назначении железа перорально.

Разбор клинического случая

Старший научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств РОНЦ им. Н.Н. Блохина, к.м.н. Антон Владимирович СНЕГОВОЙ предложил участникам симпозиума рассмотреть клинический случай, связанный с лечением пациентки 49 лет с плоскоклеточным ороговевающим раком нижнегрудного отдела пищевода и дисфагией 3-й степени. Пациентка на начальном этапе проконсультирована хирургами, которые сделали вывод о том, что оперативное лечение на данный момент больной не показано, а рекомендовано проведение попытки химиотерапии. Первичный ос-

мотр больной в клинике был выполнен 26 марта 2012 г. Пациентке была рекомендована следующая схема лекарственной терапии: паклитаксел 270 мг в/в капельно 1 день с интервалом в 21 день, цисплатин 120 мг в/в капельно 1 день с интервалом в 21 день и капецитабин 3 г/сут внутрь с 1-го по 14-й день с интервалом в 7 дней.

Результаты анализа крови больной: уровень гемоглобина – 5,8 г/дл, уровень MCV – 60 fl, уровень растворимых рецепторов трансферрина – 9,8 мкмоль/л, уровень ферритина – 145 мкг/л, морфология эритроцитов была представлена микроцитами и гипохромией. Докладчик спросил аудиторию, следу-



К.м.н. А.В. Снеговой

ет ли данной пациентке назначить дообследование, чтобы уточнить уровень НТЖ, гепсидина, или в нем нет необходимости. 30% присутствующих проголосовали за дообследование, лишь 10% участников

²² Demetri G.D. Impact of hematopoietic growth factors on the management of small-cell lung cancer // Chest. 1993. Vol. 103. № 4. Suppl. P. 427S–432S.

²³ Glaspy J. The impact of epoetin alfa on quality of life during cancer chemotherapy: a fresh look at an old problem // Semin. Hematol. 1997. Vol. 34. № 3. Suppl. 2. P. 20–26.



Сателлитный симпозиум компании Nyscomed в составе Takeda

разбора ответили на вопрос отрицательно. С последними согласился и сам докладчик, который заметил, что имеющихся данных вполне достаточно, чтобы поставить пациентке диагноз «железодефицитная анемия», поэтому нет необходимости в ее дообследовании.

Для того чтобы узнать, какими, по мнению участников симпозиума, должны быть дальнейшие действия врача, А.В. Снеговой предложил выбрать аудитории один из пяти вариантов ответа: ничего не делаем; переливаем кровь; переливаем кровь и назначаем эритропоэтины; вводим препараты железа и переливаем кровь, после чего повторяем анализ крови; переливаем кровь и повторяем анализ крови. Результаты голосования продемонстрировали, что наиболее эффективную тактику лечения выбрали 25% участников «мозгового штурма», которые назначили бы пациентке введение препаратов железа с последующей трансфузией и повторным анализом крови. Назначение трансфузии объяснялось угрожающе низким уровнем гемоглобина у больной (5,8 г/дл) и необходимостью его быстрой коррекции.

Что выполнено? 26 марта больной внутривенно ввели Феринжект в дозе 400 мг, 27 марта было выполнено переливание 3 доз эритроцитарной массы. Возникает вопрос: при каком уровне гемоглобина, начиная с 7 г/дл и заканчивая более 11 г/дл, можно назначать пациентке химиотерапию? Большинство участников дискуссии для проведения пациентке курса химиотерапии выбрали показатель Hb = 10 г/дл.

«Понятно, что чем выше уровень гемоглобина, тем более безопасной будет химиотерапия. После проведенной тактики, когда пациентке ввели Феринжект и перелили три дозы эритроцитарной массы, мы получили увеличение уровня гемоглобина до 9,8 г/дл, прирост уровня MCV, снижение показателя растворимых рецепторов трансферрина, увеличение уровня ферритина, сохранение морфологии эритроцитов в виде микроцитов и гипохромии. Спустя два дня, 30 марта, пациентке было начато лечение паклитакселом, цисплатином и капецитабином», – констатировал А.В. Снеговой.

Согласно данным исследования I. Repetto, проведенного в 2009 г. с участием 1175 онкологических больных, анемия является неблагоприятным фактором по откладыванию курса и редукции дозы, поэтому, по мнению докладчика и большинства участников симпозиума, пациентке необходимо было поддерживать уровень гемоглобина с помощью внутривенной ферротерапии совместно с рекомбинантными эритропоэтинами. 2 апреля, спустя три дня после лечения паклитакселом и цисплатином, пациентке был введен Феринжект внутривенно капельно в дозе 1000 мг (но не более 15 мг на 1 кг массы тела), назначен рекомбинантный эритропоэтин, при этом она продолжала принимать капецитабин по 3 грамма в сутки. При контрольном обследовании, спустя 11 дней с момента лечения, уровень гемоглобина оставался стабильным (9,6 г/дл), увеличились показатели MCV (73,6 фл), снизились показатели раствори-

мых рецепторов трансферрина (7,6 мкмоль/л), увеличился уровень ферритина (502,6 мкг/л), но сохранялась измененная морфология эритроцитов (микроциты и гипохромия). По результатам голосования, несмотря на стабильно высокий уровень гемоглобина у больной, значительная часть аудитории высказалась за необходимость продолжать поддерживать уровень Hb с помощью комбинированного применения внутривенного препарата железа и эритропоэтина, что, по словам А.В. Снеговой, и было реализовано на практике. Пациентке повторно был введен Феринжект в дозе 1 грамм внутривенно капельно с учетом формулы кумулятивного дефицита и рекомендовано продолжить подкожное введение рекомбинантных эритропоэтинов в течение 14 дней. При контрольном обследовании, спустя 25 дней с момента начала лечения, уровень гемоглобина у пациентки прогрессивно увеличился и на момент интервала между курсом химиотерапии составил 12,4 г/дл, повысился уровень MCV (78,8 фл), снизились показатели растворимых рецепторов трансферрина (2,7 мкмоль/л) и ферритина (111,6 мкг/л), сохранялась морфология эритроцитов в виде микроцитов и гипохромии. Таким образом, благодаря активному лечению с применением комбинации внутривенного препарата железа Феринжекта и рекомбинантного эритропоэтина удалось не только сохранить уровень гемоглобина пациентки стабильным, но и повысить его до 12,4 г/дл.

сочетать с введением внутривенных препаратов железа. По словам профессора Мэтти Аапро, актуализированные европейские руководящие принципы предусматривают сокращение использования метода трансфузии. Он высказал уверенность в том, что данный алгоритм лечения онкологических больных с анемией также найдет отражение в актуализированных российских рекомендациях. ☺

Заключение

Подводя итоги симпозиума, профессор Мэтти Аапро отметил большое значение затронутых в ходе его работы проблем, касающихся лечения анемии у онкологических больных. Основной метод лечения – устранение абсолютного или функционального дефицита железа. Согласно обнов-

ленным Европейским рекомендациям, для коррекции абсолютного дефицита железа предпочтительно использовать монотерапию внутривенными формами железа, для коррекции функционального дефицита железа у пациентов, получающих химиотерапию, применение эритропоэтинов следует

Онкология

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний
«Медфорум»
работает
на фармацевтическом
рынке России
с 1997 года
и является
экспертом
в области
образовательных
программ
(конференций, лекций,
тренингов),
освещения сателлитных
симпозиумов
на конгрессах,
консалтинга
и промоакций
для врачей
основных
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. В 2010 году запущен новый проект «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.



≡ Vifor Pharma

**Инновационная
депо-форма
внутривенного железа**

**Возможность вводить
до 1000 мг железа
за одну короткую
инфузию (15 мин.)
без введения
тест-дозы**

Не содержит декстран

**Оригинальный препарат
из Швейцарии**



феринжект®
железа карбоксимальтозат

Искусство ферротерапии

Сокращенная информация по назначению:

Показания к применению: лечение железодефицитной анемии при неэффективности или невозможности применения пероральных препаратов железа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, анемии, не связанные с дефицитом железа, симптомы перегрузки железом, беременность 1 триместр, дети до 14 лет. **Способ применения и дозы:** внутривенно струйно или капельно. Феринжект может вводиться внутривенно капельно в максимальной однократной дозе до 20 мл препарата (1000 мг железа), что не должно превышать 0,3 мл препарата Феринжект (15 мг железа) на 1 кг массы тела или подсчитанной кумулятивной дозы. Нельзя назначать капельное введение 20 мл препарата Феринжект более 1 раза в неделю. Феринжект может вводиться внутривенно струйно, в максимальной однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, но не чаще 3 раз в неделю. **Побочное действие:** во время введения препарата Феринжект чаще других побочных действий регистрируется головная боль, возможны аллергические реакции. **С осторожностью:** почечная недостаточность, острые и хронические инфекционные заболевания, бронхиальная астма, экзема, атопическая аллергия.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выхода рекламы: февраль 2013

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1,
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru.

Информация для специалистов здравоохранения.
Рег. уд. ЛСР-008848/10. Имеются противопоказания.
Полная информация в инструкции по применению.

На правах рекламы

№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



**ДЕПО
ФОРМА
в/м 1 раз
в 28 дней**

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.

Реклама

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

