

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

1  
2011

*онкология, гематология  
и радиология*

## Тема номера: Рак молочной железы

Современная лекарственная  
терапия РМЖ

## Радиология

Прошлое, настоящее, будущее  
клинической онкологии

## Люди. События. Даты

Электроимпедансная томография – новые  
возможности диагностики заболеваний  
молочной железы

# Кселода – высокоэффективный таблетированный препарат для лечения рака толстой кишки<sup>1-4</sup> и желудка<sup>5</sup>, позволяющий пациентам сохранять привычный образ жизни<sup>6</sup>

- © Эффективность Кселоды подтверждена в клинической практике у более 1 миллиона больных<sup>7</sup>
- © Применение Кселоды вместо 5-ФУ позволяет сократить расходы на лечение одного пациента на 20%<sup>8</sup>
- © 8 из 10 пациентов предпочитают Кселоду внутривенным инъекциям<sup>9,10</sup>



1. Cassidy et al. ASCO GI 2010 (abst)  
2. Cassidy et al. J Clin Oncol 2008;26:2006-12  
3. Rothenberg et al. Ann Oncol 2008;19:1720-6  
4. Twelves et al. N Engl J Med 2005;352:2696-704  
5. Cunningham D, et al N Engl J Med 2008; 358: 36-46  
6. Segalla et al. Clin Colorectal Cancer 2008;7:126-33

7. PSUR Summary Building report № 1030824  
8. Тихомирова А.В., Ягулина Р.  
Фармакоэкономика 2010; 2: 22-27  
9. Liu G et al. J Clin Oncol 1997; 15: 110-115  
10. Twelves et al. Ann Oncol 2006; 17: 239-45

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

креатинина ниже 30 мл/мин). Исходное содержание нейтрофилов <1,5 x 10<sup>9</sup>/л и/или тромбоцитов <100 x 10<sup>9</sup>/л. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** При ИБС, почечной недостаточности средней степени тяжести или печеночной недостаточности, возрасте старше 60 лет, одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда, наследственном дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Побочное действие:** Следующие нежелательные реакции возникали у ≥10% пациентов: *Со стороны обмена веществ:* анорексия. *Со стороны системы пищеварения:* диарея, рвота, тошнота, стоматит (в том числе язвенный), боли в животе. *Со стороны кожных покровов:* ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей), дерматит. *Прочие:* повышенная утомляемость, повышенная сонливость. Подробная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению, РУ ПН/016022/01

2010-0131/ОСТ/2010/KEL.GI

**Кселода**<sup>®</sup>  
капецитабин

Эффективная химиотерапия  
для полноценной жизни

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



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

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

**Редакция журнала:**  
выпускающий редактор  
Т. ЗОРНИНА

медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА  
пишущие редакторы Н. ТОКАРЕВА,  
С. ЕВСТАФЬЕВА

ответственный секретарь  
И. РЕПИНА

корректор М. БАШИРОВА  
набор Е. ВИНОГРАДОВА

дизайнер Н. НИКАШИН  
фотосъемка М. БАЛТАБАЕВ,  
А. ШАНИН, Д. ЖДАНОВИЧ

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

**Редакционный совет:**  
научные редакторы номера  
д.м.н., проф. И.В. ВЫСОЦКАЯ,  
д.м.н., проф. В.А. ГОРБУНОВА,  
Г.Л. МЕНТКЕВИЧ, М.Е. АБРАМОВ,  
А.К. ГОЛИНКОВ, В.А. ГОРБУНОВА,  
И.С. ДОЛГОПОЛОВ, С.В. КОЗЛОВ,  
В.Б. МАТВЕЕВ, И.В. ПОДДУБНАЯ,  
П.Ю. ПОЛЯКОВ, В.В. ПТУШКИН,  
Ю.С. СИДОРЕНКО, С.И. ТКАЧЕВ

**Издательский дом  
группы компаний «Медфорум»:**  
127422, Москва,  
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3  
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru  
Тираж: 20 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

- Электроимпедансная томография – новые возможности скрининга  
заболеваний молочной железы 2
- Марк ГЕЛЬФОНД: «Фотодинамическая терапия способна не  
только улучшить качество жизни больных, но и увеличить ее  
продолжительность» 5

## Лента новостей

- Российские врачи сумели пересадить пациентке сразу и трахею,  
и бронхи 7
- Новости компаний 8
- В сети 10

## Тема номера: рак молочной железы

- Ирина ВЫСОЦКАЯ: «Для успешной борьбы с РМЖ необходимо  
внедрять программы скрининга и ранней диагностики» 14
- И.В. ВЫСОЦКАЯ. Фазлодекс в эндокринотерапии  
рака молочной железы 16
- А.Д. ЗАКИРЯХОДЖАЕВ. Эндокринотерапия рака молочной железы 22
- Е.В. АРТАМОНОВА, И.А. КОРОЛЕВА. HER2-позитивный рак  
молочной железы: выбор режима адъювантной терапии с учетом  
проблемы кардиотоксичности 26

## Химиотерапия

### Противоопухолевая химиотерапия

- Вера ГОРБУНОВА: «Завтра начинается сегодня» 30
- В.А. ГОРБУНОВА, А.Ф. МАРЕНИЧ, Е.В. РЕУТОВА и др.  
Индивидуализация лекарственного лечения немелкоклеточного  
рака легкого 37
- М.Е. АБРАМОВ, А.Ю. МАЩЕЛУЕВА. Цисплатин-Эбеве  
актуальность вопросов применения 42

## Радиология

- И.А. ГЛАДИЛИНА. Радиосенсибилизация лучевой терапии  
злокачественных новообразований 46

## Стандарты лечения

- Л.К. ЦОЙ. Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС 54
- А.Е. КУЗЬМИНОВ. Множественные эндокринные неоплазии 60

## Список литературы

64

## Медицинский форум

### IV ежегодный Форум Межрегионального общественного движения «Движение против рака»

- Доступность эффективных методов лечения раковых опухолей:  
комплексный подход к решению проблемы 72



## Электроимпедансная томография – новые возможности скрининга заболеваний молочной железы

*Охрана женского здоровья является одним из приоритетных направлений реализации государственной политики России в области здравоохранения. Рост числа заболеваний молочной железы и в частности рака молочной железы (РМЖ), по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем практического здравоохранения. О существующей системе диагностики РМЖ и новых эффективных методах скрининга шел разговор на круглом столе «Современные возможности для решения проблем скрининга и профилактики заболеваний молочной железы женщин до 40 лет», состоявшемся 16 февраля 2011 года в конференц-зале Российского научного центра рентгенорадиологии Минздравсоцразвития РФ.*

## Современные возможности для решения проблем скрининга и профилактики заболеваний молочной железы

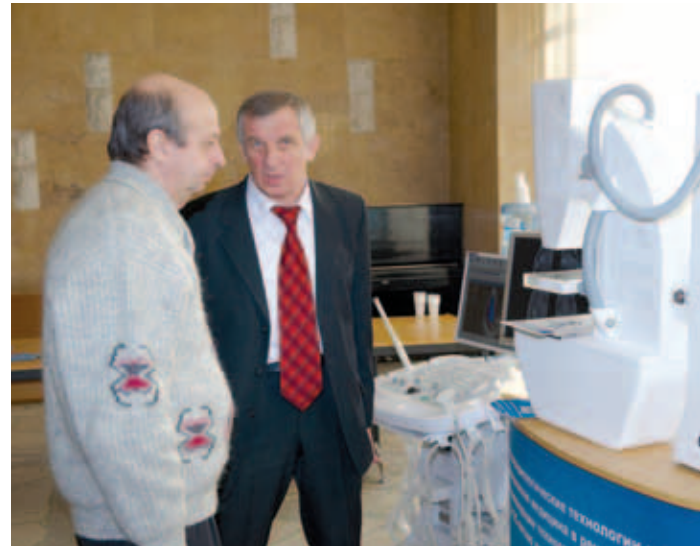
**Р**ак молочной железы – это хроническое, гетерогенное, гормонозависимое заболевание, течение которого у разных больных варьирует от высокоагрессивного до относительно доброкачественного. По данным, представленным профессором В.А. Хайленко (зав. кафедрой онкологии ФУВ РГМУ, РОНЦ им. Блохина, академик РАЕН, д. м. н.), ежегодно в мире регистрируется 1,3 млн случаев заболевания РМЖ, 465 тысяч из которых заканчиваются смертельным исходом.

К 2020 году прогнозируется увеличение ежегодной заболеваемости раком молочной железы до 2 млн человек. В России, как и в США, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин РМЖ занимает первое место (20%). Однако если в структуре смертности у российских женщин этой патологии также принадлежит пальма первенства, то в Северной Америке рак молочной железы занимает вторую позицию. Показатель пятилетней выживаемости больных с раком молочной железы в США гораздо выше, чем в России – 90% против 55% в нашей стране. С введением в США и Западной Европе скрининговых обследований женщин смертность от РМЖ снизилась на 15%. «На сегодняшний день только раннее выявление и адекватное лечение – реальные пути снижения смертности от рака

молочной железы», – подчеркнул профессор В.А. Хайленко.

Бесспорно, чем раньше выявляется опухоль, тем дольше продолжительность жизни. Так, например, при выявлении РМЖ в I стадии 20-летняя продолжительность жизни достигает 92–98%. «Еще 10–15 лет назад, до внедрения системы обследования с помощью специальных объективных методов диагностики, 50% больных погибали в первые 5 лет после операции», – отметила академик Н.И. Рожкова (руководитель Федерального маммологического центра Минздравсоцразвития РФ, зам. директора по научно-лечебной работе Российского научного центра рентгенорадиологии Минздравсоцразвития РФ, академик РАМН, д. м. н., профессор), посвятившая свое выступление анализу современной системы обследования молочных желез.

Казалось бы, молочная железа – орган, доступный осмотру и пальпации. Однако на поликлиническом этапе при распознавании рака число ошибок достигало 36%, а больных с I и II стадией выявляли лишь в 13–16% случаев. По словам академика Н.И. Рожковой, это связано с целым рядом причин, среди которых – разный уровень развития здравоохранения в территориях, недостаток технического оснащения, неосведомленность врачей о новых возможностях современных технологий.



Выставка медоборудования

Не следует списывать со счетов и тот факт, что в течение длительного времени в стране львиная доля финансирования (94%) шла на лечение заболеваний, а не на их профилактику. «В настоящее время, к счастью, приоритеты сменились, и сейчас акцент делается на профилактическую направленность, организацию скрининга и выявление лиц группы риска», – подчеркнула она.

На сегодняшний день в стране достаточно хорошо разработана система диагностики и современного лечения заболеваний молочных желез. Однако, по мнению академика Н.И. Рожковой, для достижения поставленных перед здравоохранением задач необходимы дополнительные усилия в направлении совершенствования и внедрения в практику эффективной модели скрининга и методов профилактики заболеваний молочных желез, усиления онкологической настороженности врачей первичного звена практического здравоохранения, повышения информированности женского населения о факторах риска развития заболеваний молочной железы, о действующих программах.

Пока в стране успешно реализуется программа маммографического скринингового обследо-



Интервью перед совещанием

## Современные возможности для решения проблем скрининга и профилактики заболеваний молочной железы



*М.В. Ермошenkова*



*Участники совещания*

вания женщин старше 40 лет. Однако существует объективная необходимость обеспечить проведение скринингового обследования женщин в возрасте от 20 до 40 лет, так как заболеваемость раком молочной железы и смертность в данной возрастной группе имеют тенденции к росту. При массовом обследовании женщин моложе 40 лет необходимо использовать щадящие и информативные методы обследования, способные улавливать предвестники заболевания и пригодные для динамического контроля. Для этих целей показаны современные бездозовые скрининговые методы, как, например, электроимпедансная томография (ЭИТ).

С концепцией электроимпедансного сканирования, а также с результатами клинических исследований электроимпедансного компьютерного маммографа участники круглого стола познакомил М.В. Ермошenkова (научный сотрудник IV хирургического отделения ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», к. м. н.). Инновационная методика основана на измерении электрического сопротивления и электропроводности тканей молочной железы и предназначена для визуализации молочной железы с использованием принципа томографии. Нормальные и измененные ткани молочной железы обладают различ-

ной электропроводностью (импедансом). Это свойство используется в приборе – электроимпедансном компьютерном маммографе (МЭИК) – при обследовании молочных желез с целью выявления самых начальных отклонений от нормы. МЭИК является инновационной российской разработкой и представляет собой аппарат, регистрирующий перенос электрического заряда при наложении внешнего электрического поля с частотой 50 КГц, отражающий изменения функционального состояния тканей. Маммограф замеряет разницу импеданса и на графике выдает изменения электропроводности. Далее эти цифры сравниваются с референсными значениями, и по степени и направлению отклонения делается вывод о наличии той или иной патологии. Таким образом, метод позволяет диагностировать патологические изменения молочной железы до того, как они становятся видны при других видах исследований.

Сотрудниками института было проведено комплексное клинко-инструментальное обследование 42 пациенток, имеющих различные степени мастопатии или доброкачественных опухолей молочных желез, а также не имеющих патологии, и 75 пациенток, имеющих морфологическое подтверждение рака молочной железы I-III стадий. По результатам

клинического испытания МЭИК у 72 (96%) из 75 пациенток выявлена 3 степень риска развития заболевания, у 3 пациенток (4%) – 2 степень риска, в связи с чем больным было рекомендовано дообследование. Ложноположительные результаты были выявлены в 12,6% случаев, в целом эффективность метода составила 87%. Прибор соответствует требованиям ВОЗ к скрининговым приборам: он безопасен, довольно прост в обращении и, самое главное, выявляет свыше 80% патологий.

«Следует особо отметить, что электроимпедансная томография молочных желез с помощью прибора МЭИК является неинвазивным и бездозовым методом. Этот метод обеспечивает безопасность, комфортность, быстроту и информативность исследования, – отметила М.В. Ермошenkова. – Его можно применять в амбулаторно-поликлинических учреждениях, женских консультациях, родильных домах, учитывая отсутствие лучевой нагрузки». По мнению большинства участников круглого стола, электроимпедансная томография является новым бездозовым методом визуализации, позволяющим эффективно дополнить общепринятые методы обследования молочных желез и реализовать на практике актуальные медико-профилактические технологии. 🌟

*Подготовила С. ЕВСТАФЬЕВА*



# Марк ГЕЛЬФОНД: «Фотодинамическая терапия способна не только улучшить качество жизни больных, но и увеличить ее продолжительность»



*Злокачественные новообразования остаются одной из острейших медико-социальных проблем. Онкологическая заболеваемость в стране неуклонно растет, число больных со злокачественными опухолями на сегодняшний день составляет более 2 миллионов человек. Вот почему актуальность применения в клинической практике современных и эффективных методов лечения злокачественных новообразований трудно переоценить. Об одном из таких направлений – фотодинамической терапии – беседа корреспондента нашего журнала с доктором медицинских наук, хирургом-онкологом ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития, профессором кафедры онкологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Марком Львовичем ГЕЛЬФОНДОМ.*

**– Одно из ведущих направлений в современной онкологии занимают лазерная терапия и хирургия. Какое место в клинической практике, на Ваш взгляд, отводится фотодинамической терапии?**

– Помимо двух достаточно хорошо изученных и широко используемых в клинической практике направлений применения лазеров – низкоинтенсивного стимулирующего лазерного излучения и высокоэнергетического повреждающего излучения, быстрыми темпами развивается третье направление – фотодинамическая терапия опухолей (ФДТ). Интерес к ней обусловлен тем, что опухоли разрушаются при облучении ее низкоинтенсивным лазерным излучением, исключая опасность неконтролируемого термического повреждения стенки органа. Фотодинамическая тера-

пия – это часть фотохимиотерапии, при которой, помимо света и препарата, необходим кислород.

Механизмы цитотоксичного действия ФДТ можно представить следующим образом. Введенные в организм молекулы фотосенсибилизатора избирательно фиксируются на мембранах опухолевых клеток и митохондриях. Причем максимальная концентрация препарата в тканях достигается через 24–72 часа. При облучении фотосенсибилизированной опухолевой ткани лазерным излучением происходит переход нетоксичного триплетного кислорода в синглетный кислород, обладающий выраженным цитотоксичным действием, что приводит к разрушению клеточных мембран опухолевых клеток. Синглетный кислород, несмотря на короткое время жизни, успевает полностью разру-

шить опухолевые клетки. При этом цитотоксический эффект зависит от концентрации фотосенсибилизатора, глубины проникновения света в ткани опухоли.

**– Как давно применяется этот метод терапии для лечения злокачественных новообразований?**

– Прошло немало времени, прежде чем появились первые положительные результаты терапии малых форм злокачественных новообразований. До конца девятнадцатого века фототерапия все еще находилась на стадии становления. Первые научные исследования в области медицинского применения света были сделаны в Копенгагене датским физиком Н.-Р. Финсенем. Самым важным его открытием стала возможность применения солнечного света или света от угольной элект-

трической дуги для лечения туберкулезной волчанки. Это открытие получило широкое признание. В Копенгагене был основан названный в честь Финсена Институт Медицинского Света, а в 1903 году автору изобретения была вручена Нобелевская премия за его работы по фототерапии.

А фотодинамическая терапия – часть фотохимиотерапии, при которой, помимо света и препарата, также необходим кислород. В этом случае применяемый лекарственный препарат – фотосенсибилизатор – представляет собой вещество, которое при возбуждении его светом способствует образованию активного кислорода. Последний очень быстро вступает в реакции, например, с компонентами клеточных мембран, вызывает повреждение и гибель клеток. Синтез и испытания первого фотосенсибилизатора – производного гематопорфирина (HrD) был осуществлен в 1950 году. С этого и началась новейшая история фотодинамической терапии. Кстати, термин «фотодинамическая терапия» был впервые введен американским онкологом Т. Догерти. Энтузиазм Т. Догерти стимулировал экспериментальные и клинические исследования в этой области в разных странах. Тем не менее, потребовалось еще много усилий, прежде чем было получено официальное разрешение на клиническое использование ФДТ. Вслед за обширными клиническими исследованиями, проведенными Т. Догерти и его соавторами, последовал шквал сообщений из различных клинических лабораторий об использовании производных гематопорфирина и его коммерческих вариантов, в частности Фотифрина, при лечении злокачественных новообразований. Сообщалось в основном о положительных результатах терапии минимального рака органов желудочно-кишечного тракта, трахеобронхиального дерева, кожи, женских гениталий и поверхностного рака мочевого пузыря. Фотодинамическая терапия стала признанным методом лечения ранних форм злокачественных новообразований.

**– Марк Львович, можно назвать препараты HrD и его аналоги «идеальными фотосенсибилизаторами»?**

– Скорее их можно отнести к препаратам «первого поколения», поскольку, начиная с 80-х годов прошлого века, шла работа по созданию новых фотосенсибилизаторов. Безусловно, у препарата HrD и его аналогов есть определенные преимущества: простота изготовления из широко доступных веществ; бесспорная эффективность в качестве фотосенсибилизатора при ФДТ; безусловно, HrD важен и исторически, поскольку этот препарат был первым, получившим официальное одобрение для применения в ФДТ и остается единственным официально разрешенным в США.

Однако этим преимуществам может быть противопоставлен целый ряд недостатков: HrD представляет собой очень сложную смесь, состав которой трудно воспроизвести; фотодинамическая активность HrD весьма умеренна; препарат недостаточно избирательно накапливается в опухолевой ткани, а фотосенсибилизация нормальной кожи продолжается в течение нескольких недель; HrD хуже, чем в других областях спектра, поглощает в красном диапазоне (примерно при 630 нм). Вместе с тем известно, что именно в этой части спектра лазерное излучение глубже проникает в ткани.

**– Какими же свойствами должен обладать хороший противоопухолевый фотосенсибилизатор?**

– Их всего пять. Во-первых, сенсибилизатор не должен быть токсичным для нормальных клеток человеческого организма без действия света. Во-вторых, требуется, чтобы свойства препарата обеспечивали высокую избирательность накопления в опухоли по сравнению с нормальной тканью, и быстрое выведение препарата после сеанса терапии для уменьшения общей фототоксичности. В-третьих, сенсибилизатор должен иметь неизменный состав и, желательно, состоять из одного вещества. В-четвертых, желательно, чтобы сенсибилизатор

имел высокий квантовый выход и обеспечивал достаточный перенос энергии для образования активного (синглетного) кислорода. И в-пятых, препарат должен иметь выраженное поглощение в красной части видимого спектра, поскольку именно такой свет лучше всего проникает в ткани.

Научный мир сосредоточил усилия на поиске оптимального фотосенсибилизатора для ФДТ. Проводятся такие работы и у нас в стране. В последнее время внимание онкологов привлекают фотосенсибилизаторы «второго поколения» из класса хлоринов, которые получают двумя путями – из хлорофилла растений и химическим синтезом. В ходе лабораторных исследований был получен препарат Фотодитазин, который в наиболее полной мере отвечает перечисленным ранее требованиям к «идеальному фотосенсибилизатору».

Если ранее считалось, что фотодинамическая терапия предназначена только для лечения ранних форм злокачественных новообразований, то в последнее время все больше публикаций об эффективности Фотодитазина при лечении местно распространенного рака путем комбинирования ФДТ с такими рутинными методами, как лучевая терапия и химиотерапия. Особенно велико значение ФДТ в тех случаях, когда хирургическое вмешательство невозможно из-за преклонного возраста пациента или наличия тяжелой сопутствующей патологии. Перспективным направлением является сочетание фотодинамической терапии с вакцинотерапией злокачественных новообразований. Таким образом, число онкологических больных, которым уже сегодня может быть оказана реальная и эффективная помощь, значительно возрастет. Фотодинамическая терапия способна не только улучшить качество жизни пациентов, но и увеличить ее продолжительность. И в этом, несомненно, заключается гуманитарная составляющая фотодинамической терапии рака. ☺

Подготовила  
Светлана ЕВСТАФЬЕВА





# Российские врачи сумели пересадить пациентке сразу и трахею, и бронхи

*Уникальную операцию провели врачи РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Революционная технология, использованная российскими медиками, в перспективе сможет помочь тысячам онкобольных. Таким образом, удалось превзойти опыт французских коллег, которые совсем недавно отчитались об удачной трансплантации части бронхов.*

К легкому дыханию этой пациентки приковано все внимание пока только врачей Российского онкологического центра им. Н. Н. Блохина РАМН – они еще ни с кем не успели поделиться тем, что совершили прорыв. Впервые в мире в этой клинике пересадили и трахею, и бронхи, пораженные раком. Это случилось меньше двух недель назад, а больная Татьяна Вохмянина уже вовсю говорит и даже рассказывает, как отказывается от кислородной маски.

«Раньше я без нее обходиться не могла, а сейчас снимаю, могу походить, погулять, привести себя в порядок», – говорит Татьяна Вохмянина.

Такие пациенты раньше дышали через трубки до конца своих дней, временно укрощая болезнь лучевой или химиотерапией. Опухоль расположена там, где оперировать было невозможно, – в трахее и бронхах. На этот раз такой сложный и длинный участок дыхательных путей удалили и на его место поставили имплант.

Эта операция собрала весь цвет российской онкологии – над хи-

рургическим столом склонились 2 профессора и один академик, и продолжалась она три часа. Того требовала сама ситуация. Пациентка несколько раз балансировала на грани жизни и смерти, а врачи работали в тяжелейших технических условиях.

Самая сложная задача стояла перед реаниматологами – заставить человека дышать через орган, который ему, по сути, удаляют. Трубки искусственной вентиляции подвели сразу к легким и придерживали едва ли не руками в то время, как хирурги работали с ювелирной точностью – не попади они хотя бы на миллиметр, и начался бы воспалительный процесс.

«Операция происходила на рабочем сердце, все структуры движутся, и, конечно, технические условия очень сложные, не говоря уже об освещенности, потому что на большой глубине», – рассказывает генеральный директор Российского онкологического научного центра им. Блохина Михаил Давыдов.

Но главная сенсация даже не в том, как пересадили, а в том, что. К этой сенсации шли почти 10 лет в лабораториях онкоцентра, гото-

вили биоимплант – это конструкция трахеи и бронхов, но не искусственно созданная, а донорская. Такие иммунная система пациента обычно отторгает, и сложней всего сделать их как бы невидимыми. Для этого уничтожили родной белок и вживили клетки пациента.

«Берутся стволовые клетки из костного мозга, и из них получают мезанхиальные клетки, которыми будет покрыта наружная поверхность трахеи», – поясняет заведующий лабораторией клеточного иммунитета Российского онкологического научного центра им. Блохина Михаил Киселевский.

Эту технологию уже запатентовали и готовятся представить мировому медицинскому сообществу. Оно, кстати, тоже сделало шаг вперед: во Франции трансплантировали бронхи, в Москве – трахею, но в онкоцентре имени Блохина коллег обогнали на 2 шага, одновременно пересадив и то и другое, и уже задумались над третьим – здесь хотят создать банк трансплантатов. В России тысячи больных, нуждающихся в них, и это даст им шанс, пожалуй, единственный, полностью излечиться от рака. 🍀

*Источник: Первый канал, новости, 10 марта 2011 года*





## Компания «АстраЗенека» и Инновационный центр «Сколково» – партнеры

Компания «АстраЗенека Россия» и Инновационный центр «Сколково» подписали Меморандум о взаимопонимании. Подписание состоялось в рамках международной конференции «Инновации в здравоохранении: современность, международная практика и обмен опытом». В рамках соглашения стороны намерены объединить усилия по развитию инноваций в российской науке и содействию разработке современных лекарственных средств с целью их дальнейшей коммерциализации.

Целью соглашения является разработка механизмов партнерства в проведении научных исследований, а также создание и развитие инновационных бизнес-моделей, основанных на мировом опыте компании «АстраЗенека». Стороны сосредоточат свою деятельность в таких направлениях, как системная биомедицина и системная биофармацевтика.

**Ненад Павлетич, Президент компании «АстраЗенека Россия»:**

«Научные исследования и разработки, инновации – это приоритет деятельности нашей компании. Ежегодно мы инвестируем свыше 4 млрд долларов в сферу R&D. Мы эффективно работаем в партнерстве с ведущими мировыми исследовательскими центрами, в настоящее время у нас заключено порядка 1200 партнерских соглашений по всему миру. И мы рады, что имеем возможность продолжать наше глобальное партнерство в области R&D и в России. На прошлой неделе мы сделали заявление о локализации своего производства в Калужской области, инвестируя в это 150 млн долл. Сегодня мы объявили о нашей готовности инвестировать

в российскую науку. Всё это подтверждает наши долгосрочные стратегические планы работать в России и для России».

Первым проектом, реализуемым в рамках соглашения о партнерстве между «АстраЗенека Россия» и Сколково, станет проект поддержки отечественных научных разработок. Его цель – мотивировать российских ученых проводить исследования на территории России.

**Игорь Горянин, руководитель Кластера биологических и медицинских технологий Инновационного центра «Сколково», профессор Эдинбургского университета:**

«Сегодня огромное количество российских ученых трудятся в фармацевтических лабораториях в других странах. Мы очень надеемся, что благодаря таким долгосрочным стратегическим партнерствам, как с компанией «АстраЗенека», нам удастся сохранить в России лучшие умы. Нам удастся сделать Россию одной из самых инновационных стран, поставляющей на мировой рынок уникальные решения в области медицины и здравоохранения».

### Справка о компании AstraZeneca

AstraZeneca является международной инновационной биофармацевтической компанией, нацеленной на исследование, развитие и коммерческое использование рецептурных препаратов. Ежегодные инвестиции компании в R&D составляют более 4 млрд долларов. Компания является лидером в таких терапевтических областях, как кардиология, пульмонология, онкология, неврология и психиатрия, гастроэнтерология, вирусология и др. Общепризнанный оборот AstraZeneca в 2010 году составил 33,26 млрд долларов. В России компания входит в ТОП-15 фармацевтических производителей и в ТОП-10 наиболее влиятельных игроков фармацевтического рынка.

### Справка об инновационном центре «Сколково»

Инновационный центр «Сколково» – это новый город, в котором будут обеспечены особые экономические условия для компаний, работающих в приоритетных отраслях модернизации экономики России: медицинская техника и фармацевтика, космос и телекоммуникации, энергоэффективность, информационные технологии, а также ядерные технологии. Основная цель работы Центра заключается в создании благоприятной среды для концентрации интеллектуального капитала, способного генерировать инновации. Попечительский совет «Сколково» возглавляет Президент России Дмитрий Медведев. Общий бюджет инновационного центра в 2011 г. составляет 15 млрд рублей.



## Получены многообещающие результаты

Компания «Рош» объявила о том, что BRIM3 – клиническое исследование III фазы RG7204 (PLX4032) – достигло своих основных целей и показало существенные преимущества исследуемого препарата по показателям выживаемости больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, ранее не получавших лечения.

Пациенты, принимавшие RG7204, жили дольше (общая выживаемость), а также жили дольше без ухудшения заболевания (выживаемость без прогрессирования) в сравнении с больными, получавшими стандарт терапии меланомы. RG7204 является в перспективе первым в своем классе препаратом, разработанным в качестве селективного ингибитора мутированного белка BRAF, обнаруживаемого в почти половине случаев метастатической меланомы – самой агрессивной и смертельно опасной формы рака кожи. Профиль безопасности в целом соответствовал данным, полученным в предыдущих клинических исследованиях RG7204.

«Впервые лекарственное средство персонализированной терапии RG7204 показало значимые преимущества по увеличению продолжительности

жизни при метастатической меланоме. Это важное достижение для людей, страдающих метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, выбор способов лечения которых до сих пор был чрезвычайно ограничен», – сказал доктор Хал Баррон, руководитель международного направления по разработке лекарственных препаратов и главный медицинский советник компании Рош. На основании данного промежуточного анализа результатов исследования BRIM3 пациенты из контрольной группы будут иметь возможность перейти в группу терапии RG7204.

Полные данные будут представлены на медицинской конференции в текущем году. В настоящее время компания «Рош» тесно сотрудничает с органами здравоохранения по всему миру с целью расширения программы раннего доступа паци-

ентов к RG7204, а именно для включения в неё больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, ранее не получавших лечения (первая линия терапии).

RG7204 – это пример персонализированного подхода компании Рош, который заключается в использовании биомаркеров и диагностических тестов для определения и последующего назначения конкретному больному определенно подходящего именно ему лекарственного препарата. Исследование RG7204 ведется параллельно с разработкой диагностического теста Cobas 4800 BRAF V600 подразделением молекулярной диагностики компании «Рош». Эта тест-система предназначена для выявления пациентов с мутированным геном BRAF V600 в ткани опухоли, которым наиболее подходит терапия RG7204. ☺

## Справка о компании «Рош»

Компания «Рош» входит в число ведущих компаний мира в области фармацевтики, а также занимает первое место в мире в области диагностики. Стратегия, направленная на развитие персонализированной медицины, позволяет компании «Рош» производить инновационные препараты и современные средства диагностики, которые спасают жизнь пациентам, значительно продлевают и улучшают качество их жизни. Являясь одним из ведущих производителей биотехнологических лекарственных препаратов в области онкологии, вирусологии, ревматологии и трансплантологии, компания уделяет особое внимание вопросам сочетания эффективности своих препаратов с удобством и безопасностью их использования. Компания была основана в 1896 году в Базеле, Швейцария, и на сегодняшний день имеет представительства в 150 странах мира и штат сотрудников более 80 000 человек. Инвестиции в исследования и разработки в 2009 году составили почти 10 миллиардов швейцарских франков, а объем продаж группы компаний «Рош» составил 49,1 миллиарда швейцарских франков. Компания «Рош» полностью принадлежит компания Genentech, США и контрольный пакет акций компании Chugai Pharmaceutical, Япония. Дополнительную информацию о компании «Рош» в России можно получить на сайте [www.roche.ru](http://www.roche.ru)



## «Новая» противораковая диета

Медики уверены в эффективности новых диетических рекомендаций, подготовленных Американским министерством сельского хозяйства (USDA). По их данным, сегодня более 2/3 взрослых американцев и 1/3 детей имеют ожирение или избыточный вес.



## Побочные эффекты со знаком «+»

Израильские ученые считают, что рак можно предупредить, назначая ЛС (распространенные и недорогие), предназначенные для профилактики менее опасных заболеваний, и подтверждают свой вывод недавно проведенными исследованиями.

В ходе исследования медиками из службы здоровья «Кла-лит» изучались истории болезни около двух тысяч израильтянок, больных раком кишечника. В контрольную группу вошли истории болезней женщин без онкологических диагнозов с практически идентичными условиями жизни, близкие по возрасту и т. д.

Оказалось, что у тех из наблюдаемых, кто хотя бы год принимал ЛС, содержащие бисфосфонаты, более чем на 50% снижался риск развития рака кишечника. Ранее было показано, что те же препараты уменьшают вероятность развития рака молочной железы.

Известно, что бисфосфонаты (или дифосфоны) представляют собой класс препаратов, предотвращающих потерю костной массы и используемых для лечения остеопороза и аналогичных заболеваний. Как выяснили ученые из Израиля, профилактикой рака толстой кишки во многих случаях может быть прием некоторых лекарственных препаратов, назначаемых и при повышении кровяного давления или от суставных болей.

Источник: <http://med.israelinfo.ru>

Что же нового придумали в USDA? Они практически повторили рекомендации Американского института исследования рака (AICR) и слегка видоизменили диету, предложенную Американским обществом рака (ACS) в пункте ограничений по употреблению красного и обработанного мяса, проигнорировав исследования (на которых основывались онкологи из ACS), показавшие увеличение риска колоректального рака при его потреблении.

Рекомендации USDA включают: увеличение потребления фруктов и овощей (особенно темно-зеленых, красных и оранжевых), бобовых и орехов; продуктах с высоким содержанием белков, калия, кальция, витамина D и диетических волокон. Американцы должны по крайней мере половину всех зерновых продуктов потреблять в виде цельных зерен, снизить ежедневное потребление натрия (не более 2,3 г, причем для определенных популяций (люди старше 50, афроамериканцы) – не более 1,5 г в день) и трансжирных кислот, содержащихся в частично гидрогенизированных маслах и твердых жирах.

А не должны американцы употреблять алкоголь в количестве, превышающем «1 напиток в день для женщин и 2 напитка в день для мужчин».

Источник: <http://abbottgrowth.ru>

## Когда заклинит педаль газа

Специалисты британского Центра по исследованию рака в Кэмбридже выделили ген ZNF703, который отвечает за возникновение особо агрессивной формы рака груди.

Данное исследование британские генетики (из Cancer Research UK) проводили совместно с канадским Агентством онкологии Британской Колумбии. Они изучили генетическую активность в 1172 образцах опухолей груди пациенток и в клетках рака груди, выращенных в лаборатории.

По их заключению, у каждой двенадцатой больной раком груди женщины чрезмерно повышена активность гена ZNF703. Обычно этот ген помогает здоровым клеткам делиться, но при его сверхактивности нарушается нормальный баланс и процессы, которые контролируют клеточное деление. Изучаемый ген заставляет клетки делиться так быстро, «как если бы в машине заклинило педаль газа», объясняют ученые.

Надо заметить, что ZNF703 – это первый онкоген, открытый за последние пять лет. Исследователи уверены, что именно он ответствен за 4 000 случаев рака ежегодно диагностируемого в одной только Великобритании.

Ученые надеются, что открытие механизма действия этого гена и его изучение поможет найти эффективное лекарство от особо агрессивной формы рака груди.

Источник: <http://GZT.RU>



## Лимфоузлы удаляем?

Как сообщили американские исследователи, на ранней стадии рака молочной железы не всегда нужно удалять лимфоузлы с опухолевыми клетками в подмышечной области.

Об этом свидетельствуют и данные исследования Armando Giuliano из Медицинского центра Св. Джона в Санта-Монике (Калифорния, США) и его коллег, проанализировавших исходы обеих процедур у женщин с инвазивной формой рака молочной железы и последующими химио- и лучевой терапией. Общая пятилетняя выживаемость в обеих группах оказалась примерно одинаковой. По мнению ученых, необходимости в этой тяжелой операции нет, так как под действием химио- и лучевой терапии в лимфоузлах клетки опухоли погибают, не успев распространиться. У женщин, которым удаляли только «сторожевой» лимфоузел (ближайший к опухоли), выживаемость не отличалась от тех, кому удаляли все подмышечные лимфоузлы (причем, в этом случае повышался риск осложнений – инфицирование, хронический болезненный отек рук и пр.).

В сочетании с данными других исследований эти результаты достаточны для того, чтобы изменить подход к лечению женщин с раком молочной железы. «Переход к щадящей технике операции улучшит исход для тысяч женщин за счет снижения риска осложнений и повышения качества жизни без ущерба выживаемости», – пишут исследователи.

Источник: <http://abbottgrowth.ru>

## Печальная статистика

«Треть россиян с выявленным раком умирают в течение года после постановки диагноза», – сообщил на пресс-конференции, приуроченной ко Всемирному дню борьбы против рака, заместитель директора Московского научно-исследовательского онкологического института им. Герцена Валерий Владимирович Старинский.

Более того, заболеваемость злокачественными опухолями в России ежегодно увеличивается на 1,5%. В 2009 г. на учет были поставлены 460 тысяч больных, а с учетом посмертной диагностики и пациентов с несколькими различными опухолями было выявлено 505 тысяч онкозаболеваний. Из них 46% обнаружены на первой стадии, 20–22% – на третьей и четвертой. Каждый год рак уносит около 300 тысяч наших соотечественников, что, по данным ВОЗ, выводит страну в тройку европейских лидеров по смертности от этих заболеваний (после Венгрии и вместе с Украиной).

С 2009 г. в России действует федеральная целевая программа, на которую за два года было выделено из бюджета почти 12 512 млрд рублей. На эти деньги, по словам главного онколога Минздравсоцразвития Валерия Чиссова, было создано и оснащено 26 онкоцентров и подготовлено более 2 000 профильных специалистов.

Но цель, ради которой Программа запущена (снижение темпов роста смертности от рака в 2,5 раза), пока не достигнута. Валерий Иванович подчеркнул, что основной задачей онкологической службы остается раннее выявление больных, так как опухоли, обнаруженные на первой и второй стадиях, удается излечить в 90-95% случаев.

Источник: <http://medportal.ru>

## В радиусе АЗС

Испанские специалисты из Университета Мурсии убеждены, что соседство с автомобильной заправочной станцией представляет серьезную опасность для обитателей ближайших домов и офисов. И все из-за того, что они сильно загрязняют воздух бензолом и другими канцерогенными органическими соединениями.



Отравление большой дозой бензола вызывает тошноту, головокружение, иногда летальный исход. Он даже в допустимых концентрациях (в США это 1 ppm – одна часть на миллион) разрушает клетки крови, прежде всего стволовые, за счет деления которых образуются все остальные типы, и, следовательно, способен вызывать дефицит красных кровяных телец и лейкомию, напоминают специалисты.

По подсчетам ученых, в воздухе на заправках и в зоне их непосредственной близости высок уровень загряз-

нения (из-за испарений топлива и его фактических разливов). «Опасная» близость – территория в радиусе 50-100 метров.

Впрочем, подчеркивают исследователи, чтобы оценить уровень токсичности воздуха рядом с АЗС и ее реальную опасность для здоровья, надо учитывать объем бензина, хранящегося на заправке, интенсивность автомобильного движения, структуру близлежащей территории, розу ветров, погодные условия и другие немаловажные условия.

Источник: <http://NEWSru.com>



## Для снижения риска онкозаболеваний

В Израиле ежегодно диагностируют около 30 000 новых случаев рака (заболевает один из троих израильтян, вне зависимости от пола), а каждые 12 месяцев около 11 000 жителей Земли Обетованной погибают из-за онкологических заболеваний.



Последние прогнозы показывают: если не принять решительных мер, то в ближайшие десятилетия смертность из-за онкозаболеваний может вырасти на 75% (и более). И сегодня эти заболевания в Израиле – одна из ведущих причин смерти не только у людей в относительно молодом возрасте, но и у молодежи, детей.

По словам генерального директора Министерства здравоохранения Израиля доктора Рони Гамзу, в ближайшие месяцы его ведомство займется созданием законов, направленных на поощрение профилактики рака. Высокого чиновника поддержала руководитель ICA

(Израильской организации по борьбе с раком) госпожа Мири Зив, назвав основные моменты профилактических мероприятий.

Для существенного (до половины) снижения риска развития ряда онкозаболеваний израильтянам нужно: вести активный образ жизни и избавляться от лишнего веса; питаться здоровой пищей, избегая жареной и жирной еды, фаст-фуда, «питьевой химии»; отказаться от вредных привычек (курения и злоупотребления алкоголем); избегать воздействия на кожу солнечных лучей.

Источник: <http://med.israelinfo.ru>

## Официальные данные под сомнением

О том, что официальная статистика онкологических заболеваний у детей в России занижена приблизительно на 30%, заявил в интервью РИА «Новости» директор строящегося в Москве Федерального центра детской гематологии, онкологии и иммунологии профессор Николай Румянцев.

По данным выборочных исследований, число онкологических заболеваний в России составляет 14–15 случаев на 100 тысяч детского населения в год. Если учесть, что в России проживает 26 миллионов граждан в возрасте до 18 лет, то число онкологических заболеваний в этой возрастной группе должно быть не менее 3,5 тысяч.

По поводу затянувшегося строительства Федерального центра детской гематологии, онкологии и иммунологии профессор Румянцев (его директор) успокоил общественность – в сентябре нынешнего года он начнет принимать первых пациентов. А его основными направлениями деятельности станут трансплантация костного мозга, другие клеточные технологии, а также лучевая диагностика и терапия. Планируется, что в центре будет проводиться до 300 трансплантаций костного мозга в год (сегодня в России не более 150 этих операций).

Источник: <http://medportal.ru>

## Тест на будущие метастазы

Перед тем, как начать распространяться по организму, опухоль выделяет особый белок. Ученые из Национального института детского здоровья и развития США, открывшие это явление, планируют разработать не только тест на «готовность» опухоли к метастазированию, но и ЛС, блокирующие этот процесс.

Белок, обнаруженный группой ученых под руководством Y. Peng Loh, – CPE-delta N – в здоровом организме участвует в переработке инсулина и других гормонов. Но, как отмечают исследователи, «он в больших количествах обнаруживается в первичных опухолях, которые уже дали метастазы».

В исследовании наблюдались 18 больных с раком печени (в пределах органа). Определив у них уровень CPE-delta N, ученые сочли риск рецидива невысоким и после операции не назначали химиотерапию. У 13 больных с низким уровнем этого белка рецидивов действительно не наблюдалось (у 10 их не было и спустя три года). Тем не менее,

3 пациента с низким CPE-delta N оказались менее счастливыми – таким образом, тест показал 77% точности. У 5 человек из 18 уровень CPE-delta N был высоким, и у 4 из них наблюдались рецидивы.

Примерно такими же оказались данные по другим видам опухолей.

Источник: <http://abbottgrowth.ru>



## Канцерогенные пищевые красители

Специалисты американской организации «Центр по использованию достижений науки в интересах общества» (Center for Science in the Public Interest, CSPI) обратились в надзорные органы США с заявлением о запрете на использование карамельных красителей в пищевой промышленности.

По их данным, при промышленном производстве карамельных красителей кроме сахара используются аммиак и соли сернистой кислоты. В результате химических реакций в красителе появляются побочные продукты, в том числе метилимидазолы (2-МІ и 4-МІ), обладающие канцерогенными свойствами. Так, согласно данным исследователей из Университета Калифорнии в Дэвисе, в составе газированного напитка кола, выпускаемой пятью различными производителями, присутствует 4-МІ.

Директор CSPI Michael Jacobson направил письмо в Управление по продуктам и лекарствам США (FDA) с просьбой запретить использование карамельных красителей, правда, с оговоркой, что риск развития рака при употреблении колы с такими красителями относительно не высок (куда большую опасность представляет высокое содержание сахара в газировке).

В ответ на это официальный представитель компании Coca-Cola уточнил, что «4-МІ присутствует в напитках лишь в следовом количестве» и не представляет опасности для потребителей.

Источник: <http://medportal.ru>

## «Виновспомогательная» терапия

У женщин с раком груди бокал красного вина может повышать эффективность терапии, считают американские исследователи.

Профессор Харис Энг из Исследовательского института Лернер в Огайо при Кливлендской клинике считает, что все дело в ингредиенте вина ресвератроле, который усиливает эффект противораковых препаратов. Лабораторные тесты показали, что он способен предотвращать развитие резистентности раковых клеток к рапамицину (сиролимус или рапамицин – макролид грибкового происхождения, угнетающий пролиферацию Т-лимфоцитов).

Ресвератрол – природный фитохалкоген (разновидность фитонцидов), потенциальный антиоксидант, вырабатываемый растениями, в том числе виноградом (придает винограду вино красный цвет), клюквой, малиной и арахисом для защиты от грибов и бактерий. Проведено уже немало исследований, связанных с возможностями ресвератрола при лечении болезни Альцгеймера, ССЗ и даже в борьбе с процессом старения организма. Новая работа показала, что это соединение активизирует ген PTEN, подавляющий рак.

«Мы выяснили, что ресвератрол снижает устойчивость к рапамицину у ра-



ковых клеток, по крайней мере в лабораторных условиях. А вот комбинация ресвератрола и рапамицина даже в небольших количествах тормозит рост опухоли на 50%», – комментирует полученные результаты профессор Энг.

Источник: <http://medicine.newsru.com>

## Вакцина против лейкемии

У детей, получивших определенные вакцины, повышается риск развития некоторых онкологических заболеваний, особенно одного из типов лейкемии.

Исследователи из Baylor College of Medicine in Houston оценили вероятность развития онкологических заболеваний у детей, рожденных в Техасе, где большинство детей прививается по стандартным протоколам, и детей из регионов, где эти нормы занижены. Используя данные по всем онкодиагнозам, ученые идентифицировали 2 800 случаев рака у 2 17 летних детей.

По их данным, самая сильная корреляция была найдена между уменьшенным риском лейкемии в областях с высокими нормами прививок от гепатита В и полиомиелита. В штатах, где широко использовались оба типа вакцин от полиомиелита и серия вакцин, включающих гепатит В и полиомиелит, шансы заболеть острой лимфобластной лейкемией у детей были на 30-40% ниже. Более того, дети, получившие эти прививки, имели приблизительно на 20% более низкую вероятность возникновения всех типов детских раковых новообразований.

Доктор Michael Scheurer, автор этого исследования, считает, что полученные результаты еще следует проверять.

Источник: <http://abbottgrowth.ru>



*Доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии  
Первого Московского государственного университета  
имени И.М. Сеченова, научный редактор данного раздела  
Ирина Викторовна ВЫСОЦКАЯ.*





# Ирина ВЫСОЦКАЯ: «Для успешной борьбы с РМЖ необходимо внедрять программы скрининга и ранней диагностики»

*В структуре злокачественных заболеваний у женщин рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место.*

*О современных возможностях онкомамологии в диагностике и лечении РМЖ наш корреспондент беседует с доктором медицинских наук, профессором кафедры онкологии Первого Московского государственного университета имени И.М. Сеченова Ириной Викторовной ВЫСОЦКОЙ.*

ные соматические заболевания, такие как сахарный диабет, ожирение, гипертоническая болезнь.

**– Каковы перспективные возможности онкомамологии в борьбе с раком молочной железы?**

– Прежде всего это более широкое внедрение программ скрининга и ранней диагностики. Не следует забывать о просветительской работе с женским населением, практическим выходом которой станет мотивированное, регулярное обследование. Следует продолжать поиск эффективных профилактических подходов. К сожалению, пока отсутствует универсальный вариант химиопрофилактики рака молочной железы – использование в этом смысле тамоксифена подходит далеко не всем женщинам. Весьма вероятно, окажется полезным применение нового класса лекарственных форм – ингибиторов полиаденозил-дезоксирибонуклеазы. Однако данный вариант будет более эффективен при наследственных (BRCA I-ассоциированных) раках. К перспективным возможностям можно отнести и внедрение достижений фундаментальных исследований, в частности, по определению «молекулярного портрета опухоли», свидетельствующих о возможностях различных вариантов лечения, а также разработку новых лекарственных форм, эффект которых основан на взаимодействии с молекулярными мишенями.

**– Ирина Викторовна, каковы современные данные по динамике развития заболеваемости раком молочной железы в России? В каких регионах отмечались максимальные показатели?**

– Следует отметить, что более половины случаев рака молочной железы диагностируется в индустриально развитых странах: в Европе этот показатель составляет 361 на 100 тысяч женского населения, в Северной Америке – 230. По данным Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, в 2007 году в России было выявлено 485 387 новых случаев злокачественных новообразований, 51 865 из которых пришлось на долю РМЖ. Если сравнивать заболеваемость по регионам, то максимальные показатели заболеваемости на 100 тысяч женского населения зарегистрированы в Москве (52,3), Санкт-Петербурге (48,1), Чечне (55,3), на Чукотке (75,1), в Магаданской области (53,7), Томской (50,7), Иркутской (49) обла-

стях. Бесспорным является и тот факт, что рак молочной железы является основной причиной смертности женского населения в нашей стране.

**– Какие факторы риска РМЖ современная медицина относит к наиболее вероятным?**

– Среди основных рисков факторов рака молочной железы к наиболее высокозначимым относится генетический фактор (носительство измененных генов семейства BRCA I и II и ряда других). Если одна из двух аллелей гена BRCA1 несет мутацию, то вероятность развития у женщины рака молочной железы возрастает до 85%, а рака яичников – до 40%. К важным факторам следует отнести состояние гормональной и репродуктивной сферы женщины, дисгормональную дисплазию молочных желез. Имеют значение пол, возраст, употребление алкоголя, ионизирующая радиация (особенно для молодых женщин), диетический фактор, систем-



**– Если говорить о местнораспространенном раке молочной железы, какие из современных подходов к его лечению вы бы выделили?**

– Местнораспространенный рак молочной железы – та стадия заболевания, при которой требуется применение всего арсенала средств, особенно лекарственных, имеющих в клинической онкологии. Лечение данной категории пациенток подразумевает применение, прежде всего, эффективной химиотерапии, одновременно или последовательно с облучением. Современная химиотерапия позволяет у части пациенток, даже на этой стадии процесса, сохранить молочную железу. Если это не удается, то на сегодняшний день реконструктивно-пластическая хирургия располагает реальными возможностями для восполнения утраченного органа. Выбор эндокринотерапии связан с возрастом и зависит от статуса стероидных рецепторов в опухоли. У пациенток репродуктивного периода стандартом является комбинация агонистов рилизинг-факторов и антиэстрогенов. В менопаузальном возрасте, учитывая путь стероидогенеза, обычно назначаются ингибиторы ароматазы. Безусловно, показанной при гиперэкспрессии HER2 будет молекулярно-направленная терапия – герцептин.

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

– Диагностические трудности действительно существуют. Во время беременности молочная железа значительно меняется: ткань активно пролиферирует, железа увеличивается в объеме, поэтому маленькое образование при пальпации определить трудно. Осложняет ситуацию и то, что выполнение маммографического исследования женщине в этот период не показано. Разумной и информативной альтернативой может

стать комбинация ультразвукового метода и пункционной биопсии образования. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, – проблема сложная еще и потому, что учитывает очень важный психологический аспект – это желание женщины сохранить беременность «во что бы то ни стало». Безусловно, при выборе лечебной тактики, помимо стадии заболевания, этот момент всегда учитывается. В тех случаях, когда прерывание беременности не планируется, обычно применяются цитостатики, не обладающие тератогенным действием. Лучевая терапия в период беременности не показана из-за нежелательного воздействия на плод, поэтому, если речь идет о выполнении сохранной операции, ее сроки, как и сроки облучения, лучше отодвинуть до родов.

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

– Для мужчин рак молочной железы не является такой же значимой проблемой, как для женщин, они болеют значительно реже. По статистике, на 135 заболевших раком молочной железы женщин приходится один мужчина. В целом, диагностика «мужского» рака молочной железы осуществляется по тем же принципам, что и у женщин: пальпаторное обследование, маммография плюс УЗИ, цитологическая или морфологическая верификация диагноза. «Мужской» рак молочной железы во многом похож на женский, и основные алгоритмы лечения также сходны. Однако к особенностям данной формы рака у мужчин можно отнести больший процент вновь выявленных запущенных случаев, что связано с анатомическими особенностями строения грудной железы у мужчин, а также недостаточной ориентацией пациентов в самой возможности существования подобного заболевания. Еще одним своеобразием мужского РМЖ является вы-

сокий процент рецепторопозитивных опухолей, которые встречаются более чем в 80% случаев. У женщин рецепторопозитивные опухоли встречаются в 70% случаев.

**– Каковы наиболее эффективные стандарты лечения первичного рака?**

– В мире существуют два варианта стандартов лечения рака молочной железы: европейский и американский. Они во многом схожи, поскольку выбор лечебной тактики базируется на оценке степени распространенности опухолевого процесса и тех молекулярно-биологических характеристиках, которые являются предикторами эффективности того или иного варианта лекарственной терапии.

**– Какие новые диагностические методики применяются в современной клинической практике российских и зарубежных онкологов?**

– Инновационными в диагностике патологии молочных желез, бесспорно, можно считать такие методики, как эндоскопическое обследование протоков, соноэластографию, позволяющую дифференцировать минимальные специфические изменения в регионарных зонах, генетическое «картирование» опухоли с целью оценки эффективности и индивидуализации лекарственного воздействия на опухоль. Не теряет своей актуальности более широкое внедрение цифровой маммографии и магнитно-резонансной маммографии, признанной в мире стандартом обследования групп высокого риска, особенно связанного с генетикой. Кстати, ряд данных диагностических методик сейчас реально внедряется в практику лечебно-диагностических учреждений, в частности, в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина. ☺

Подготовила С. ЕВСТАФЬЕВА

# 2011



**25–27 мая**

Москва,  
МВЦ «Крокус Экспо»

#### Уважаемые коллеги!

С 25 по 27 мая 2011 года в г. Москве в «Крокус Экспо» будет проходить III Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Медицинская диагностика – 2011». Форум является одним из крупнейших медицинских мероприятий в России, масштабным общенациональным проектом, объединяющим специалистов во всех областях диагностики, который ежегодно собирает около 4 000 делегатов более чем из 70 регионов РФ и 14 стран мира. Форум является единственным мероприятием, объединяющим ключевые события в области диагностики человека в Российской Федерации:

- **V Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология–2011»** (включая совместное заседание с представителями Европейского конгресса радиологов — «Россия встречается с ECR»)
- **Всероссийская Конференция «Функциональная диагностика–2011»**
- **Международная специализированная выставка «МЕДдиагностика–2011»**

**III Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием**

# Медицинская диагностика

#### Организаторами проекта выступают:

- Общество специалистов по лучевой диагностике
- Общество интервенционных онкорадиологов
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Московское объединение медицинских радиологов
- Российское научное общество интервенционных кардиоангиологов
- Ассоциация медицинских физиков России
- Общество ядерной медицины
- Российское научное общество интервенционных радиологов и эндоваскулярных хирургов
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики (РАСФД)
- Российское общество холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ)
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики
- Первый московский государственный университет имени И. М. Сеченова
- Российский кардиологический научно-производственный комплекс (РКНПК) МЗ РФ
- Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ)
- ГУ МОНКИ им. М. Ф. Владимирского
- Российская академия последипломного образования (РАПО)
- Российский университет дружбы народов (РУДН)
- Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России
- ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России
- ФГУ Главный военный клинический госпиталь (ГВКГ) им. Н. Н. Бурденко
- ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
- ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Конгресс-оператор компания «МЕДИ Экспо»

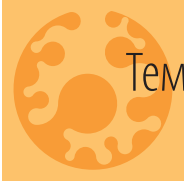
#### При поддержке и участии:

- Министерства здравоохранения и социального развития РФ
- Торгово-промышленной палаты РФ.

**M+Э МЕДИ Экспо**



Тел./факс: +7 (495) 721 88 66  
e-mail: expo@mediexpo.ru  
www.mediexpo.ru



# Фазлодекс в эндокринотерапии рака молочной железы

Проф., д. м. н. И.В. ВЫСОЦКАЯ

*История развития эндокринотерапии рака молочной железы (РМЖ) насчитывает не одно десятилетие. Безусловным прорывом в этой области было открытие механизмов взаимодействия циркулирующих в организме стероидов с клетками и органами-мишенями.*

Следующей вехой в развитии эндокринотерапии РМЖ явилось создание первой лекарственной формы антиэстрогенов, способных конкурировать с гормонами за связь с рецепторами. Таким препаратом стал Нолвадекс (тамоксифена цитрат), открывший целое направление в эндокринотерапии рака молочной железы. Классические антиэстрогены долгое время оставались незаменимыми средствами в лечении гормоночувствительных опухолей, клетки которых содержат рецепторы к эстрогенам (РЭ). Однако выяснилось, что при длительном применении тамоксифена проявляются системные эстрогеноподобные эффекты (гиперкоагуляция, влияние на пролиферативную активность эндометрия и ткань печени), которые лимитируют использование антиэстрогенов в некоторых клинических ситуациях. С другой стороны, длительный прием тамоксифена может осложняться развитием лекарственной резистентности. Объяснение данному феномену до сих пор не найдено. Существует гипотеза, что тамоксифен,

как агонист эстрогеновых рецепторов, со временем вызывает стимуляцию опухолевого роста, т. е. эстрогеноподобный эффект [1]. В качестве еще одного объяснения формирования резистентности к тамоксифену рассматривается возможность клональной селекции РЭ-отрицательных опухолевых клонов с последующим развитием метаболической толерантности к препарату при повышенной внутриопухолевой концентрации тамоксифена [2].

Подобные факты стали предпосылкой для разработки новых препаратов, лишенных вышеперечисленных недостатков.

Результатом исследовательских работ явилось создание фулвестранта (Фазлодекс, компания Astra Zeneca) – препарата, относящегося к группе селективных супрессоров эстрогеновых рецепторов (selective estrogen receptor down-regulator, SERD). Принципиальным отличием препарата стала способность не только к связыванию и блокаде РЭ, но и к последующему разрушению рецептора. Кроме того, фулвестрант не обладает агонистическими эстрогено-

выми эффектами, а случаи развития резистентности к нему не описаны.

Первые эксперименты на культурах ткани животных выявили крайне высокое сродство фулвестранта к рецепторам эстрогенов. Для Фазлодекса связывающая способность по отношению к рецепторам эстрогенов приблизительно в 100 раз превышает таковую для тамоксифена [3]. Резистентные к тамоксифену клеточные линии сохраняли чувствительность к Фазлодексу. Помимо этого, исследования на животных продемонстрировали способность фулвестранта блокировать эстрогеноподобное действие тамоксифена на эндометрий.

В первых исследовательских работах было показано, что Фазлодекс способен снижать уровни p2 и Ki-67 – достоверных маркеров пролиферативной активности опухоли.

Результаты первых клинических исследований эффективности препарата были весьма оптимистичными. Итоги II фазы клинических испытаний фулвестранта у больных РЭ-положительным метастатическим раком молочной железы продемонстрировали достижение частичного ответа опухоли на лечение в 37% клинических случаев, стабилизацию процесса у 32% пациенток, а клинически благоприятный ответ в 69% наблюдений [4].

Значимые результаты были зафиксированы в начальных исследованиях эффективности Фаз-



лодекса в качестве препарата 2-й и 3-й линии терапии. Длительность ремиссии при применении фулвестранта в группе больных с РЭ-позитивным, резистентным к тамоксифену РМЖ составила 26 мес. против 14 мес. при использовании мегестрола (Мегейс). При этом медиана выживаемости составила 54 месяца [5].

Следующим этапом было сравнение эффективности Фазлодекса и тамоксифена в первой линии терапии. Проведенное рандомизированное исследование III фазы по сравнению эффективности Фазлодекса в дозе 250 мг ежемесячно и тамоксифена в стандартной дозировке в качестве 1-й линии лечения 587 больных метастатическим раком молочной железы с РЭ-позитивным или неизвестным рецепторным статусом не выявило статистических преимуществ фулвестранта. Время до прогрессирования достоверно не отличалось в группах лечения Фазлодексом и тамоксифеном (6,8 мес. против 8,7 мес. соответственно). В выборочной рецепторпозитивной когорте пациентов обеих групп критерии оценки были практически идентичными – время до прогрессирования составило 8,2 и 8,3 мес. соответственно. Аналогичные закономерности наблюдались при оценке показателей лечебной эффективности – 17,3% и 19,8%, длительности ремиссии – 36,9 мес. и 38,7 мес., выживаемости – 31,6 мес. и 33,9 мес. соответственно [6-8].

В работе J.F. Robertson и соавт. [9] лечебный эффект терапии Фазлодексом после прогрессирования опухоли на фоне терапии тамоксифеном отмечался в 56,7% клинических случаев. И наоборот, лечение тамоксифеном оказалось эффективным при прогрессировании на фоне применения Фазлодекса у 65,8% больных. Следовательно, с точки зрения клинической эффективности более важным является не замена тамоксифена на Фазлодекс в 1-й линии терапии, а возможность перекрестного применения препаратов.

Безусловный интерес представляет сравнение эффектив-

ности «золотого стандарта» 1-й линии эндокринотерапии у больных в менопаузе – ингибиторов ароматазы – и Фазлодекса. Показательными в этом отношении были результаты двух многоцентровых рандомизированных исследований Американского и Европейского проектов химиотерапии рака молочной железы (0020 и 0021), которые определили основные показания к применению фулвестранта. Главный вывод исследований: эффективность Фазлодекса при ежемесячном применении в дозе 250 мг аналогична эффективности анастрозола в дозе 1 мг/сут. В исследовании участвовали менопаузальные пациентки с гормонопозитивным раком молочной железы, прогрессирующим после адьювантной или антиэстрогенной терапии [10,11].

При сопоставлении эффективности Фазлодекса, летроззола и эземестана (2-я линия лечения при прогрессировании на фоне тамоксифена) результаты практически идентичны: объективный эффект наблюдался в 43,5%, 34,5% и 37,5% случаев соответственно, а время до прогрессирования в группе лечения летрозом составило 5,5 мес. против 5,6 мес. в группе терапии Фазлодексом.

Заслуживает внимания более высокая эффективность фулвестранта в лечении висцеральных метастазов по сравнению с классическим ингибитором ароматаз анастрозолом (Аримидекс). Так, у больных с подобной локализацией метастазов объективный эффект при использовании Фазлодекса составил 49,3%, против 41,9% при применении анастрозола. При этом интервал сохранения эффекта в группе Фазлодекса был больше, чем при терапии Аримидексом [12].

Еще одной закономерностью, которую подтверждают практически все исследования, является хорошая переносимость фулвестранта, что особенно важно для больных в менопаузе [13]. Диспептические явления отмечались у 40% пациенток, в 20% случаев

основной жалобой были приливы. Тромбоэмболические осложнения регистрировались редко, не более чем в 5% случаев, а местные реакции на введение препарата хотя и отмечались у 7% пациенток, но со временем нивелировались. При последующих инъекциях данный побочный эффект сохранялся не более чем у 1% больных.

Не отмечено значительных отрицательных сдвигов уровней маркеров костной резорбции [14]. При достижении адекватного контроля над заболеванием (более 6 мес. стабилизации) у 23 больных прогрессирующим раком молочной железы в динамике определялись уровни PINP, костноспецифическая щелочная фосфатаза и С-концевой телопептид. Статистически значимых изменений искомым критериев не отмечено у 14 пациенток, а у 9 больных колебания параметров отсутствовали. Этот факт весьма важен, если учитывать, что классическая схема эндокринотерапии подразумевает применение препарата до наступления прогрессирования, т. е. длительно.

Положительные свойства Фазлодекса учитывались при использовании его в программе так называемой «терапии спасения». В ряде работ, в которых участвовали постменопаузальные пациентки с рецепторпозитивным раком молочной железы, прошедшие различные линии лечения, была установлена возможность получения клинического ответа даже в случаях гиперэкспрессии HER-2 рецептора. Подобных больных, как известно, отличает эндокринорезистентность [15]. В исследовании D.O. Baurshlag с соавт. [16] Фазлодекс получали больные с различной степенью прогрессирования опухоли. Из 16 включенных в исследование пациентов один был мужчина. В 14 клинических случаях Фазлодекс был последним из возможных вариантов гормонотерапии. В исследуемой группе не было отмечено нежелательных, лимитирующих использование препарата

Онкология



эффектов. При этом медиана времени до прогрессирования приближалась к 6 мес. (5,7 мес.).

В исследовании, посвященном оценке эффективности терапии Фазлодексом у больных с прогрессированием опухоли на фоне применения ингибиторов ароматазы, препарат продемонстрировал клиническую эффективность у 19 (28%) из 67 пациенток, до этого принимавших тамоксифен и ингибиторы ароматазы [17, 18].

На ASCO 2006 были представлены результаты очень перспективного направления – применения фулвестранта в комбинации с терапией молекулярно-направленного действия. Теоретической подоплекой проведения подобных исследований стало изучение возможности не только прерывания эстроген-опосредованного сигнального пути, но и блокады рецепторов факторов роста. Существуют реальные доклинические исследования на клеточных линиях и созданных с помощью методов генной инженерии клетках

стентности к классическому антиэстрогену. Добавление моноклональных антител (пертузумаб, трастузумаб) приводило к усилению противоопухолевой активности Фазлодекса на данных клеточных линиях.

Эффективность комбинации Фазлодекса 250 мг и гефитиниба сравнивалась с результатами лечения комбинацией анастрозола и гефитиниба (ESOG 4101) при гормонопозитивном распространенном раке молочной железы. Изучение эффективности трастузумаба и фулвестранта (Фазлодекса в режиме монотерапии и их комбинации у женщин РЭ- и HER2-позитивным раком молочной железы было предметом другого сравнительного рандомизированного исследования.

Закрытое в 2009 году исследование SWOG (протокол CALGB40302) продемонстрировало хороший эффект комбинации Фазлодекса с лапатинибом при опухолях с гиперэкспрессией EGFR и HER2.

В работе A.U. Buzdar [19] оценивались перспективы применения фулвестранта. Выводы, сделанные в исследовании: препарат эффективен при HER2-позитивном раке; возможно, является одним из лучших препаратов, применяемых в неоадьювантном режиме, и перспективен при использовании в комбинации с ингибиторами ароматазы.

При изучении эффективности препарата одним из важнейших является вопрос о дозозависимости эффекта.

Недавно Европейская комиссия одобрила использование препарата Фазлодекса 500 мг (фулвестрант) для лечения эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы у женщин в постменопаузном периоде с рецидивом или прогрессированием опухоли на фоне терапии антиэстрогенами. Эффективность терапии Фазлодексом при увеличении дозы препарата у пациенток данной группы была подтверждена в международном рандоми-

зированном двойном слепом исследовании III фазы в параллельных группах CONFIRM, где было выявлено статистически значимое уменьшение риска прогрессирования заболевания на 20% в группе пациентов, получавших терапию Фазлодексом 500 мг, по сравнению с группой, получавшей препарат в дозе 250 мг. 34% пациентов, получавших препарат в дозе 500 мг, жили в течение года без прогрессирования заболевания; в группе, получавшей 250 мг, таких больных было 25%. Профиль безопасности был одинаковым в обеих группах, а увеличенные дозы Фазлодекса не ухудшали переносимость лечения.

Схожая эффективность Фазлодекса и экземестана была продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 693 пациентки в постменопаузе с рецепторопозитивным раком молочной железы, прогрессирующим на фоне лечения нестероидными ингибиторами ароматазы (EFFECT). При анализе данных исследования объективный эффект от применения Фазлодекса и экземестана (Аромазин) оказался сопоставимым – 7,4% и 6,7% соответственно. Медиана продолжительности ремиссии достоверно не отличалась: 9,3 мес и 8,3 мес соответственно. Клиническая ремиссия наблюдалась примерно у равного количества больных в подгруппах – 32,2% и 31,5% соответственно, эффективность в отношении висцеральных метастазов также была практически одинаковой – 29,1% в группе Фазлодекса и 29,2% в группе Аромазина. При этом использование Фазлодекса в дозе 500 мг не ухудшало профиль безопасности, препарат отличался хорошей переносимостью на протяжении всего периода лечения.

Таким образом, учитывая преимущества Фазлодекса, можно ожидать, что в ближайшем будущем спектр показаний к применению препарата будет расширяться. ☺

*Недавно Европейская комиссия одобрила использование препарата Фазлодекса 500 мг (фулвестрант) для лечения эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы у женщин в постменопаузном периоде с рецидивом или прогрессированием опухоли на фоне терапии антиэстрогенами.*

MCF-7TAM, которые были привиты мышам линии nude. Животные получали тамоксифен, фулвестрант (Фазлодекса), пертузумаб и трастузумаб. Подавление опухолевой пролиферации вызвали тамоксифен и фулвестрант, однако фулвестрант, в отличие от тамоксифена, был эффективен также в случаях рези-

# КОНТРОЛЬ над болезнью



## При рецидиве или прогрессировании гормонопозитивного рака молочной железы у женщин в постменопаузе\*

\* Фазлодекс® показан для лечения метастатического РМЖ с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе при прогрессировании после или на фоне терапии антиэстрогенами (инструкция по медицинскому применению препарата Фазлодекс®)

**ФАЗЛОДЕКС®**  
фулвестрант

Фазлодекс® — антиэстроген **нового** типа с **уникальным** механизмом действия,<sup>1,2,3</sup> обеспечивающий **эффективный контроль** заболевания при **хорошей переносимости** лечения

Реклама

1 NicholsonRI et al. Breast Cancer res Treat 2005; 93: S3-S10; 2 Ring A & D Dowsott M. Endocrine-Related Cfncr 2004; 11: 643-658; 3 Moy B & Gloss PE. Clin Cancer Res 2006; 12: 4790-4793

Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в  
ООО АстраЗенека фармасьютикалз  
125284 Москва, ул. Беговая, дом 3, стр. 1  
Тел.: (495) 799 5699, факс: (495) 799 5698  
[www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

FAS 155-10-10

АстраЗенека   
**ОНКОЛОГИЯ**  
прогресс науки - в клиническую практику



# Эндокринологическая терапия рака молочной железы

Д. м. н. А.Д. ЗАКИРЯХОДЖАЕВ

*В последние годы в клинической онкологии все более широко применяется эндокринологическая терапия рака молочной железы (РМЖ). При этом одним из основных критериев отбора больных для терапии является гормонорецепторный статус опухоли.*

Уровень экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) определяет эффективность гормональной терапии РМЖ. Рецепторположительные клетки высокодифференцированы и лучше отвечают на гормональное лечение, что в большинстве случаев приводит к более длительной общей и безрецидивной выживаемости. В то же время почти 11% рецепторнегативных опухолей также могут отвечать на гормонотерапию [1–3].

Принципы назначения гормональной терапии в разных возрастных группах имеют некоторые различия. Если для пациенток в постменопаузе, которая характеризуется естественным угасанием функции яичников и минимальным уровнем циркулирующих эстрогенов, специфическая терапия не требует воздействия на яичники, то при лечении молодых женщин большое значение имеет исключение их функции [4, 5].

Историческое развитие гормонотерапии рака молочной железы претерпело ряд этапов. Первыми среди препаратов, применяемых для гормонотерапии РМЖ, были селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (Selective Estrogen Receptor Modulators – SERMs), наиболее ярким представителем которых является тамоксифен, более 20 лет считавшийся «золотым стандартом» гормональной терапии.

Применение тамоксифена в дозе 20 мг/сут. не менее 5 лет позволяет на 50% снизить вероятность рецидива заболевания и на 25% показатель смертности от РМЖ [6–8]. Однако нельзя не считаться с некоторыми побочными эффектами, которые являются особенно значимыми для пациенток старшей возрастной группы. К ним относятся увеличение риска тромбозоэмболических осложнений, повышение вероятности развития рака эндометрия и гепатоцеллюлярного рака, токсическое воздействие на органы зрения (ретинопатии, кератопатии и т. д.). Биологическая активность тамоксифена варьирует от полного агонизма до полного антагонизма в зависимости от типа органа. Другие препараты данной группы, такие как торемифен, идоксифен, ралоксифен не продемонстрировали большей эффективности и безопасности, сохраняя способность как к агонизму, так и антагонизму.

Относительно новая группа лекарственных средств, прочно занявшая место во второй линии гормональной терапии, – ингибиторы ароматазы. Препятствуя образованию эндогенных эстрогенов, ингибиторы ароматазы блокируют их стимулирующее влияние на опухоль у больных, находящихся в менопаузе. Применение высоких доз эстрогенов, прогестина и андрогенов для лечения РМЖ ограничено выраженными

побочными эффектами. Появление препаратов – ингибиторов ароматазы значительно расширяет возможности гормонотерапии, особенно в группе пожилых пациенток [9]. Ингибиторы ароматазы целесообразно назначать женщинам репродуктивного возраста, поскольку снижение продукции эстрогенов, в частности в жировой ткани, неминуемо приведет к увеличению их продукции в функционирующих яичниках. Однако в последнее время появились работы, в которых при лечении РМЖ у пациенток репродуктивного возраста данные препараты использовались, но после выключения функции яичников [10]. Все препараты данной группы делятся на стероидные (форместан, экземестан) и нестероидные (аминоглутетимид, фадразол, астрозол, летрозол и т. д.). В последних рекомендациях различных ассоциаций по использованию эндокринологической терапии при РМЖ ингибиторы ароматазы были названы гормонотерапией I линии в группе постменопаузальных больных. Применение ингибиторов ароматазы также возможно у пременопаузальных пациенток при высокой эстрогеночувствительности, но с обязательным исключением функции яичников [11–13].

Еще в начале клинического применения ингибиторов ароматазы было проведено немало исследований, целью которых был перевод больных, получавших адъювантную терапию тамоксифеном, на лечение данными препаратами. Одним из первых таких исследователей был Франческо Боккардо с соавт. В исследовании участвовали 448 пациенток после 2–3-летнего лечения тамоксифеном, которые слепым ме-





тодом распределялись на 2 группы: первая получала анастрозол 1 мг/сут, вторая продолжала терапию тамоксифеном 20 мг/сут [14]. Лечение продолжалось 5 лет, в течение которых проводилась оценка общей и безрецидивной выживаемости и безопасности терапии. Данные исследования показали, что применение анастрозола первые 2-3 года в лечении постменопаузальных больных с ранней стадией РМЖ значительно улучшает общую и безрецидивную выживаемость, а также продемонстрировали безопасность проводимой терапии.

Еще два аналогичных исследования (объединенные результаты ABCSG-8 и ARNO 95) также были посвящены лечению постменопаузальных женщин с ранней стадией гормонозависимого РМЖ. В исследованиях приняли участие 3224 пациентки, которые распределялись следующим образом: в первой группе больные после 2 лет адъювантной терапии тамоксифеном 20 мг/сут переводились на ингибиторы ароматазы – анастрозол в дозе 1 мг/сут (n = 1618), во второй пациентки продолжали прием тамоксифена 20 мг/сут (n = 1606) в адъювантном режиме. Исследования установили снижение риска возврата заболевания в группе с анастрозолом по сравнению с группой тамоксифена. Общая 3-летняя выживаемость больных в первой группе составила 95% в сравнении с 92% второй группы.

Вопрос о возможности применения ингибиторов ароматазы в неоадъювантном режиме широко дискутировался. Эта проблема особенно актуальна для тех пожилых пациенток, которым проведение неоадъювантной химиотерапии невоз-

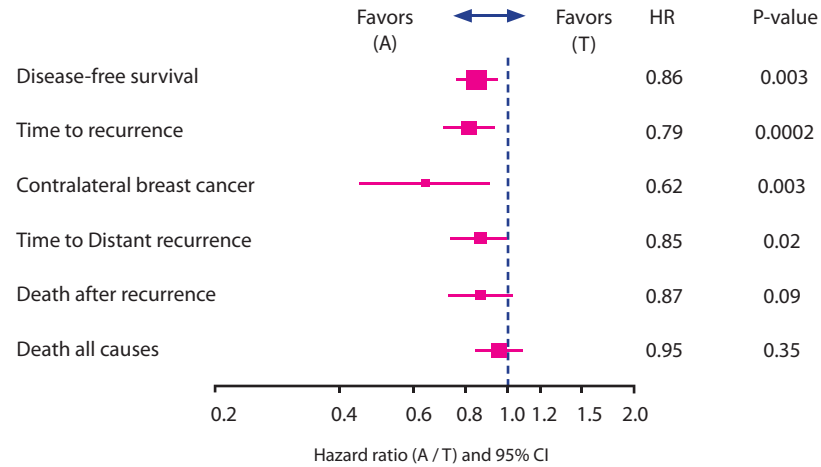


Рис. 1. Эффективность терапии анастрозолом и тамоксифеном у больных с гормоночувствительным РМЖ

можно из-за сопутствующих заболеваний. Отечественные исследователи, изучавшие эффективность ингибиторов ароматазы III поколения у постменопаузальных больных с высоким содержанием рецепторов эстрогенов (ЭР+), подтвердили, что применение этих препаратов может вызывать уменьшение размеров первичной опухоли [15–17]. Так, в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) было проведено рандомизированное исследование, в котором участвовали 87 больных РМЖ постменопаузального возраста (от 55 до 74 лет) с рецепторположительными опухолями (ЭР+ и/или ПР+). Пациентки были разделены на 3 группы: в первой применялся астрозол (Аримидекс) по 1 мг/сут в течение 3 мес (n = 30); во второй – комбинированная эндокринотерапия – астрозол по 1 мг/сут и тамоксифен по 20 мг/сут в течение 3 мес (n = 28); в третьей – тамоксифен по 20 мг/сут в течение 3 мес. (n = 29). Полный

ответ опухоли на лечение отмечен у 13,3% больных первой группы, 10,3% пациенток третьей группы. Во второй группе не было зарегистрировано ни одного полного ответа. При оценке лечебного эффекта с помощью маммографии объективный ответ (частичный или полный регресс опухоли) наблюдался у 55,5% больных, получавших анастрозол (Аримидекс), у 40% при комбинированном лечении (А+Т) и у 36% пациенток, получавших тамоксифен (p = 0,058). Результаты этого исследования показали, что 3-месячное дооперационное лечение анастрозолом предпочтительнее и эффективнее, чем лечение тамоксифеном и их комбинацией в неоадъювантной эндокринотерапии постменопаузальных больных РМЖ с рецепторположительными (ЭР+/ПР+) опухолями.

Первые данные широко известного исследования АТАС (Аримидекс, Тамоксифен – монотерапия или их комбинация) были опубли-

Таблица 1. Побочные эффекты на фоне терапии астрозолом и тамоксифеном и после ее окончания в исследуемых группах.

SAE	On treatment			On treatment		
	A	T	OR (95% CI)	A	T	OR (95% CI)
Treatment-related	157	294	0,51 (0,41–0,63)	66	78	0,84 (0,60–1,19)
Endometrial cancer	4	12	0,33 (0,08–1,10)	3	12	0,33 (0,08–1,10)
Myocardial infarction	34	34	1,00 (0,60–1,66)	32	35	1,00 (0,61–1,65)
CVA	20	35	0,60 (0,31–1,02)	30	31	0,97 (0,56–1,66)
Fracture episodes	375	234	1,69 (1,41–2,01)	175	188	0,94 (0,76–1,17)

Онкология

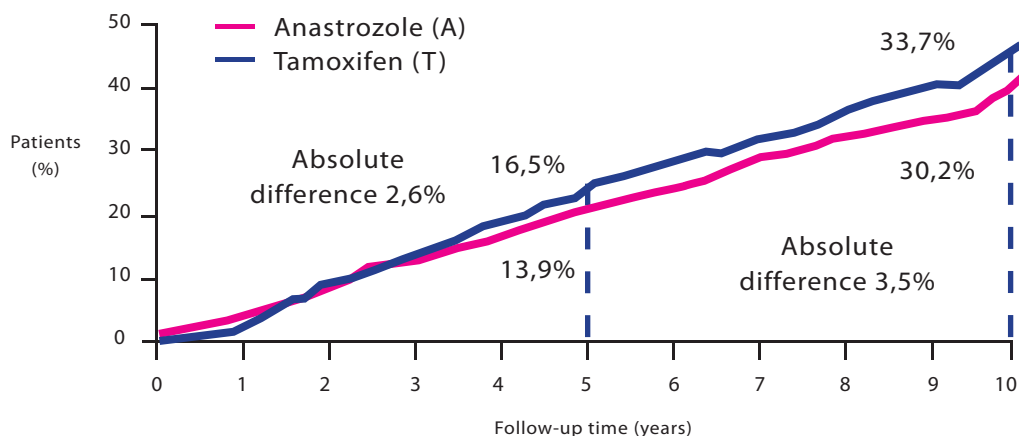


Рис. 2. Выживаемость больных с гормоночувствительным РМЖ без признаков заболевания

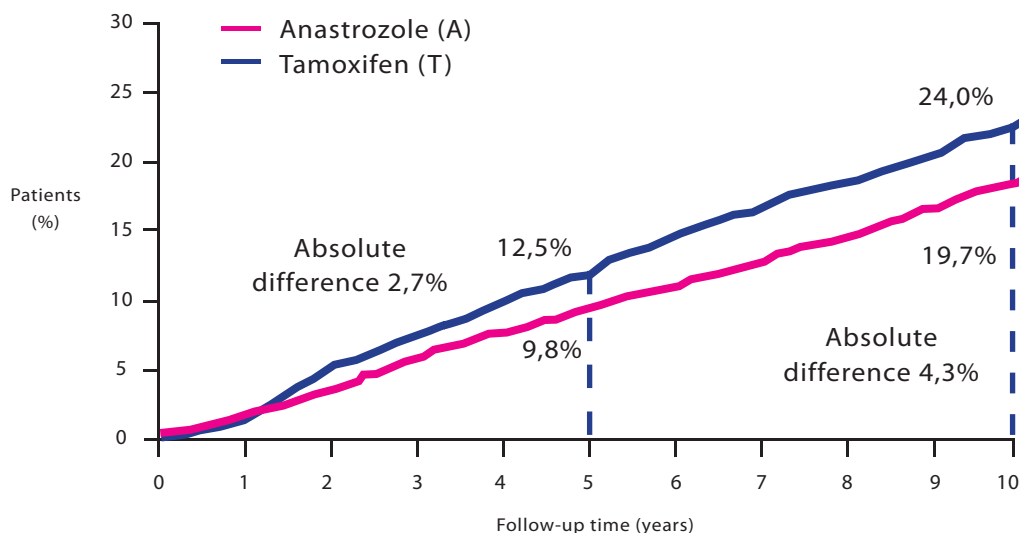


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных с гормоночувствительным РМЖ

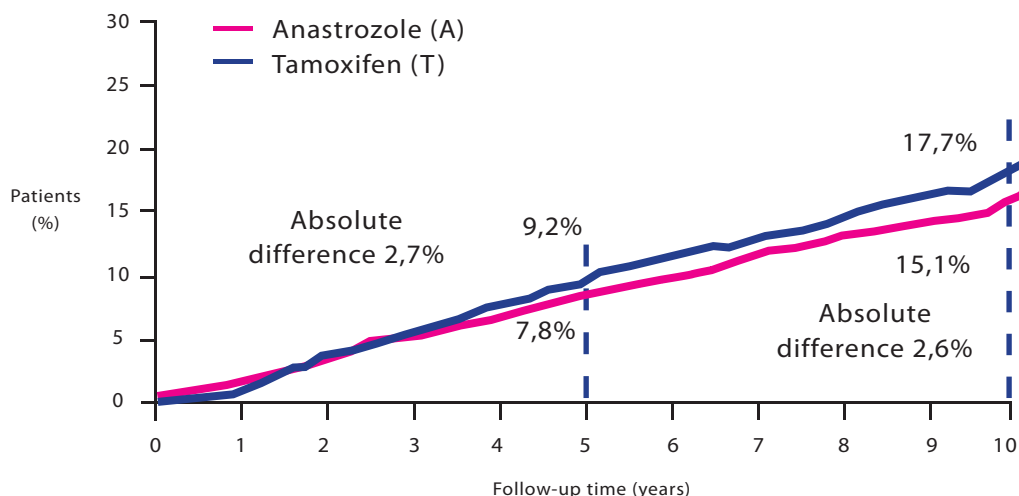


Рис. 4. Выживаемость в зависимости от времени появления отдаленных метастазов у больных с гормоночувствительным РМЖ

кованы еще 5 лет назад. Это двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование, в которое были включены 9366 пациенток в постменопаузе с локальным РМЖ. Больные были рандомизированы на 3 группы: первая получала анастрозол 1 мг/сут вместе с плацебо; вторая – тамоксифен 20 мг/сут и плацебо; третья – анастрозол 1 мг/сут + тамоксифен 20 мг/сут. Рандомизация осуществлялась и в период продолжения лучевой терапии.

Главной целью исследования была оценка эффективности анастрозола по сравнению с тамоксифеном у женщин в постменопаузе с локальным РМЖ, а также безопасности и переносимости лечения в группах сравнения [18].

В настоящее время мы можем проанализировать результат 10-летнего исследования. Цель работы оставалась прежней – оценка эффективности анастрозола и тамоксифена и безопасности ингибиторов ароматазы третьего поколения в адъювантной эндокринотерапии женщин в постменопаузе с РМЖ. Полученные данные были представлены на 12-й международной конференции, посвященной проблемам диагностики и лечения РМЖ в Милане 2010 году [19].

Предыдущий анализ исследования АТАС показал увеличение общей и безрецидивной выживаемости в группе больных, получавших анастрозол, по сравнению с выживаемостью пациенток в группах лечения тамоксифеном и комбинацией препаратов после 5 лет лечения. Далее проводилось сравнение в 2 группах: анастрозол 1 мг/сут и тамоксифен 20 мг/сут. Исключение третьей группы больных было связано с тем, что не было выявлено преимуществ лечения комбинацией анастрозола и тамоксифена по сравнению с лечением только тамоксифеном.

На рис. 1 представлены критерии оценки эффективности в группе пациентов с гормоночувствительным РМЖ. Как видно из представленного рисунка, в группе больных, получавших анастрозол, были получены достоверно лучшие



результаты общей и безрецидивной выживаемости, снижение риска рака контралатеральной молочной железы, времени до возникновения отдаленных метастазов.

Риск возникновения РМЖ в контралатеральной молочной железе на 38% был ниже в группе больных, получавших анастрозол, в сравнении с группой лечения тамоксифеном (RR (относительный риск) = 0,62 (95% ДИ = 0,45–0,85),  $p = 0,003$ ) (рис. 1). Абсолютная разница в сравниваемых группах составила 0,8% на 5-летнем интервале и 1,7% на 10-летнем. Летальность: 1149 женщин умерли в общей популяции пациенток с гормонозависимым РМЖ, из них 563 (21,5%) в группе, получавшей анастрозол, и 586 (22,6%) в группе лечения тамоксифеном. Общая выживаемость в обеих группах лечения была аналогичной (RR = 0,95 (95% ДИ = 0,84–1,06),  $p = 0,35$ ) (рис. 1).

Последующие данные выживаемости без признаков заболевания (рис. 2) в исследуемых группах подтверждают преимущество в эффективности анастрозола над тамоксифеном. Так, если в 5-летнем промежутке абсолютное преимущество составляло 2,6%, то после завершения 10-летнего лечения этот показатель достиг 3,5% (RR = 0,86, (95% ДИ = 0,78–0,95),  $p = 0,003$ ). Эти цифры лишь подтверждают ранее полученные результаты.

Абсолютная разница в безрецидивной выживаемости между группами анастрозола и тамоксифена у рецепторопозитивных пациенток увеличилась с течением времени. Если на 5-летнем интервале эта разница составляла 2,7%, то к 10 годам лечения она увеличилась до 4,3%. Таким образом, более высокая эффективность анастрозола по сравнению с тамоксифеном была статистически значимой даже после завершения лечения (RR = 0,79 (95% ДИ = 0,70–0,89),  $p = 0,0002$ ) (рис. 3).

Кроме того, в группе больных с гормоночувствительным РМЖ, принимавших анастрозол, сроки до появления отдаленных метастазов были меньше по сравнению с группой лечения тамоксифеном (RR =

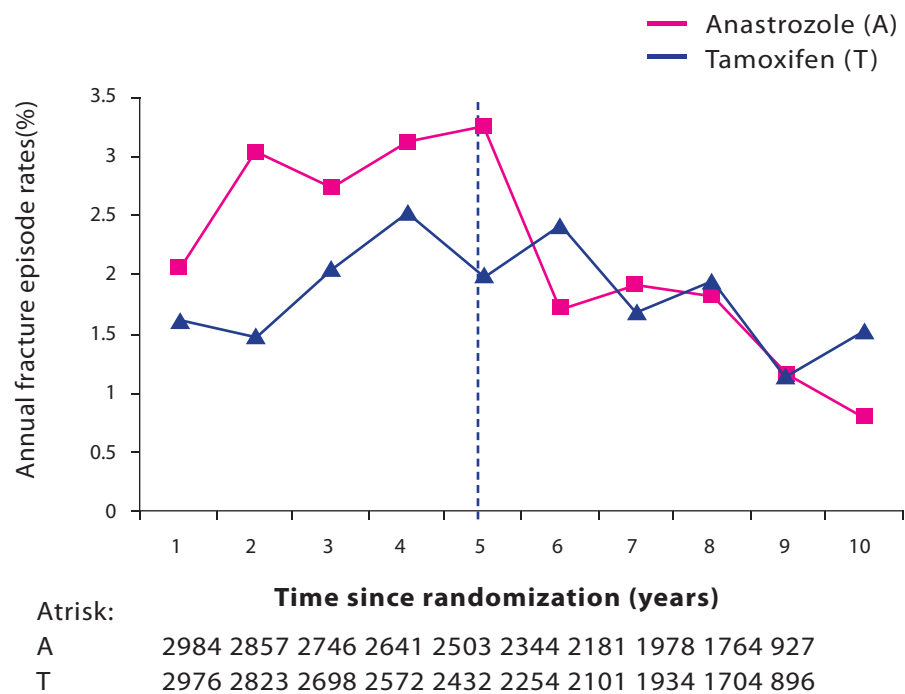


Рис. 5. Оценка безопасности применения препаратов после завершения лечения

0,85 (95% ДИ = 0,73–0,98),  $p = 0,02$ ) (рис. 4).

Оценка летальности показала, что в обеих группах общее количество погибших больных было сопоставимо – 725 (23,5%) в группе анастрозола и 745 (24,1%) в группе тамоксифена. Однако следует отметить, что у пациенток, принимавших анастрозол, смертность после прогрессирования заболевания была несколько ниже (11,2%) в сравнении с больными, получавшими тамоксифен (12,9%) (RR = 0,87 (95% ДИ = 0,74–1,02),  $p = 0,09$ ). Сравнение показателей смертности от другой патологии, злокачественных новообразований других органов или смертности, не связанной с прогрессированием, не выявило существенной разницы в исследуемых группах.

Отмеченный ранее в публикациях повышенный риск переломов в период применения анастрозола в сравнении с лечением тамоксифеном нивелируется к периоду прекращения терапии, и в 8–9-летнем промежутке происходит выравнивание показателей в обеих группах (RR = 0,98 (95% ДИ = 0,81–1,32),  $p = 0,5$ ) (рис. 5).

Оценка безопасности применения препаратов после завершения лечения показала, что серьезные побочные явления в обеих группах лечения были сопоставимы (рис. 5). Никаких новых нежелательных явлений не было выявлено (табл. 1).

Таким образом, проведенный статистический анализ исследования АТАС, проводимого в течение 10 лет показал, что анастрозол имеет ряд преимуществ по сравнению с тамоксифеном при эндокринотерапии гормоночувствительного РМЖ. К ним относятся: увеличение времени до появления отдаленных метастазов, увеличение безрецидивной выживаемости, а также выживаемости без признаков заболевания, существенное снижение риска контралатерального РМЖ. Не выявлено статистической разницы в общей выживаемости больных в обеих группах. Снижение риска переломов отмечено после завершения терапии анастрозолом. Анализ еще раз подтвердил преимущество в эффективности применения анастрозола в адъювантном режиме у пациенток гормонозависимым РМЖ в течение 5 лет лечения. ☺



# HER2-позитивный рак молочной железы: выбор режима адъювантной терапии с учетом проблемы кардиотоксичности

Д.м.н. Е.В. АРТАМОНОВА, к.м.н. И.А. КОРОЛЕВА

*Метастазы являются основной причиной смерти больных раком молочной железы (РМЖ), а применение адъювантного системного лечения (химио- и/или гормонотерапии) после радикального оперативного вмешательства достоверно снижает риск рецидива и смерти от прогрессирования. Метаанализ EBCTCG подтвердил эффективность различных режимов адъювантной химиотерапии (ХТ) в отношении уменьшения риска рецидива и смерти больных операбельным РМЖ: доказано снижение 10-летнего риска смерти при использовании режима CMF по сравнению с контролем на 4,3% ( $p < 0.00001$ ); антрациклинов по сравнению с CMF – на 4,3% ( $p < 0.00003$ ) и таксанов по сравнению с антрациклинами – на 5,1% ( $p < 0.00001$ ) [1, 2].*

Трастузумаб – гуманизированные моноклональные антитела (МКА) к экстрацеллюлярному домену HER2/neu – стал признанным стандартом терапии HER2-позитивного РМЖ, а адъювантная терапия с включением трастузумаба является неотъемлемой составной частью лечения «ранней» (операбельной) HER2+ формы заболевания. 5 исследований (HERA, NSABP B-31, NCCTG-N9831, BCIRG 006, Fin HER) продемонстрировали достоверное увеличение показателей выживаемости при адъювантном использовании трастузумаба [3, 4, 5]. Кроме того, мета-анализ подтвердил достоверное снижение показателей смертности, частоты местных рецидивов и отдаленных метастазов в группе пациенток, получавших трастузумаб, в сравнении с теми, кому проводилась одна

химиотерапия [6]. Так как больные ранним РМЖ потенциально могут быть излечены, на первый план, кроме эффективности терапии, выходит проблема долгосрочной безопасности использованных препаратов и их комбинаций. С этой точки зрения особое внимание необходимо уделять возможной кардиотоксичности – одному из известных побочных эффектов трастузумаба. Особенно важной эта проблема становится при решении вопроса о применении антрациклинов.

С одной стороны, HER2-позитивные опухоли являются высокочувствительными к этим препаратам. Показано, что топоизомераза IIa – ключевой фермент для репликации ДНК – является молекулярной мишенью для ингибиторов топоизомеразы II, к которым относятся и антрациклины. Ген топоизомеразы II расположен на 17

хромосоме q12-q21 вслед за геном HER2/neu, и ассоциация между топо-II и амплификацией HER2/neu, а также связанный с этим выигрыш от терапии антрациклинами убедительно и неоднократно продемонстрированы [7, 8, 9, 10, 11]. С другой стороны, антрациклины могут вызывать острую и/или позднюю кардиотоксичность, которая получила название адриамициновой кардиотоксичности (АКТ), а при одновременном их применении с трастузумабом, который также характеризуется неблагоприятным воздействием на миокард, процент нежелательных явлений со стороны сердца возрастает значительно.

Острая адриамициновая токсичность проявляется неспецифическими изменениями ЭКГ и различными симптомами, а доклинические ее проявления могут быть диагностированы при гистологическом, биохимическом и ультразвуковом исследованиях. Поздняя кардиотоксичность кумулятивна, дозозависима и выражается левожелудочковой систолической дисфункцией. Кардиомиопатия проявляется существенным снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), симптомами застойной сердечной недостаточности (ЗСН), а также бессимптомным снижением ФВЛЖ  $\geq 10\%$  в пределах нормальных значений или до уровня менее 55% [12].

В основе токсического действия антрациклинов на миокард лежит прямое повреждение миоцита и лизис миофибрилл [13, 14]. Исследования in vitro показали, что док-



сорубицин способен связываться с сократительными белками миоцитов, что снижает сократимость миокарда [15]. Основным механизмом развития кардиотоксичности считают повреждение антрациклинами митохондрий, приводящее к нарушению энергетических обменов в клетке [16, 17]. Это вызывает одновременное разрушение эндотелиальных клеток и апоптоз кардиомиоцитов [18]. Кардиальные эффекты могут развиваться непосредственно после введения антрациклинового антибиотика, а могут проявляться через месяцы и годы после лечения [19]. При этом компенсированный характер сердечных нарушений может сохраняться годами, пока повышенная нагрузка (острые вирусные инфекции, кардиоваскулярные стрессовые факторы, такие как изменения веса, беременность, операции) не приведет к нарушению хрупкого равновесия [20, 21]. Пациенты, прошедшие лучевую терапию на область средостения (или левую половину грудной клетки после сохраненных операций по поводу левостороннего РМЖ), и больные с факторами риска сердечных заболеваний даже при низких кумулятивных дозах антрациклинов уже относятся к группе повышенного риска развития кардиальных поражений.

Кардиотоксичность является также основным побочным эффектом трастузумаба, однако она принципиально отличается от антрациклиновой не только механизмом развития, но и обратимым характером, а также отсутствием ультраструктурных изменений в кардиомиоцитах [22]. Показано, что нормальное функционирование рецепторов ErbB2 является необходимым условием нормального функционирования кардиомиоцитов, что объясняется существованием паракринного неурегули-HER2-опосредованного сигнального пути. Оказалось, что повышенная нагрузка на миокард вызывает повышение выработки эндотелиальными клетками неурегулина – пептидного лиганда HER3 и HER4, экспрессируемых тканью сердца. В норме неурегулин, связываясь с HER4, приводит к образованию гетеродимера

HER2-HER4, что индуцирует кардиопротекторную систему, включая антиапоптотические и прогипертрофические (в отношении кардиомиоцитов) механизмы. Блокада экстрацеллюлярного домена HER2 (ErbB2) моноклональными антителами, то есть трастузумабом, мешает реализации описанного выше механизма защиты, и это приводит к апоптозу кардиомиоцитов за счет активации митохондриальных сигнальных путей. Кроме самостоятельного эффекта подавление активности рецепторов HER2 (ErbB2) усиливает кардиотоксический эффект доксорубина, возможно, за счет замедления темпов восстановления миокарда после его доксорубинового поражения.

Одновременное применение доксорубина и трастузумаба характеризовалось высокой эффективностью, однако приводило к развитию неприемлемой кардиотоксичности (частота дисфункции левого желудочка достигла 27%), поэтому важным направлением исследований по адъювантной терапии стал поиск альтернативных оптимальных режимов лечения HER2-позитивного РМЖ. В общем виде вариантами выбора являются:

- последовательная стратегия (проведение антрациклинсодержащей химиотерапии, а затем трастузумаб в течение года);
- изначальная конкурентная стратегия (трастузумаб начинается одновременно с безантрациклиновым режимом химиотерапии и продолжается до 1 года);
- последовательная химиотерапия: в начале – антрациклинсодержащий этап, затем – безантрациклиновый (как правило, таксаны) с одновременным назначением трастузумаба и продолжением его до 1 года.

В исследовании NSABP B-31 для адъювантной химиотерапии при HER2+ РМЖ на первом этапе назначался режим AC (4 курса доксорубин + циклофосфамид), а затем 4 курса паклитаксела в сочетании с трастузумабом (n=850) или без него (n=814). Применение трастузумаба обеспечило достоверное улучшение показателей выживаемости, частота раз-

вития кардиотоксичности в этой группе составила 4,1% против 0,8% у больных, не получавших трастузумаб. Препарат был отменен в процессе терапии у 28% пациентов, причем в 14% случаев из-за бессимптомного снижения ФВЛЖ. Показано, что при снижении ФВЛЖ на момент окончания терапии доксорубином сердечная недостаточность на фоне лечения трастузумабом развивалась с большей частотой [12].

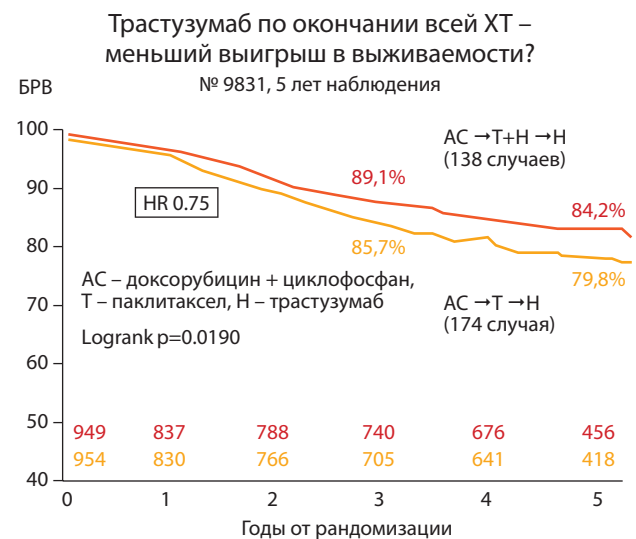


Рис. 1. Исследование № 9831, группы с трастузумабом – БРВ

Так как кардиотоксичность трастузумаба в монотерапии была невысокой, одной из изученных стратегий стало применение трастузумаба последовательно, то есть после окончания всей адъювантной химиотерапии (исследование HERA). В этой программе больные с HER2+ РМЖ после окончания адъювантной химиотерапии были рандомизированы на 3 группы: наблюдение (n=1694), трастузумаб в течение 1 года (n=1694) и трастузумаб в течение двух лет (n=1694). К трем годам наблюдения абсолютный выигрыш в безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе трастузумаба составил 6,3% (HR 0,64; p<0,0001), кроме того, отмечено достоверное улучшение общей выживаемости (ОВ, абсолютный выигрыш 2,7%; HR 0,66; p<0,0115). При этом частота развития хронической сердечной

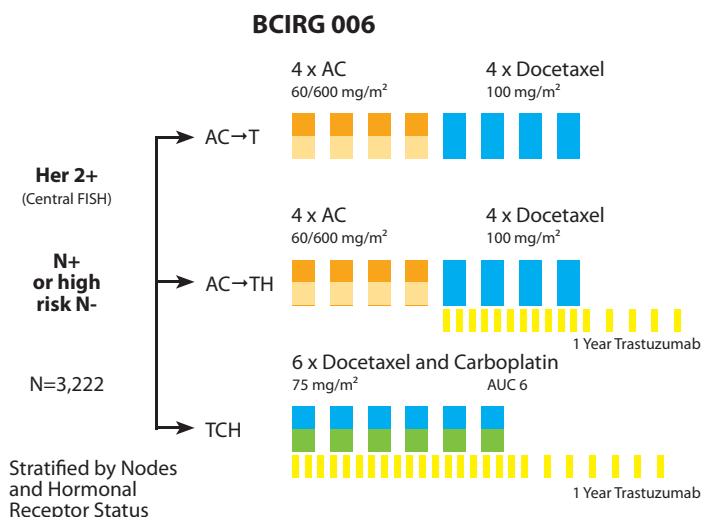


Рис. 2. Дизайн исследования BCIRG 006

недостаточности 3-4 степени была минимальной и составила 0,6%, а значительное снижение ФВЛЖ было отмечено у 7,8% больных, получавших трастузумаб [23]. Показано, что кардиотоксичность трастузумаба носит обратимый характер, и наиболее вероятно ее развитие у пожилых пациенток и при пограничном перед началом трастузумаба значении ФВЛЖ. В результате проведенного исследования был сделан вывод о том, что дисфункция левого желудочка может быть значительно менее выраженной, если трастузумаб применяется отдельно (по окончании всей х/т), причем сопоставимый с другими рандомизированными исследованиями выигрыш в показателях выживаемости свидетельствовал о том, что эффективность адъювантной терапии в результате последовательного использования препаратов не снижается.

С другой стороны, если в исследовании NSABP B-31 больные получали трастузумаб только одновременно с паклитакселом, то в исследовании HERA, наоборот, только последовательно, после окончания всей ХТ. Таким образом, в обеих программах не было прямого сравнения конкурентного и последовательного применения трастузумаба, и такой дизайн не позволил однозначно рекомендовать назначение трастузумаба после

окончания всей химиотерапии. Это послужило поводом для проведения исследований по прямому сравнению различных режимов применения препарата.

В исследовании N9831 [24, 25] сравнили 3 режима адъювантной химиотерапии HER2+ РМЖ:

- 4 цикла АС, затем еженедельно паклитаксел в течение 12 нед;
- 4 цикла АС, затем еженедельно паклитаксел в течение 12 нед., затем трастузумаб в течение 52 недель (1 год) – последовательная стратегия;
- 4 цикла АС, затем еженедельно паклитаксел в течение 12 нед. + трастузумаб конкурентно (то есть одновременно с паклитакселом – 12 нед.), затем продолжали один трастузумаб еще 40 нед. (суммарно препарат применяли также в течение 1 года).

Частота кардиотоксичности составила соответственно 0,3%; 2,8% и 3,3%, то есть была почти одинаковой при последовательном и конкурентном с безантрациклиновой химиотерапией использовании препарата, а вот эффективность лечения различалась. Отмечено увеличение безрецидивной выживаемости в конкурентной группе (АС→Т+Н→Н) по сравнению с последовательной (АС→Т→Н): 5-летняя БРВ составила 84,2% и 79,8% соответственно; HR=0,75; p=0,0190 (рисунок 1). Несмотря на то, что различия в общей

Средняя фракция выброса левого желудочка – третий запланированный анализ

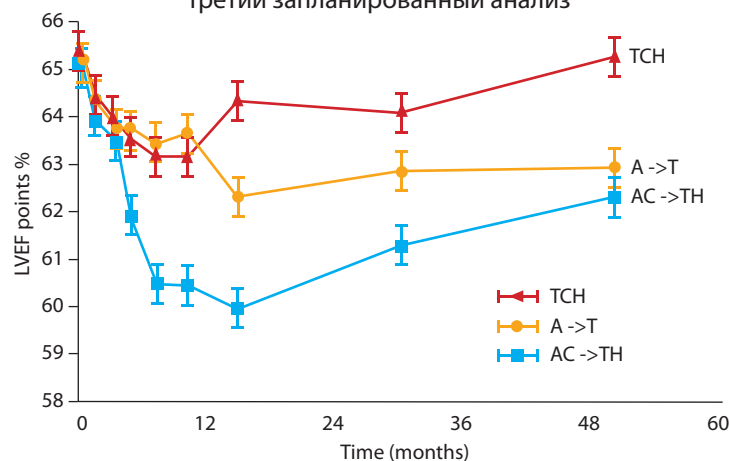


Рис. 3. BCIRG 006: динамика ФВЛЖ

выживаемости были незначительными (HR 0,79; p=0,135), полученные данные позволяют сделать вывод о некотором преимуществе конкурентной стратегии.

Следующим направлением поиска оптимальной интеграции трастузумаба в адъювантную терапию РМЖ стало изучение полностью безантрациклиновых режимов лечения. Основанием для такого подхода стало сравнение частоты неприемлемой кардиотоксичности при метастатическом и раннем РМЖ. Оказалось, что при проведении адъювантной терапии процент больных, вынужденных прекратить терапию трастузумабом, был выше, чем при лечении метастатической формы заболевания (HR 2,714; 95% ДИ 0,828–8,895). Дальнейший анализ показал, что в адъювантных режимах трастузумаб начинали сразу после окончания антрациклинового этапа, тогда как больные с метастазами, как правило, получали антрациклины ранее, за несколько месяцев или даже лет до трастузумаба. Изучение динамики ФВЛЖ в адъювантных режимах позволило установить, что основное падение этого показателя происходит во время проведения антрациклинсоудержающей ХТ, и немедленное начало трастузумаба лишь ухудшает ситуацию [26].

В исследовании BCIRG 006 (TAX302) [27] было включено 3222



пациентки с HER2+ статусом, метастазами в лимфоузлах (N+) или без метастазов (N0), но с присутствием одного из факторов риска (опухоль более 2 см, отрицательные гормональные рецепторы, возраст моложе 35 лет, степень злокачественности 2 или 3). Больные были рандомизированы на 3 группы: первая получила 4 курса AC (60/600мг/м<sup>2</sup>), затем 4 курса доцетаксела по 100 мг/м<sup>2</sup> (AC→T), вторая 4AC→4доцетаксела и одновременно с доцетакселом начинали трастузумаб, который продолжали в течение 1 года (AC→ТН), третья получила 6 курсов по схеме доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup>+карбоплатин AUC6+трастузумаб в течение 1 года (ТСН), рис. 2.

Достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости между двумя трастузумаб-содержащими режимами (AC→ТН и ТСН) не выявлено, оба они имели достоверные преимущества по сравнению с группой без трастузумаба (AC→T) при HER2+ РМЖ.

Однако более детальный анализ показал, что в группе с предшествующим назначением антрациклинов (AC→ТН) показатели 5-летней БРВ и ОВ были несколько выше (84% и 92%), чем при использовании безантрациклинового режима ТСН (81% и 91%, p>0,05). Анализ результатов лечения в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов продемонстрировал аналогичную тенденцию. В антрациклиновой группе (AC→ТН) 5-летняя БРВ была несколько выше, чем в безантрациклиновой (ТСН) как при анализе всей популяции, так и при разделении по подгруппам в зависимости от поражения лимфоузлов (таблица 1): абсолютные различия в БРВ в пользу антрациклинсодержащей терапии составляли 2% при N+ и 3% при No (p<0,05). При этом дополнительное выделение пациенток с поражением 4 и более лимфоузлов (наиболее прогностически неблагоприятная группа) показало, что эти различия практически нивелировались: 5-летняя БРВ составила 73% для режима AC→ТН и 72% для режима ТСН. При этом дис-

функция левого желудочка 3/4 степени регистрировалась достоверно реже в группе ТСН по сравнению с AC→ТН (p<0,001).

Анализ динамики ФВЛЖ показал, что в безантрациклиновой группе его снижение было кратковременным и обратимым, а в плане долгосрочной безопасности проведение безантрациклиновой адъювантной ХТ с включением трастузумаба даже меньше снижало ФВЛЖ, чем антрациклиновая ХТ без трастузумаба (рис. 4). Авторы исследования делают вывод о том, что несколько больший процент возврата заболевания при проведении безантрациклиновой адъювантной ХТ с трастузумабом компенсируется меньшей кардиотоксичностью и длительной безопасностью в отношении костного мозга [28].

Кроме того, меньшее число курсов в группе ТСН может считаться определенным преимуществом, так как при более короткой продолжительности химиотерапии по сравнению с AC→ТН режим ТСН демонстрирует не меньшую эффективность. Таким образом, больные с HER2-позитивным раком молочной железы могут обоснованно получать безантрациклиновый режим адъювантной ХТ на основе трастузумаба и доцетаксела.

И, наконец, не менее, а может быть и более важным фактором безопасности терапии трастузумабом является учет всех возможных факторов и своевременное мониторингирование возможной кардиальной токсичности. Необходима четкая исходная оценка факторов риска, к которым относится [12]:

- исходный уровень ФВЛЖ менее 55%,
- снижение ФВЛЖ менее 55% после терапии антрациклинами,
- возраст старше 50 лет,
- артериальная гипертензия.

При наличии фактов риска целесообразно назначать трастузумаб после окончания химиотерапии или применять безантрациклиновые режимы. Нельзя забывать о том, что первоначальное измерение ФВЛЖ выполняется еще на этапе планирования адъювантной терапии. Кроме того, нужно четко соблюдать алго-

ритм динамического наблюдения за больной (оценивать ФВЛЖ необходимо исходно, после окончания антрациклинсодержащей ХТ – перед началом трастузумаба, а также в процессе терапии трастузумабом – каждые 3 мес.; лечение прекращать при появлении клинических проявлений ЗСН, относительном снижении ФВЛЖ на 15% и более или абсолютном уровне ниже 50%). При развитии сердечной недостаточности на фоне приема трастузумаба возможна его отмена с последующим возобновлением после успешной терапии. Стандартная терапия ЗСН (ингибиторы АПФ, β-блокаторы) способствует устранению кардиотоксического эффекта препарата и обеспечивает необходимую поддержку работы сердца при возобновлении лечения. При повторном возникновении сердечной дисфункции трастузумаб следует отменить [29].

В заключение необходимо сказать, что достигнутый за последние несколько лет прогресс в онкологии привел к необходимости индивидуализации лечения с одновременной интеграцией таргетных препаратов в рутинную практику. Проведенные исследования позволили разработать несколько различных стратегий адъювантного применения трастузумаба, а адекватный мониторинг сердечной деятельности делает такое лечение безопасным не только в краткосрочной, но и в долгосрочной перспективе. ☺

Литература  
← с. 66

Таблица 1. BCIRG 006: БРВ по подгруппам и частота кардиальных осложнений

		AC→T	AC→ТН	ТСН
Число случаев БРВ 5 лет, %	Вся группа	257	185	214
		75%	84%	81%
			<0,001	0,04
Число случаев БРВ 5 лет, %	No	46	23	32
		85%	93%	90%
			0,003	0,057
Число случаев БРВ 5 лет, %	N+	211	162	182
		71%	80%	78%
			0,0003	0,013
Кардиальные осложнения	Смерть р vs AC→T	0	0	0
		7	21 (2%)	4 (0,4%)
		(0,66%)	0,0121	0,03852
р AC→ТН vs ТСН				<0,001



*Заслуженный деятель науки Российской Федерации, лауреат  
Государственной премии Российской Федерации  
за 2001 год, доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая отделением химиотерапии Российский  
онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН,  
Вера Андреевна ГОРБУНОВА*





# Вера Горбунова: «Завтра начинается сегодня»

*Об истории и сегодняшнем дне отделения химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, о путях развития онкологии и судьбах людей, с нею связанных, нашему корреспонденту Наталии Токаревой рассказала его руководитель – профессор, д. м. н., заслуженный деятель науки Российской Федерации, лауреат Государственной премии, научный редактор данного раздела Вера Андреевна Горбунова.*

## Вчера

– Первое в России отделение химиотерапии недавно отметило свой юбилей: 50 лет – это уже история. Вера Андреевна, Вы, как никто другой знаете эту историю. Расскажите, пожалуйста, о вашем отделении.

– Прежде всего, мне хотелось бы подчеркнуть роль Н.Н. Блохина – основателя и первого директора Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (теперь РОНЦ имени Н.Н. Блохина) и инициатора создания в нем отделения химиотерапии. В те годы только зарождавшийся раздел совсем неоднозначно воспринимался большинством онкологов-клиницистов, и если бы не научный авторитет Николая Николаевича, его убежденность в перспективности этого направления, кто знает, насколько лет задержалось бы развитие лекарственного лечения в отечественной онкологии. С 1950-х годов наш институт стал ведущим научным учреждением страны, разрабатывающим проблемы противоопухолевой химиотерапии, и этим мы обязаны академику Н.Н. Блохину. Заметьте, какое научное предвидение! Ведь прошло не так много

лет с момента публикации данных о противоопухолевом эффекте первого препарата группы хлорэтиламинов (1946 г.), а химиотерапия опухолей стала общепризнанным компонентом современной системы лечения онкологических больных.

В истории нашего отделения есть еще один ученый, основоположник исследований по химиотерапии злокачественных опухолей, без которого трудно представить современную российскую онкологию – академик Л.Ф. Ларионов. Я была знакома с этим замечательным исследователем и педагогом. Он очень серьезно относился к нам, тогда еще студентам, занимавшимся в его лаборатории (после 4 курса я выбрала для себя онкологию и пошла в ОНЦ, в студенческий кружок, которым, будучи аспирантом, руководил М.Р. Личиницер). Большой ученый беседовал с нами, обсуждал различные научные проблемы. Наверное, это общение во многом определило мой выбор – я пришла сначала в экспериментальную химиотерапию, а потом в клиническую.

Заместителем у Л.Ф. Ларионова в экспериментальной химиотерапии был выдающийся клиницист-

хирург В.И. Астрахан. Думаю, уже тогда дальновидный Блохин готовил основателя клинической химиотерапии. И вскоре Владимир Иванович действительно стал первым заведующим первого в нашей стране отделения клинической химиотерапии. Будучи прекрасным клиницистом, Астрахан, получивший определенный опыт в экспериментальной химиотерапии, великолепно представлял себе значение основополагающих моментов развития клинической химиотерапии – методику клинических испытаний, разработку новых лекарственных препаратов, создание лекарственных комбинаций. И этим трем аспектам он уделял колоссальное внимание. Мне также довелось работать и общаться с Владимиром Ивановичем, хотя он уже и не был заведующим отделением. Я храню как дорогую память книгу, которую он мне подарил с надписью «Так держать!» (после первого моего доклада).

А на работу меня принимала Наталья Иннокентьевна Переводчикова, чьей ученицей и почитательницей я являюсь, 20 лет продолжавшая традиции, успешно развитые В.И. Астраханом. Это было начало 1970-х годов, когда Н.Н. Блохин сделал еще один весьма значительный шаг для определения позиций отечественной химиотерапии.

– **Вы имеете в виду советско-американское сотрудничество в области медицины?**

– Да. Именно благодаря участию Н.Н. Блохина развивалось сотрудничество с ведущими научно-исследовательскими учреждениями, занимающимися созданием новых противоопухолевых препаратов. Этому способствовали личные качества на-



шего директора – его авторитет (в том числе международный), высокий научный потенциал (президент Академии медицинских наук СССР) и личное обаяние. Интеллигентный и высокообразованный, умеющий видеть перспективы, он всемерно развивал международное научное сотрудничество. Развитию связей наших химиотерапевтов с зарубежными коллегами помогала и его работа в Международном Противораковом союзе (Unio Internationalis Contra Cancrum, UICC), президентом которого он был (1962–1966 гг.).

Начиная с 1973 г. в рамках этого международного сотрудничества вместе с американскими специалистами мы изучали новые цитостатики, совершенствовали методики предклинических и клинических испытаний, проводили клинические исследования по единым протоколам, что позволяло значительно повысить качество наших работ. После нескольких встреч директоров нашего института и Национального института рака в США (Ч. Зуброд) под их редакцией были выпущены две советско-американские монографии, посвященные лекарственной терапии злокачественных опухолей и системе создания противоопухолевых препаратов.

И мне довелось участвовать в этой работе – разработке и изучении платиновых производных (карбоплатин). Наше отделение под руководством Натальи Иннокентьевны занималось первой-второй фазой изучения новых препаратов (кроме нас, разрешение Минздрава на это было только у отделения химиотерапии в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в Ленинграде). По определенной методике мы занимались разработкой переноса дозы ЛС, отработанной в экспериментальной химиотерапии на животных, в клинику.

Собственно, именно с тех пор серьезнейшее внимание наше отделение уделяет отечественным препаратам. К сожалению, сегодня передовые рубежи онкологии завоеваны зарубежными ле-

карственными средствами, но мы не теряем надежды поработать с успешными разработками российских фармакологов – будь то новый цитостатик, или иммуномодулятор, либо какой-то новый препарат с биологическим действием.

**– Как Вы думаете, сколько времени понадобится нашему государству для того, чтобы удовлетворить потребности современной онкологии отечественными лекарственными средствами (по качеству и объему), учитывая политическую волю и правительственные решения и программы?**

– Очень непростой вопрос. К тому же, нужно правильно понимать ситуацию. Безусловно, отечественная фармпромышленность всегда должна развиваться, и этому нужно уделять колоссальное внимание. Но это вовсе не значит, что мы обязаны переводить наших пациентов только на отечественные препараты. В мире созданы, исследованы и широко используются эффективные, высококачественные средства, разработанные многими ведущими зарубежными фармацевтическими компаниями для лечения тех или иных злокачественных опухолей. И они необходимы на нашем рынке, а у пациентов должна быть возможность получать полагающееся им лечение, лучшее на сегодняшний день для их болезни.

Повторяю, это обязательно должно быть, иначе они просто не дождутся расцвета отечественной фарминдустрии, времени, когда начнется производство аналогичных российских препаратов. Думаю, наше министерство это понимает, пока мы все-таки можем предоставлять нашим больным лечение, соответствующее общепринятым мировым стандартам.

**– Вы возглавили отделение после Натальи Иннокентьевны Переводчиковой, не так ли? Почему вы выбрали химиотерапию?**

– Да, в 1989 г. Знаете, когда-то я приехала к приятельнице, посмо-

треть на появившихся у ее кокерспаниеля щенков, мне очень понравился самый крупный и симпатичный щенок... а все это время с меня не сводил глаз другой – мелкий замухрышка. И я не могла уйти без него. Нечто подобное у меня произошло и с химиотерапией. Это она меня выбрала, увлекла... И я ни разу не пожалела об этом выборе.

**Сегодня**

**– Вера Андреевна, в одном из интервью Вы сказали, что «отделение химиотерапии имеет свои традиции и четко обозначенную миссию». Хотелось бы услышать более подробно о них, и в первую очередь о миссии современной онкологии и роли химиотерапии.**

– Современная онкология без химиотерапии не существует. Просто невозможна. Это, если хотите, абсолютная истина. При любом виде операбельного рака, будь то рак молочной железы, рак легкого или рак толстой кишки, все равно на определенном этапе речь пойдет о лекарственном лечении: о неoadъювантной химиотерапии либо об адъювантной, дополнительной, чтобы избежать рецидива заболевания после радикального лечения.

Но говоря о традициях, надо иметь в виду не столько методы, сколько общие медицинские подходы. Когда наши доктора бывают за рубежом, мы четко видим разницу между подходом в США, в Европе и у нас, в России... Работая за рубежом, я не раз сталкивалась со следующей ситуацией: осматриваю больного, а местные коллеги недоумевают: «Вы, наверное, из Чехии или из России?». Понимаете, они не смотрят больного!

Российская медицина имеет свои очень глубокие корни, и эти традиции, на мой взгляд, надо обязательно сохранять, особенно в условиях сегодняшнего, можно сказать, взрывного прогресса в онкологии. В нашей области происходит настоящий бум – теоретические, даже академические направления, которые развива-



лись несколько десятков лет, сейчас массово выходят в клинику. Я имею в виду мощнейшее развитие биологического направления, масса новых препаратов, так называемых таргетных (от слова target – мишень), строго направленных на определенные мишени опухолевого роста...

В таких условиях легко растеряться, и поэтому так важно сохранить правильное, гипократовское понимание роли врача. Наша, российская медицина базируется на всестороннем подходе к больному: мы лечим не болезнь, а больного человека. Занимаясь наукой, исследованиями, в первую очередь надо быть хорошим врачом, представлять себе, что ты для пациента все: и врач, и друг, и духовник, и помощник. Врач должен учитывать психологические нюансы личности больного человека (не здорового!), у которого могут быть какие-то отклонения, связанные с болезнью, проблемы в общении. Врач обязан все это иметь в виду, понимать, обходить, работая с больным (несмотря на то, что остается так мало времени после оформления огромного количества различных протоколов, бумаг, историй...). Самое главное, чтобы больной это чувствовал, тогда он будет тебе доверять и лучше себя чувствовать. Это чрезвычайно важно, и мы стараемся наших молодых докторов вести в этом направлении.

**– Если речь зашла о молодых специалистах, не могу ни спросить: идут ли они в онкологию? Какое значение в вашем отделении уделяется вопросам их подготовки? И каким, на Ваш взгляд, должен быть современный онколог, специалист XXI века?**

– У нас много молодежи. К нам все время приходят молодые врачи, медсестры. И знаете, что самое интересное – даже если на первый взгляд кто-то вызывает сомнения, проходит какое-то время, и новый человек становится настоящим членом команды – внимательным к пациентам, ответственным, таким, каким мы хотим



видеть доктора в нашем отделении. Химиотерапия – это особая область онкологии, тяжелая. Хорошо работать здесь могут только энтузиасты своего дела, потому что наши пациенты, к сожалению, в большинстве своем тяжело больные люди. Работать в такой обстановке, сохранять тонус больных, их оптимизм, перспективный взгляд в будущее (без которых невозможно улучшение состояния пациента) могут (и должны) люди с определенными душевными качествами, которые сами это ощущают, понимают... И искренне радуются достигнутым успехам в лечении больного.

**– Вы уже сказали, что благодаря новым теоретическим знаниям в последние годы наблюдается бурное развитие клинической он-**

**кологии. Что сказывается больше: прогресс молекулярной биологии (новые сведения по онкогеномике, морфологии опухоли и пр.) или в фармацевтической химии? Или это связано?**

– Несомненно, связано. Да, современная фундаментальная наука дала медицине очень много новых подходов. Если вспомнить нашу историю, то в 1946 г. был зарегистрирован первый противоопухолевый препарат цитотоксического действия. Онкологи знают, что эти препараты вызывают некроз быстро делящихся клеток, в первую очередь раковых. Но в организме быстро делятся и клетки кроветворной системы, желудочно-кишечного тракта, клетки волосяных фолликул. И их точно также, как и клетки опухоли, подавляют ци-



тотоксикости. Нам постоянно приходится наблюдать токсичность этих противоопухолевых препаратов – угнетение показателей крови, выпадение волос, тошнота, рвота у пациентов. А вот таргетная химиотерапия не несет такой выраженной токсичности, так как эти препараты имеют абсолютно другой механизм действия. Они не сокращают опухоль в короткие сроки, а воздействуют постепенно. Они стабилизируют ее, не давая расти, развиваться. Человек может жить с ней – как с любой хронической болезнью. Он будет работать, вести активный образ жизни. Рак сегодня перестал быть приговором. Главное, чтобы человеку было подобрано правильное лечение. И примеров тому много.

К примеру, антиангиогенная терапия. В 1971 г. Джуди Фолкман опубликовал гипотезу ангиогенеза, заявив, что именно этот процесс имеет принципиальное значение в развитии злокачественных опухолей (развивается патологическая сеть сосудов, питающих опухоль и ее бурный рост). Позже ученые выяснили роль VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) – самого мощного и доминирующего медиатора ангиогенеза. Поскольку он представляет собой хорошую мишень для терапевтического вмешательства, найти химические молекулы, блокирующие его, было для фармакологов, как говорится, «делом техники». Были созданы антиангиогенные препараты, которые, воздействуя на факторы роста злокачественной опухоли и блокируя развитие кровеносных сосудов, питающих опухоль, способствуют прекращению ее роста, уменьшению количества и размеров метастазов.

Так появился в нашем арсенале бевацизумаб, или Авастин. Мы его применяем для лечения некоторых видов опухолей – неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого, рака толстой и прямой кишки, рака молочной железы. И сегодня продолжают

исследования этого препарата на предмет его использования при раке яичников (есть очень хорошие результаты).

Другое направление – это препараты, направленные на блокирование рецепторов эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2), к которым, относится Герцептин (трастузумаб), с успехом применяемый при лечении некоторых типов рака молочной железы. В клинике мы видим, что больные могут быть не только излечены на какой-то момент времени, но и благодаря постоянному продолжению таргетной терапии будут продолжать поддерживать ремиссию.

Что касается генетики. Это чрезвычайно интересное и продуктивное направление, которое, несомненно, в перспективе будет широко внедрено в клинику и в клиническую онкологию. У нас одна проблема – нет средств, а затраты на эти исследования – колоссальные, их не обеспечивают даже возможности грантов.

Взять хотя бы так называемую геномную пропись или профиль экспрессии генов при раке молочной железы. На основании генной характеристики опухоли врач может предположительно судить о прогнозе болезни, о ее дальнейшем течении и резистентности к химиотерапии. Более того, исследование опухолевых маркеров применяют для определения скрытого метастазирования и оценки метастатического потенциала опухоли, мониторинга эффективности химиотерапии, диагностики рецидива болезни.

Современные молекулярные и иммунологические методы сулят колоссальные возможности онкологам, и мы пытаемся развивать их со специалистами-генетиками из научных институтов, занимающихся фундаментальными исследованиями в области молекулярной биологии и генетики.

– В конце прошлого года, на конференции онкологов, про-

водимых Минздравсоцразвития, многие выступающие специалисты сетовали на то, что в списке жизненно важных лекарственных препаратов всего два таргетных препарата и настаивали на расширении списка. Что вы думаете по этому поводу?

– Безусловно, надо расширять. В отличие от стран Европы, где действуют более совершенные схемы лекарственного обеспечения пациентов, в России эта проблема стоит остро. И мы, насколько это возможно, стараемся менять ситуацию. Была создана комиссия под руководством главного онколога РФ, директора института имени Герцена В.И. Чисова, мы участвовали в ее работе. Будем надеяться, что ситуация улучшится.

## Завтра

– **Надо полагать, что столь бурное развитие фундаментальной теоретической науки самым непосредственным образом сказывается и на клинических исследованиях, проводимых в отделении химиотерапии? Расскажите, пожалуйста, об этом направлении вашей работы.**

– Одно направление – это институтские исследования, утверждаемые на нашем ученом совете. К примеру, совместно с радиологами мы проводим исследования по лекарственной и лучевой терапии рака легкого. Есть у нас подобные работы и с другими отделениями – с хирургическим по неoadъювантной и адъювантной химиотерапии рака желудка.

Ведем мы и собственные проекты – изучали отечественные препараты, такие как *Араноза*, *Дикарбамин*. Собственно, эти исследования продолжаются. Доказав эффективность Аранозы при лечении высокозлокачественного новообразования кожи меланомы (уже утверждена Минздравом и применяется), мы работаем по новому показанию – нейроэндокринным опухолям.

А еще есть совместные протоколы исследований с другими он-



кологических учреждениями и, конечно же, мы участвуем в международных клинических исследованиях – по раку легкого, желудка, яичников, молочной железы, печени. Я уже упоминала Герцептин, используемый при лечении HER2-позитивного рака молочной железы. Совсем недавно он разрешен к клиническому применению у пациентов с HER2-позитивным раком желудка. В рамках Конгресса онкологов мы проводили специальную конференцию, посвященную этому вопросу – улучшению результатов лечения рака желудка с помощью включения Герцептина в схему комбинированной химиотерапии.

У нас есть больной, который начал лечиться, когда ему был 71 год, у него был диагностирован *диссеминированный* рак желудка – огромная неоперабельная опухоль желудка с метастазами в печени. Сейчас ему уже 75 лет. Он в отличном состоянии: во время лечения полностью исчезла опухоль в желудке и на какое то время исчезли метастазы в печени. И это далеко не единственный случай.

– ?!

– Сегодня мы исследуем возможности таргетной терапии при многих локализациях, очень широко участвуем в международных протоколах. Кроме этого, мы серьезно занимаемся изучением возможности коррекции побочного действия различных химиотерапевтических схем лечения (кардиотоксичность, нейротоксичность, печеночная токсичность и пр.). Еще одно направление последнего времени – рак печени. У нас большое число пациентов с этой тяжелейшей патологией, к тому же отягощенной, как правило, гепатитами В или С. Поэтому приходится исследовать возможности совместного использования противовирусной и противоопухолевой терапии.

Современная онкология – чрезвычайно сложная специальность. Есть даже предложения в струк-

туре нашего центра создавать узко специальные группы, занимающиеся только одной конкретной проблемой, например, раком легкого или печени. По замыслу в каждую группу обязательно должен входить патоморфолог (для оценки состояния опухолей после лекарственного лечения), мощная служба рентгенодиагностики (также важно для оценки клинического эффекта). Должны быть диагностические, консультационные службы с привлечением эндокринологов, дерматологов, нейрохирургов.

Эту идею мы уже обсуждали с Сергеем Алексеевичем Тюлядиным (президент профессионального общества химиотерапевтов, заместитель директора, заведующий отделением клинической фармакологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, доктор медицинских наук, профессор). Даже в структуре отделения химиотерапии, на мой взгляд, целесообразно создавать такие бригады, специализирующиеся на лечении злокачественных опухолей, определенных локализаций.

**– Вера Андреевна, в последнее время создаются различные негосударственные организации по борьбе с раком. Ваше отношение к этому?**

– Мы и сами участвуем в этом процессе. Общественные, профессиональные организации создаются для улучшения состояния терапии определенных видов опухолей. Например, мы работаем в Восточно-Европейской группе по лечению сарком мягких тканей, в обществе по лечению нейроэндокринных опухолей. Сейчас зарегистрирована организация, которая занимается уже мультидисциплинарными онкологическими проблемами.

Надо отметить очень тревожное обстоятельство, являющееся еще одной причиной создания разнообразных медицинских обществ. Проблема в том, что в Москве или в Санкт-Петербурге пациенты могут получать онкологическую помощь на достаточ-

но высоком современном уровне. Но, к сожалению, во многих регионах России дело обстоит совершенно иначе. А ведь должно быть, к примеру, как в Соединенных штатах. Там, где бы вы ни жили – в одном штате, либо в другом, на севере или на юге – лечение вам предоставят абсолютно одинаковое и адекватное. В Хьюстоне, Детройте, Вашингтоне или Лос-Анджелесе – везде есть современные онкологические центры, где одинаково развиты наука, оснащение, диагностика, лечение, возможности для работы...

Я уже упоминала Общество по лечению нейроэндокринных опухолей, созданное в 2009 г. Благодаря ему открыто уже 18 лабораторий в разных уголках нашей страны (в Сибири, на Алтае, на юге России). Общество организует выступления специалистов (патоморфологов, химиотерапевтов, хирургов) перед врачами в регионах. Мы считаем: где бы ни работал онколог, он должен быть в курсе новых методов диагностики нейроэндокринных опухолей, рекомендуемых препаратов и т. д. Надо стремиться, чтобы везде лечили одинаково хорошо.

**– Вера Андреевна, скоро у вас важное мероприятие – конференция «Мультидисциплинарный подход в онкологии». Расскажите, пожалуйста, о нем.**

– Это будет научно-практическая конференция с международным участием, организованная тремя научными обществами врачей-онкологов. Она запланирована на 15–17 апреля 2011 г. и проходить будет в очень хорошем месте – в Центре международной торговли (в Москве).

Очевидно, что в лечении пациентов со злокачественными опухолями различных локализаций необходим мультидисциплинарный подход – спасти больного можно только объединенными усилиями хирургов, химиотерапевтов, радиологов, других специалистов. Отсюда и тематика конференции будет очень разнообразной. Замечу, что много выступлений плани-



руется посвятить новым таргетным препаратам.

В качестве докладчиков на конференцию приглашены ведущие иностранные специалисты. Среди них профессор Ф. Шеферд (F. Shepherd), один из основных исследователей рака легкого из Канады, профессор Мартин Рек (Martin Reck), ведущий специалист в области колоректального рака и немелкоклеточного рака легкого (Торакальная клиника Großhansdorf, Гамбург, Германия), профессор К. Оберг (K. Oberg) из Швеции, профессор М. Павел (M. Pavel) из Германии, профессор Э. ван Катсем (Eric Van Cutsem) из Бельгии. Профессор и заведующий кафедрой Университета Техаса из Хьюстона Роберт С. Бенджамин (R.S. Benjamin), известнейший специалист по саркомам мягких тканей. Будет блестящий доклад итальянского онколога профессора Н. Коломбо (Nicolett Colombo), она познакомит участников кон-

ференции с совершенно новыми таргетными препаратами, которые исследуются при раке яичников. И это далеко не вся наша программа. Запланировано много интересных выступлений российских онкологов – из нашего Центра, из Санкт-Петербурга, из регионов.

**– То есть можно смело приглашать онкологов на вашу конференцию?**  
- Безусловно.

**– Вера Андреевна, трудно удержаться и не задать вам личный вопрос, не вполне традиционный для специализированного издания. Ваша потрясающая работоспособность удивляет не только журналистов, но и ваших коллег, кажется, что нет ни одной химиотерапевтической проблемы, которую бы вы обошли своим вниманием. Как при таком сумасшедшем режиме работы (управляете коллективом, воспитываете приемников, лечите пациен-**

**тов, организуете исследования, много публикуетесь и выступаете с докладами и т. д., и т. п.) Вам удается оставаться женщиной, мамой?**

– Я даже рада, что вы задали мне этот вопрос – это уместная и приятная возможность сказать несколько слов о моих родителях и близких. Потому что все, что я достигла, – это благодаря моим учителям и им. У меня были замечательные папа и мама (к сожалению, сейчас их уже нет), на чью поддержку я могла рассчитывать в любой момент и в любом начинании. Это особенно важно, потому что я – человек увлеченный, в том числе и в профессии. То, что я состоялась как специалист, мама (а теперь и бабушка) – это заслуга моих верных помощников, обеспечивающих мне надежные тылы, с большим пониманием относящихся к моим интересам. Я бесконечно признательна дорогим и близким мне людям. ☺

## Справка

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. БЛОХИНА РАМН, НИИ клинической онкологии, отделение химиотерапии

Научная работа в отделении проводится по трем крупным направлениям: разработка режимов комбинированной химиотерапии при различных солидных опухолях; клиническое изучение новых противоопухолевых препаратов по I, II, III фазам; разработка методов предупреждения и коррекции осложнений химиотерапии с целью улучшения качества жизни больных.

Отделение химиотерапии имеет 50 коек для стационарного лечения больных с различными солидными опухолями. При проведении химиотерапии используются современные принципы поддерживающего лечения: антиэметики, колониестимулирующие факторы. При необходимости применяется терапия, направленная на снятие симптомов, связанных с введением химиопрепаратов.

Часть больных на одном из этапов получает химиотерапию совместно с облучением (лечебным

или симптоматическим). Некоторым больным выполняются циторедуктивные операции с последующей профилактической химиотерапией. Отделение занимается разработкой адъювантной и неoadъювантной химиотерапии в основном у больных раком легкого.

В отделении используются современные цитостатики, гормональные и таргетные препараты. У больных с метастазами в кости мы применяем бисфосфонаты.

Разрабатываются режимы амбулаторной химиотерапии при различных локализациях.

Сотрудники отделения постоянно выступают с лекциями в различных практических учреждениях страны, принимают участие в работе российских и международных научных конференций, съездов, симпозиумов.

Впервые в России по инициативе сотрудников отделения были организованы образовательные программы для медицинских сестер, работающих в онкологии.



# Индивидуализация лекарственного лечения немелкоклеточного рака легкого

Д.м.н., проф. В.А. ГОРБУНОВА, А.Ф. МАРЕНИЧ, Е.В. РЕУТОВА,  
 А.А. КОЛОМЕЙЦЕВА, А.А. МОИСЕЕВ, Н.Н. МАЗУРЕНКО,  
 И.М. ГАГАРИН, И.С. БЕЛЯКОВ

*Индивидуализация или персонализация терапии на основании изучения морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли приобретает все большее значение в выработке стратегии лекарственного лечения различных солидных опухолей, в первую очередь рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого.*

При немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) общая выживаемость заметно варьирует у разных пациентов. Эти различия могут быть обусловлены не только стадией заболевания, но также индивидуальными особенностями пациента и характеристиками опухоли.

На протяжении длительного времени выбор схем и режимов лечения больных НМРЛ носил эмпирический характер. Затем с развитием нового направления — так называемой «таргетной» терапии с использованием препаратов молекулярно-биологического действия — при назначении пациентам гефитиниба и эрлотиниба стали учитывать различные клинические параметры, такие как пол, расовая принадлежность, курение. Постепенно, с накоплением клинического опыта применения, были определены не только показания для назначения ингибиторов EGFR, но и противопоказания к их применению, в частности для антиангиогенного препарата бе-

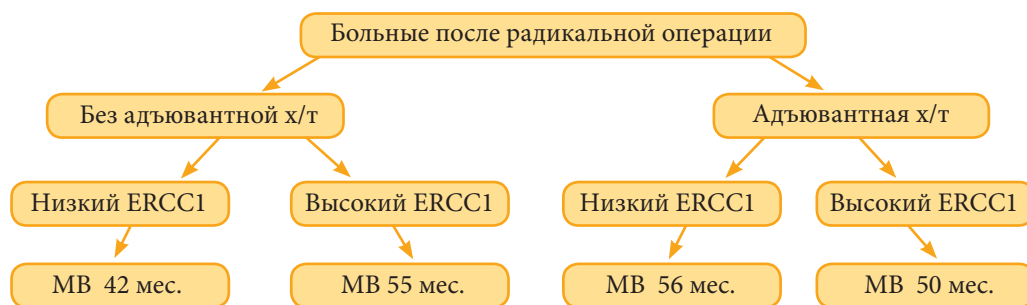
вацизумаб (Авастин): кровохарканье, инвазия или тесное прилегание опухоли к крупным сосудам. При выборе препаратов важное значение стали придавать морфологическому типу опухоли. Так, при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого наилучшие результаты дает пеметрексед, а также ингибиторы EGFR.

Фундаментальные открытия в области молекулярной биологии позволяют более глубоко понять механизмы канцерогенеза. Выделены десятки генов-супрессоров опухолевого роста, определены основные пути передачи сигнала в клетке. Молекулярная гетерогенность опухоли — главная причина того, что НМРЛ с одной и той же стадией заболевания и гистологическим вариантом опухоли могут иметь различные исходы и по-разному отвечать на лечение. В настоящее время существуют реальные возможности для целенаправленной разработки режимов лекарственного лечения с учетом индивидуальных особенностей опу-

холи и клинической характеристики больных, что в конечном итоге должно привести к повышению эффективности противоопухолевой терапии. Определение и учет факторов прогноза позволит уже на ранних стадиях болезни выявить высокий риск рецидива и рекомендовать больным адъювантную химиотерапию. Определение молекулярных маркеров опухоли у больных с распространенным НМРЛ позволяет предсказать ответ на конкретный вид лекарственного лечения. Наиболее важными, известными на сегодняшний день маркерами прогноза являются ERCC1, RRM1, EGFR, BRCA1, TC.

ERCC1 (excision repair cross complementing 1) — фермент репарации ДНК, участвует в удалении нуклеотидов, в том числе поврежденных препаратами платины. Механизмы репарации ДНК чрезвычайно важны для развития резистентности к платиновым производным. Связь между уровнем экспрессии ERCC1 мРНК и резистентностью к цисплатину была подтверждена в клинических исследованиях, в том числе и при НМРЛ [1]. Снижение экспрессии гена ERCC1 при НМРЛ определяет повышенную чувствительность к цисплатину. Эти данные стали основанием для гипотезы: экспрессия ERCC1 в опухоли может быть индикатором улучшения от цисплатин-содержащей адъювантной химиотерапии НМРЛ. В крупном клиническом исследовании (IALT Bio) по адъювантной

Онкология



МВ – медиана выживаемости

Рис. 1. Значение экспрессии ERCC1 для прогноза и лечения при НМРЛ



Рис. 2. Программа выбора платиновых производных и гемцитабина в комбинированных режимах химиотерапии НМРЛ

терапии НМРЛ у больных со сниженным уровнем белка ERCC1 достигнуто улучшение выживаемости [2]. В контрольной группе, не получавшей химиотерапию, корреляция была обратной: низкий уровень ERCC1 сопровождался снижением выживаемости, возможно, за счет дальнейшего накопления мутаций (рис. 1).

RRM1-регуляторная субъединица рибонуклеотидредуктазы – одна из мишеней гемцитабина. Снижение экспрессии гена RRM1 определяет чувствительность к гемцитабину и ведет к увеличению выживаемости у больных НМРЛ, получающих

лечение гемцитабином, особенно в сочетании с цисплатином на фоне сниженной экспрессии гена ERCC1 [3].

Проводятся исследования для проверки клинического значения ERCC1 и RRM1 при НМРЛ и выбора оптимальной комбинации цитостатиков [4].

Алгоритм выбора режима терапии с включением платины и гемцитабина можно представить следующим образом (рис. 2).

Одновременно изучаются и другие маркеры – BRCA1, TC. Гиперэкспрессия BRCA1 определяет чувствительность к таксанам, сниженная экспрессия к произ-

водным платины. BRCA1 и стадия заболевания могут рассматриваться как независимые предикторы выживаемости – высокий уровень BRCA1 у больных НМРЛ является плохим прогностическим фактором [5].

Эпидермальные факторы роста и их рецепторы (EGFR), активируя несколько важных нисходящих сигнальных путей в клетке (Ras/Raf/MEK/ERK и пути, включающие фосфатидил-инозитол3-киназу PI3K/Akt и mTOR) регулируют важные механизмы канцерогенеза – пролиферацию, ангиогенез, инвазию, метастазирование – и являются молекулярной мишенью для противоопухолевой терапии. Цетуксимаб – моноклональное антитело к EGFR – в сочетании со стандартной платиносодержащей химиотерапией 1-й линии у больных распространенным НМРЛ улучшает результаты лечения при различных гистологических вариантах опухоли, что подтверждается результатами метаанализа – исследования FLEX, BMS-099, BMS-100, LUCAS [6]. Многоцентровое открытое рандомизированное исследование III фазы FLEX показало достоверное увеличение медианы общей выживаемости – 11,3 мес против 10,1 мес ( $p = 0.04$ ), непосредственного объективного эффекта с 29% до 36% ( $p = 0.01$ ), а также повышение показателей однолетней выживаемости с 42% до 47% при добавлении цетуксимаба к стандартной химиотерапии [7]. Однако тщательный анализ зависимости эффективности лечения от морфологического варианта опухоли, а также от мутаций или амплификаций генов EGFR и K-RAS не выявил их значимости в качестве маркеров избирательной чувствительности к цетуксимабу.

Оказалось, что таким клиническим маркером является кожная сыпь, возникающая в 1-й месяц лечения цетуксимабом, а также степень ее тяжести [8].

В ходе исследований было показано, что частота соматических мутаций в киназном домене EGFR при аденокарциноме легкого коле-





Таблица 1. Сыпь — биомаркер улучшения выживаемости

	Сыпь (n = 290)	Сыпи не было (n = 228)	HR (95% CI)	p
Медиана ОВ, мес (95%)	15,0 (12,8–16,4)	8,8 (7,6–11,1)	0,63 (0,52–0,77)	< 0,001

блется от 10 до 30–50% [9]. Мутации чаще встречаются у женщин, некурящих, пациентов монголоидной расы, с чем связана более высокая эффективность ингибиторов тирозинкиназы (ТК) EGFR у этой популяции больных НМРЛ [10–12]. Более 80% мутаций гена EGFR находятся в 19 и 21 экзонах. Мутации EGFR определяют лучший прогноз при НМРЛ и при проведении цитотоксической химиотерапии [13–14].

Гефитиниб и эрлотиниб назначались во 2-й и 3-й линии лечения больных с аденокарциномой легкого. Однако результаты рандомизированного клинического исследования IPASS (Iressa Pan Asia Study) подтвердили целесообразность и преимущество назначения гефитиниба в 1-й линии лечения у больных с мутациями EGFR. Исследование IPASS проводилось в 87 центрах стран Тихоокеанского бассейна. 1217 не леченных ранее некурящих пациентов с распространенной аденокарциномой легкого было рандомизировано на 2 группы, одна из которых получала гефитиниб (Иресса) 250 мг/сут, вторая – комбинированный режим химиотерапии: паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC5-6 1 раз в 3 недели. Главной целью исследования была оценка выживаемости без прогрессирования, а также частоты объективного ответа, общей выживаемости, качества жизни, безопасности и переносимости терапии. Медиана времени до прогрессирования была одинаковой – 5,7 мес. в группе гефитиниба и 5,8 мес. в группе, получавшей химиотерапию. Объективный эффект был выше при назначении гефитиниба – 43% против 32,2% (p = 0,0001). При сравнении этого же показателя в зависимости от наличия мутации EGFR [15] оказалось, что у больных с мутациями EGFR объективный эффект (ОЭ)

в группе гефитиниба был достоверно лучше – 71,2% против 47,3% в группе химиотерапии. Противоположная закономерность наблюдалась при отсутствии мутаций EGFR (рис. 3).

В подгруппе больных (n = 261) с мутациями EGFR выживаемость без прогрессирования была значительно лучше в группе с гефитинибом по сравнению с химиотерапией (HR 0,48; 95% ДИ 0,36–0,64; p < 0,001), и напротив – при отсутствии мутаций EGFR выживаемость без прогрессирования была лучше у больных, получавших химиотерапию (HR 2,85; 95% ДИ, 2,05–3,98; p < 0,001). Однолетняя выживаемость без прогрессирования составила 24,9% у больных, получавших гефитиниб, и только 6,7% у получавших химиотерапию.

Следует отметить лучшую переносимость гефитиниба.

Таким образом, проведение таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR в 1-й линии лечения не только показано больным с мутацией EGFR в опухоли, но и имеет значительное преимущество над стандартной химиоте-

рапией. Если статус мутации неизвестен, предпочтение следует отдать химиотерапии.

Эрлотиниб изучался в качестве поддерживающей терапии у больных, ответивших на платиносодержащие режимы в 1-й линии лечения. В исследовании SATURN проводился не только анализ клинических результатов, но и оценка прогностического значения биомаркеров. Оказалось, что поддерживающая терапия эрлотинибом в дозе 150 мг/сут по сравнению с плацебо улучшает выживаемость без прогрессирования с 41% до 45% (HR 0,71; p = 0,000003), общую выживаемость независимо от статуса EGFR (12мес против 11мес), причем разница в выживаемости становится более существенной при длительном приеме эрлотиниба (после 9 мес.) [16]. Наличие мутации KRAS в этом исследовании не имело прогностического значения для терапии эрлотинибом [1]).

Было проведено исследование с целью сравнения эффективности гефитиниба и эрлотиниба во 2-й линии лечения больных с распространенным НМРЛ. Медиана ОВ для обоих препаратов составила 20,4

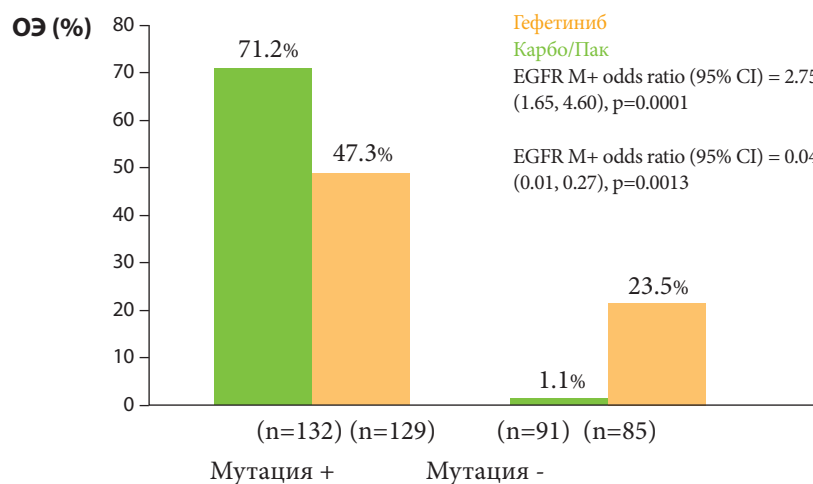


Рис. 3. Объективный эффект в зависимости от наличия мутации EGFR (IPASS)

Таблица 2. Экспрессия ТС у больных НМРЛ

Гистологический вариант опухоли	Медиана РНК экспрессии ТС (диапазон)
Немелкоклеточный рак легкого	3,11 (0,14-30,33)
Аденокарцинома	2,50 (0,39-30,33)*
Плоскоклеточный рак	4,10 (0,14-27,06)

$p < 0,001$

мес. Достоверных различий во времени до прогрессирования и объективной эффективности отмечено не было [18]. Следует помнить, что максимальное улучшение результатов достигается при длительном лечении ингибиторами ТК EGFR.

В отделении химиотерапии совместно с лабораторией онкогеномики НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН ведется набор пациентов с распространенным НМРЛ, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназы. Оцениваются эффективность и результаты лечения эрлотинибом и gefитинибом в сопоставлении с данными генетического анализа опухолевого материала. Всего в исследование включено 76 пациентов с неоперабельным и рецидивным НМРЛ.

Семьдесят один пациент получал gefитиниб 250 мг (разовая доза) и эрлотиниб 150 мг во 2-й и 3-й линиях лечения после прогрессирования на стандартных режимах химиотерапии. У 5 пациентов ингибиторы тирозинкиназ применялись в 1-й линии лечения в связи ослабленным соматическим статусом и наличием сопутствующей патологии. Лечение проводилось длительно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Объективный эффект отмечен у 13 пациентов (18%), причем у 2-х из них – полный эффект, стабилизация болезни – у 32 пациентов (42%). Контроль роста опухоли составил 60%. Медиана времени до прогрессирования и медиана продолжительности жизни составили 5 мес. и 14,3 мес. соответственно. Нежелательные явления, связанные с проводимой терапией были умеренными. Сыпь и диарея оказались наиболее распространенными побочными эффектами и составили 60% и 20% соответственно.

Для генетического анализа были доступны образцы опухолевой ткани 27 пациентов (35,5%). ДНК выделяли из опухолевых клеток, собранных с помощью микродиссекции из парафиновых срезов биопсий. Методом ПЦР с последующим секвенированием выявляли мутации в экзонах 19 и 21 гена EGFR и в экзоне 2 гена KRAS. Делеции в экзоне 19 EGFR обнаружены у 6 больных аденокарциномой легкого (22%). Мутации KRAS (миссенс-мутации) получены в 4 случаях НМРЛ (15%), а у одного пациента – обе мутации. Ни в одном случае НМРЛ не выявлены точечные мутации в 21-м экзоне EGFR. У 3 пациентов с мутацией EGFR в 19-м экзоне отмечен объективный эффект, а у 2 пациентов возникло прогрессирование заболевания. У 3 пациентов с мутацией KRAS отмечено прогрессирование болезни на фоне приема ингибиторов тирозинкиназ. У пациента с мутациями KRAS и EGFR в опухоли достигнут частичный эффект на фоне приема gefитиниба.

Существуют между тем механизмы устойчивости к ингибиторам EGFR, которая может быть как исходной (первоначальной), так и приобретенной (вторичной). Исходная устойчивость связана с мутацией гена T790M в 20-м экзоне EGFR, которая наблюдается в 50% случаев устойчивости к ингибиторам EGFR.

Предполагается, что мутации KRAS вызывают исходную устойчивость к ингибиторам EGFR. Кроме того, амплификация MET активизирует альтернативный путь передачи сигнала — активация PI3K/Akt независимо от EGFR. Это наблюдается в 20% случаев устойчивости к ингибиторам EGFR. Существует также прямой путь передачи с тирозинкиназных рецепторов к PI3K/

Akt. Изучаются новые ингибиторы EGFR, которые *in vitro* ингибируют T790M (нератиниб, BIBW 2992, XL647, PF-00299804).

Еще один фермент, имеющий большое prognostическое значение, тимидилатсинтаза (ТС), определяет устойчивость опухоли к фторпиридинам и антифолатам. Отмечена гетерогенность уровней экспрессии тимидилатсинтазы у пациентов с различными гистологическими вариантами НМРЛ (табл. 2).

Как видно из таблицы, минимальная экспрессия ТС определяется в аденокарциноме.

ТС является мишенью для целой группы цитостатиков, одним из которых является пеметрексед.

Пеметрексед – мощный ингибитор ТС и других фолат-зависимых ферментов. Помимо ТС мишенью пеметрекседа являются ключевые внутриклеточные фолат-зависимые ферменты: восстановленный переносчик фолатов (RFS), фолилполиглутаматсинтетаза (FPGS), глутамат (GLU), глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансфераза (GARFT), дигидрофолат-редуктаза (DHFR), тетрагидрофолат (THF). В перспективе определение этих ферментов также может стать неотъемлемой частью молекулярной диагностики. Наиболее доступным для изучения ферментом в настоящее время является ТС.

Пеметрексед в монорежиме рекомендован в качестве 2-й линии химиотерапии при распространенном НМРЛ. Комбинированные режимы, включающие пеметрексед и препараты платины, показали высокие результаты у нелеченых больных НМРЛ.

В рандомизированном сравнительном исследовании изучались два режима химиотерапии – гемцитабин+цисплатин и пеметрексед+цисплатин у нелеченых больных с III и IV стадиями НМРЛ. Показано достоверное улучшение выживаемости у больных с аденокарциномой и крупноклеточным раком легкого, получавших пеметрексед+цисплатин, что может быть объяснено снижением уровня экспрессии ТС в этих



**Таблица 3. Клинически значимые преимущества комбинации пеметрексед+цисплатин при аденокарциноме и крупноклеточном раке [21].**

Гистологический вариант опухоли	Медиана	ОВ, мес	Скорректированный относительный риск (95% ДИ)	p
	Пем+Цис (n=862)	Гем+Цис (n=863)		
Аденокарцинома (n=847)	12,6	10,9	0,84 (0,71–0,99)	0,033
Крупноклеточный рак (n=153)	10,4	6,7	0,67 (0,48–0,96)	0,027
Плоскоклеточный рак (n=473)	9,4	10,8	1,23 (1,00–1,51)	0,050
Прочие (n=252)	8,6	9,2	1,08 (0,81–1,45)	0,586

подгруппах [20]. Общая выживаемость была 10,3 мес. в обеих группах, объективный эффект был также сопоставим – 30,6% в группе пеметрексед+цисплатин и 28,2% в группе гемцитабин+цисплатин, не было достоверных различий и в длительности ответа. Анализ ОВ в зависимости от гистологического варианта опухоли показал преимущество комбинации пеметрексед+цисплатин у больных с аденокарциномой и крупноклеточным раком легкого.

Результаты исследования служат основанием для предпочтительного выбора режима пеметрексед+цисплатин в качестве 1-й линии химиотерапии у больных с плоскоклеточным НМРЛ.

Пеметрексед исследовали в качестве поддерживающей терапии у больных с плоскоклеточным НМРЛ [22]. В исследовании JMEN продемонстрировано его значительное преимущество по сравнению с плацебо – время до прогрессирования составило 4,4 мес. по сравнению с 1,8 мес. ( $p < 0,00001$ ).

Мы изложили основные известные на сегодняшний день факты, позволяющие по-новому взглянуть на проблему лекарственного лечения НМРЛ на разных стадиях опухолевого процесса и, по возможности, сделать лечение индивидуальным, а следовательно, более эффективным и менее токсичным.

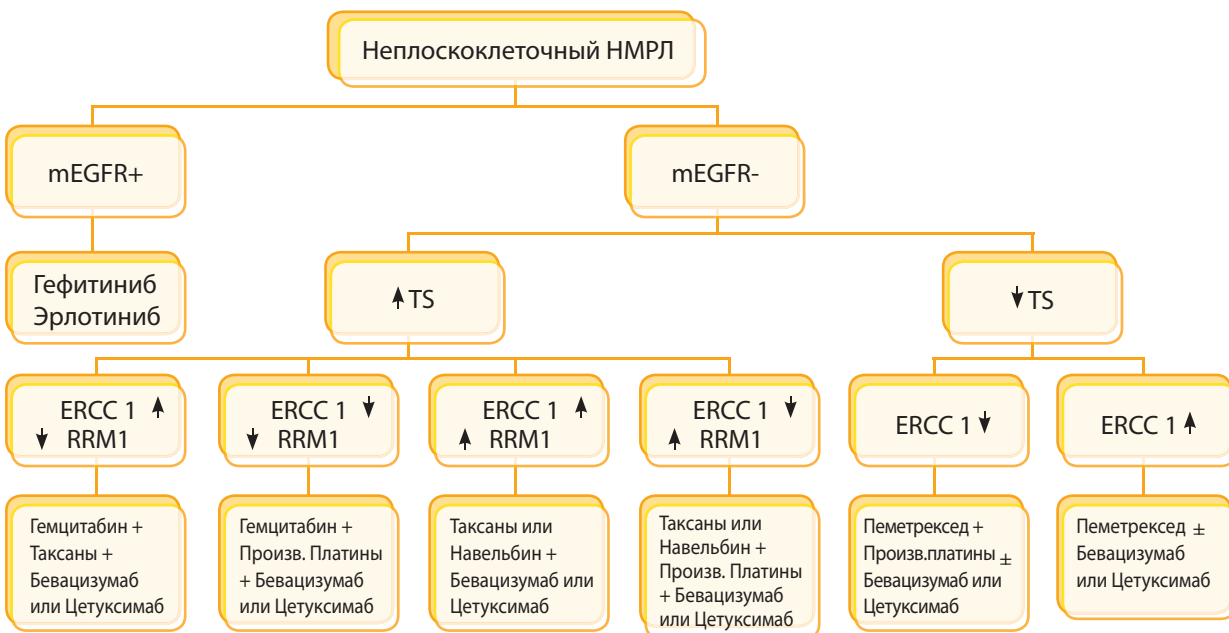
На основании вышеизложенного предлагается следующий алгоритм

выбора 1-й линии лекарственного лечения плоскоклеточного не плоскоклеточного рака легкого.

Полученные экспериментальные данные, а также результаты клинических исследований подтверждают необходимость определения молекулярно-генетического профиля опухоли как для выбора оптимальной тактики лечения на разных стадиях болезни, так и для прогноза в целом.

Тесное междисциплинарное сотрудничество клиницистов-онкологов, клинических фармакологов, цитогенетиков, онкогенетиков, молекулярных биологов позволит оперативно внедрять новейшие достижения фундаментальной науки в клиническую практику. 🌟

### Алгоритм выбора первой линии лекарственной терапии плоскоклеточного НМРЛ



Литература  
← с. 64



# Цисплатин-Эбеве: актуальность вопросов применения

К.м.н. М.Е. АБРАМОВ, А.Ю. МАЩЕЛУЕВА

*Цисплатин – один из наиболее широко применяемых и хорошо изученных препаратов в современной онкологической практике. В настоящее время опубликовано много исследований, подтвердивших широкий спектр действия и высокую эффективность препарата. Это позволило в свое время успешно внедрить и применять препарат для лечения таких заболеваний, как злокачественные опухоли яичка, рак яичников, опухоли головы и шеи, рак шейки матки, остеогенная саркома и саркома мягких тканей, рак легкого, карцинома предстательной железы, лимфосаркома, меланома, а также многих других. В настоящее время, ввиду своей высокой эффективности, Цисплатин не утратил актуальности. На основе данного препарата продолжают проводиться исследования по изучению новых схем.*

**В** практической повседневной деятельности онколог сталкиваются с широким спектром препаратов Цисплатина. Одним из наиболее распространенных и успешно применяемых является Цисплатин – Эбеве.

Чем же обусловлена популярность этого препарата? Для того чтобы ответить на этот вопрос, следует рассмотреть данные уже накопленного огромного опыта.

Так наиболее часто Цисплатин применяется при раке яичников. Комбинации на его основе показывают высокие результаты лечения: эффективность сочетания Цисплатина и Циклофосфана составляет более 60%, медиана времени до прогрессирования – 13%, медиана общей выживаемости – 24 месяца; комбинация же Цисплатина с таксанами демонстрирует еще более впечатляющие данные, такие как увеличение эффективности лечения до 77%, медианы времени до прогрессирования до 18 месяцев и

общей выживаемости до 38 месяцев [1].

Одни из наиболее демонстративных и больших исследований, показывающих решающее значение Цисплатина в лечении рака яичников, являются исследования GOG 111 и GOG 132. Результаты этих исследований были представлены в 2000 году как совместный сравнительный анализ. 614 больных III-IV стадией рака яичников после субоптимально выполненной операции были рандомизированы на 3 группы в зависимости от схемы химиотерапии: Цисплатин в монорежиме против Паклитаксела в монорежиме, против комбинации Паклитаксел + Цисплатин соответственно. Непосредственная эффективность режимов представлена ниже (см. табл.).

На основании полученных данных был сделан вывод, что Цисплатин в монотерапии или в комбинации обладает высокой частотой объективного эффекта, длительной

безрецидивной выживаемостью, а комбинированная химиотерапия характеризовалась более лучшим токсическим профилем. [2]

Таким образом, описанные данные позволили включить режимы на основе Цисплатина в стандарты лечения рака яичников.

До настоящего времени ведущую роль в лечении рака шейки матки занимает Цисплатин.

В исследовании III фазы описаны результаты лечения 264 больных плоскоклеточным раком шейки матки с измеряемыми проявлениями заболевания. Пациенты были разделены на 2 группы: монотерапия Цисплатином и комбинация Цисплатина и Паклитаксела. Оказалось, что применение Цисплатина в комбинации с таксанами приводило к увеличению частоты объективных ответов с 19 до 36%, среднего безрецидивного периода с 2,8 до 4,8 месяцев, однако существенной разницы в продолжительности жизни не отмечено (8,8 и 9,7 месяцев). Таким образом, правомерен вывод о ведущей роли Цисплатина в лечении распространенного рака шейки матки, что в свою очередь имеет большое практическое значение [3].

Добавление Цисплатина к Доксорубину улучшает результаты лечения больных эндометриальной карциномой. Сравнительное исследование III фазы продемонстрировало повышение частоты объективных ответов в группе комбинированной терапии Цисплатин + Доксорубин по сравнению с монотерапией Доксорубином. Полный эффект наблюдался у 8%, частичный – у 17% больных, получивших монотерапию Доксорубином. В группе, в которой больные получили комбинацию Доксорубина с Циспла-



тином полный эффект наблюдался в 19%, частичный – в 23% случаев. Общая частота объективных ответов, таким образом, возросла с 25% до 42% при включении в режим лечения Цисплатина. Медиана времени до прогрессирования составила 5,7 месяцев в группе, получавшей комбинацию, и 3,8 месяца в группе монотерапии.

Гематологическая и гастроинтестинальная токсичность комбинации была выше в группе больных, получавших комбинацию в сравнении с группой больных, получавших монотерапию. На основании полученных данных такая комбинация была признана высокоэффективной для больных, имеющих высокий риск метастазирования и рецидивирования [4].

Причем интересным явился факт, что назначение комбинации Цисплатина и Доксорубицина с учетом циркадных ритмов не меняет частоту объективных ответов, но увеличивает медиану времени до прогрессирования и общую выживаемость больных, демонстрируя более благоприятный спектр токсичности [5].

В настоящее время всемирно признанным стандартом лечения немелкоклеточного рака легкого являются режимы лечения на основе препаратов платины. При этом в качестве второго и третьего составляющего рассматриваются многие известные на сегодняшний день цитостатики, а также таргетные препараты [6].

Комбинация препаратов платины в сочетании с таксанами демонстрирует активность в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Опубликованы данные исследования, в котором проведено сравнение комбинаций Цисплатин + Паклитаксел и Карбоплатин + Паклитаксел у 618 больных с распространенным НМРЛ. Группы были хорошо сбалансированы по всем показателям. Частота объективных ответов в обеих группах практически не отличалась и составила 28% и 25% соответственно. Однако медиана выживаемости в группе Цисплатин + Паклитаксел оказалась выше, чем в группе Кар-

боплатин + Паклитаксел (9,8 против 8,5 месяцев). Двухлетняя выживаемость также отличалась в обеих группах и равнялась 9% и 15% соответственно. Токсичность в обеих группах была приемлемой и хорошо управляемой. На основании полученных данных был сделан вывод о ведущей роли Цисплатина в комбинациях при лечении НМРЛ [7].

Результативными в отношении НМРЛ также являются комбинации Цисплатина с Гемцитабином и Винорельбином. Примером может служить исследование III фазы южной итальянской онкологической группы, в котором Цисплатин продемонстрировал эффективность в сочетании с Винорельбином – 25%, в сочетании с Гемцитабином – 30% и в тройной комбинации с Винорельбином и Гемцитабином – 47%. При этом токсичность, наблюдаемая в данном исследовании в любой из групп, была приемлемой и управляемой [8].

Помимо перечисленных схем в лечении НМРЛ Цисплатин часто используется в сочетании с Ирриноканом. Такая комбинация демонстрирует частоту объективного ответа 28,8%, медиану общей выживаемости 9,9 месяцев, годовичную выживаемость 37%. [9]

В последнее время бурное развитие получают так называемые таргетные препараты, в том числе их сочетание с уже давно известными и успешно применяемыми цитостатиками. Примером такого сочетания может служить сообщение международной исследовательской группы SATAPULTI о применении Цисплатина в сочетании с терапией Тирапазамином у больных НМРЛ.

Тирапазамин – препарат с избирательным противоопухолевым действием для клеток, находящихся в гипоксии. Было показано, что такая схема терапии не приводит к усилению токсичности. Однако было показано значительное увеличение медианы времени выживаемости с 27,7 до 34,6 месяцев и частоты объективных ответов – практически в два раза – с 13,7% до 27,5%. Это дает право рассматривать Цисплатин как перспективный препарат для создания комби-

наций с новыми противоопухолевыми лекарствами [10].

В рутинной клинической практике онкологи часто используют Цисплатин-Эбеве в сочетании с лучевой терапией. Это обусловлено способностью Цисплатина sensibilizировать клетки опухоли к воздействию ионизирующего излучения [11].

Такое свойство препарата позволяет использовать его в сочетании с лучевой терапией для различных типов опухолей. Особенно актуально это в аспекте обсуждения терапии опухолей головы и шеи. В чем причина? Дело в том, что в терапии опухолевых поражений верхних дыхательных и пищеваритель-

**Таблица. Непосредственная эффективность режимов лечения**

Эффективность	Цисплатин	Паклитаксел	Цисплатин + Паклитаксел
Полный эффект	42%	21%	43%
Частичный эффект	25%	21%	23%
Без эффекта	33%	57%	33%
Время до прогрессирования	16,4 мес.	11,2 мес.	14,0 мес.
Общая выживаемость	30,2 мес.	26,0 мес.	26,6 мес.

тельных путей в основном преобладает хирургический метод лечения. Однако распространенность процесса и большой объем опухоли зачастую не позволяют выполнять органосохранные вмешательства, что в свою очередь приводит к неблагоприятному косметическому и функциональному эффекту, помимо учета прогностической ситуации. Так, например, при раке гортани III-IV стадии применение схем лечения с включением лучевой терапии и химиотерапии на основе Цисплатина показывает значительно лучшие результаты по сравнению с хирургическим лечением, при этом лечение не приводит к инвалидизации пациентов. После 3 циклов химиолучевого лечения полный клинический эффект развивается в среднем у 49% больных. В то же время частота отдаленных метастазов после хирур-

гического лечения выше по сравнению с группой больных, получавших химиолучевое лечение – 17%, против 11%. Безрецидивное течение заболевания одинаково и составляет 53,3% и 55,9% соответственно в сроки наблюдения за больными в среднем 33 месяца. При этом у 53% больных удается сохранить гортань, что наиболее благоприятно сказывается на качестве жизни [12].

Меланома кожи – опухоль, характеризующаяся не только местным рецидивированием, но быстрым развитием отдаленных метастазов. При этом в последнее время отмечается достаточно бурный прирост заболеваемости меланомой и практически 80% летальности в структуре злокачественных новообразований. До конца не разработана четкая тактика лечения диссеминированного процесса, однако обнадеживающие результаты демонстрируют различные комбинации на основе Дакарбазина в сочетании с Цисплатином и нитрозопроизводными или винкаалкалоидами. Наиболее эффективным режимом в настоящий момент является комбинация Дакарбазина, Цисплатина и Винбластина в сочетании с интерлейкином и интерфероном. Однако токсичность данного режима высокая. На сегодняшний день мировой опыт располагает большим количеством исследований в этом направлении. В метаанализе 18 исследований описана эффективность и безопасность комбинации с включением Цисплатина. На основании проведенного анализа сделан вывод о целесообразности применения комбинаций с включением Цисплатина в лекарственной терапии диссеминированной меланомы кожи [13, 14].

В отношении распространенного рака поджелудочной железы Цисплатин активен в сочетании с Гемцитабином. По результатам исследования, доложенных на ASCO в 2005 году, изучение комбинации, по сравнению с монотерапией Гемцитабином, показало увеличение медианы общей выживаемости, особенно в подгруппах, имеющих благоприятный соматический статус, что послужило своеобраз-

ным толчком для моделирования дальнейших исследований в направлении внедрения Цисплатина в схемы лечения опухолей поджелудочной железы [15].

Свою эффективность в лекарственной терапии диссеминированных стадий аденокарциномы поджелудочной железы показала другая, четырехкомпонентная схема с включением Цисплатина, Эпирубицина, Гемцитабина и пролонгированной инфузии 5-фторурацила. Было показано, что частота объективных ответов составила 58%. При этом 14 из 49 пациентов имели стабилизацию болезни. Медиана времени до прогрессирования составила 7,5 месяцев, медиана общей выживаемости – 11 месяцев. При этом токсичность оказалась предсказуемой и управляемой. Перечисленные данные позволили признать этот режим хорошо переносимым и высокоэффективным [16].

В лечении рака мочевого пузыря также применяются режимы с включением Цисплатина. Так, в качестве примера представляется возможный рассмотреть применение тройной еженедельной комбинации Цисплатин + Гемцитабин + Доцетаксел у больных распространенным раком мочевого пузыря. Этот режим демонстрирует частоту объективных ответов равную 65,6%. При этом 28,5% больных достигли полного эффекта, 37,1% – частичного эффекта. Медиана длительности эффекта составила 10,2 месяцев, медиана времени до прогрессирования – 8,9 месяцев, медиана общей выживаемости – 15,5 месяцев. Токсичность включала в себя 3-4 степени нейтропении, частично с фебрильным компонентом, 3-4 степени анемии, а также тромбоцитопению, потребовавшую в ряде случаев трансфузии тромбоконцентрата. Летальных исходов, связанных с лечением, не отмечалось. На основании этих данных режим был признан высокоэффективным в лечении данной патологии [17].

В отношении распространенного рака желудка также признаны эффективными режимы, включающие Цисплатин как один из высо-

ко эффективных цитостатических агентов.

Режим лечения Цисплатин в сочетании с Паклитакселом показал 75% объективных ответов (44% частичных эффектов). Медиана времени до прогрессирования составила 4,7 месяца, медиана общей выживаемости – 12,1 месяц. Токсичность режима: анемия различной степени – 41%, 3-4 степень нейтропении – 14%, тромбоцитопения – 3%, периферическая нейропатия – 43%, тошнота – 43% [18].

Тройная комбинация препаратов для лечения распространенного рака желудка показала еще более высокие результаты. Схема с включением Цисплатина, Эпирубицина и Доцетаксела продемонстрировала приемлемую токсичность и удовлетворительную переносимость. Частота объективных ответов в этой группе составила 50%, в которые входили как полные, так и частичные эффекты. Медиана времени до прогрессирования – 6 месяцев, медиана общей выживаемости – 11,2 месяцев [19].

Режим с включением Цисплатина, 5-фторурацила и Доцетаксела позволяет добиться частичного эффекта у 42,5% больных, стабилизации болезни у 32,5% больных. Токсичность режима – умеренная. Эти данные позволяют считать указанный режим высокоэффективным у больных с нерезектабельным раком желудка [20].

Описанные примеры свидетельствуют о том, что Цисплатин является препаратом, обладающим высокой эффективностью, широким спектром противоопухолевой активности и управляемой токсичностью.

Таким образом, на основании представленных данных можно судить об актуальности применения препаратов Цисплатина, в том числе и Цисплатина - Эбеве в повседневной химиотерапевтической практике. Целесообразной в этом аспекте представляется дальнейшая разработка новых режимов химиотерапии опухолевых заболеваний на основе Цисплатина с целью улучшения результатов лечения злокачественных новообразований. ☺

 **SANDOZ**

Oncology Injectables

Алексан® (Цитарабин)  
Доксорубин-Эбеве  
Кальциумфолинат-Эбеве  
Карбоплатин-Эбеве  
Метотрексат-Эбеве  
Оксалиплатин-Эбеве  
Паклитаксел-Эбеве  
Тамоксифен-Эбеве  
Цисплатин-Эбеве  
Эпирубин-Эбеве  
Этопозид-Эбеве  
5-Фторурацил-Эбеве

- Европейское производство
- Удобные и экономичные флаконы
- Широкий ассортимент готовых к применению цитостатиков для химиотерапии



The comprehensive approach

123317 Москва  
Пресненская набережная,  
д. 8, строение 1  
комплекс «Город столиц»  
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз»  
тел.: (495) 660-75-09

Реклама

Reg. номера: П N 016185/01; П N 015232/01; П N 014892/01-2003,  
П N 014892/03-2003; П N 015198/01-2003; П N 015106-01-2003;  
П N 015188/01-2003; П N 015975/01; П N 015174/01-2003;  
П N 015225/02; П N 015225/03; П N 015225/01; ЛСР-009900/08;  
П N 015197/01; П N 015178/01-2003

a Novartis company



# Радиосенсибилизация в лучевой терапии злокачественных новообразований

Д.м.н., проф. И.А. ГЛАДИЛИНА

*Одним из приоритетных направлений научных исследований является разработка консервативных, органосохраняющих методов лечения больных со злокачественными новообразованиями. В связи с этим возрастает роль лучевой терапии в комплексном лечении злокачественных новообразований.*

Возможности стандартных методов лучевой терапии ограничены в связи с невозможностью подведения к опухоли больших доз, необходимых для радикального лечения. В условиях стандартной лучевой терапии всякая попытка повышения суммарных доз связана с высоким риском возникновения тяжелых постлучевых повреждений. Все это побуждает к поиску новых путей для решения основной задачи лучевой терапии – расширения терапевтического интервала радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей [1]. Повышение эффекта ионизирующих излучений даже без увеличения дозы можно получить, применяя радиосенсибилизаторы (локальную гипертермию, гипергликемию, электронно-акцепторные соединения – метронидазол, химиотерапевтические препараты и др.).

В настоящее время гипертермический метод воздействия стал широко использоваться в лечении больных с радиорезистентными опухолями в процессах. Экспериментальные исследования показали, что гипертермия повышает эффективность лучевой и химиотерапии, особенно при лече-

нии опухолей с низкой химио- и радиочувствительностью, местной распространенностью процесса или рецидивом опухоли.

Биологическое действие гипертермии весьма разнообразно и проявляется ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, белков, их агрегацией и денатурацией, нарушением репарации ДНК, ингибированием дыхания клеток, подавлением активности репарационных ферментов и лизосом, модификацией митотического цикла, изменением трансмембранного переноса и т.д. Все вышеперечисленное может в конечном итоге привести к повреждению органов и тканей или к изменению их устойчивости к другим повреждающим факторам. Биологический эффект гипертермии выражается также в тканевых изменениях, а именно в перестройке микроциркуляторного русла с последующим развитием сложных патофизиологических процессов [3, 26].

По мнению многих авторов, применение двух или трех радиомодифицирующих агентов повышает лечебный эффект радиотерапии в связи с различными механизмами их действия. Так, при сочетанном использовании лучевой терапии и

локальной внутриполостной СВЧ-гипертермии у больных раком прямой кишки III стадии степень лучевого патоморфоза диагностирована у 21,3% пациентов, в то время как при лучевой терапии в монорежиме – лишь у 9,2% [4].

Наиболее перспективным направлением представляется применение химиотерапевтических препаратов, обладающих радиосенсибилизирующими свойствами одновременно с лучевой терапией.

Как известно, при облучении клеток происходит каскад физических, химических, биологических и биохимических процессов. Облучение приводит к одностороннему или двойному разрыву молекул ДНК. Биохимическая фаза начинается через несколько секунд после облучения и длится в течение нескольких часов. В это время происходит восстановление поврежденной ДНК. Как правило, одиночные разрывы не приводят к поломке молекул ДНК и гибели клеток. Двойные разрывы ДНК вызывают гибель клетки (путем апоптоза или митотической смерти). В случае аномальной репарации происходит генная мутация. Потенциально летальные повреждения опухолевых клеток могут усилить некоторые химические агенты [17].

Возможные молекулярные механизмы взаимодействия химиотерапии и облучения можно представить следующим образом:

1. Модификация наклона кривых дозы ответа, как это было продемонстрировано с актиномицином D, цисплатином, доксорубицином, митомицином C, 5-фторурацилом и другими химиотерапевтическими агентами.





2. Подавление регенерации сублетального повреждения клетки, вызываемого актиномицином D, цисплатином, блеомицином, гидроксимочевинной, нитрозомочевинной, доксорубицином и другими химиотерапевтическими агентами.
3. Подавление репарации потенциально смертельных повреждений, как показано с актиномицином D, доксорубицином и цисплатином.
4. Возмущение кинетики клетки, возникающее, например, после применения гидроксимочевинной, вызывающей гибель клеток в S-фазе клеточного цикла, может способствовать частичной синхронизации и блокированию клеток в G1/S-фазе клеточного цикла. Последующее облучение в течение этой чувствительной фазы может привести к увеличению цитотоксического эффекта.

Таким образом, лучевая терапия вызывает нарушение синтеза ДНК путем разрыва как одной, так и двух нитей ДНК. Однонитевые разрывы быстро восстанавливаются, а разрывы двух нитей репарируются медленно или вообще не репарируются, что приводит в конечном счете к гибели клеток. Следовательно, наиболее перспективны для химиолучевого лечения химиотерапевтические препараты, которые вызывают поражение ДНК или вступают в реакции, мешающие репарации ДНК.

Появление этих данных инициировало поиск препаратов, способных повлиять на репарационные процессы повреждений ДНК. Таким образом, были предложены первые радиосенсибилизирующие цитотоксические агенты: цисплатин, приводящий к увеличению повреждений ДНК, и 5-фторурацил, который ингибирует репарацию ДНК.

Ряд антиметаболитов имеет отчетливое влияние на радиочувствительность клеток. Так, активный антиметаболит урацила – 5-фторурацил (5-ФУ) превращается в 5-фтордезоксифторидин, бло-

кирующий активность тимидилатсинтетазы. В результате блокируется синтез тимидинмонофосфата из дезоксиуридинмонофосфата, а вместо тимидинтрифосфата, без которого невозможно построение ДНК, образуется фтордезоксифторидинтрифосфат. В итоге изменяется синтез новой ДНК, нарушается репликация (синтез ДНК-полимеразой новой нити ДНК на основе существующей нити ДНК) и репарация ДНК и, как следствие, наступает апоптоз клетки. 5-фторурацил особенно эффективен в виде длительной непрерывной инфузии и способствует аккумуляции клеток в S-фазе клеточного цикла [35].

5-фторурацил часто используется в комбинации с лучевой терапией при опухолях головы и шеи, раке пищевода, желудка, поджелудочной железы и шейки матки. Комбинация 5-фторурацила с лучевой терапией в пред- и послеоперационном периоде, является стандартом лечения рака прямой кишки II-III стадии.

16 рандомизированных исследований, включающих более чем 1000 пациентов с раком прямой кишки, показали высокую частоту локального контроля – 96% при применении 5-фторурацила на фоне лучевой терапии [44]. При использовании комбинации 5-фторурацила и цисплатина в сочетании со стандартной лучевой терапией при опухолях головы и шеи частота локального контроля составила 98% [7–9]. Добавление 5-фторурацила и цисплатина к лучевой терапии продемонстрировало преимущества комбинированной программы лечения больных местно-распространенным раком пищевода. Показатели 5-летней общей выживаемости составили 50% [22].

Химиолучевая терапия с использованием 5-ФУ в качестве радиосенсибилизатора в настоящее время широко применяется как стандартный подход к ведению больных раком анального канала [50]. В клинических исследованиях частота локального контроля составила 60–90% при при-

*Лучевая терапия вызывает нарушение синтеза ДНК путем разрыва как одной, так и двух нитей ДНК. Однонитевые разрывы быстро восстанавливаются, а разрывы двух нитей репарируются медленно или вообще не репарируются, что приводит в конечном счете к гибели клеток. Следовательно, наиболее перспективны для химиолучевого лечения химиотерапевтические препараты, которые вызывают поражение ДНК или вступают в реакции, мешающие репарации ДНК.*

менении 5-фторурацила и митомидина С на фоне радиотерапии в СОД 45–55 Гр у больных местнораспространенным раком анального канала [23].

Противоопухолевую активность 5-ФУ можно усилить, если подвергнуть злокачественные клетки воздействию высокоинтенсивных доз препарата в течение длительного времени [39]. По этой причине были предприняты многочисленные попытки разработать методы введения, которые удлинили бы время воздействия 5-ФУ на ткань опухоли. Непрерывная инфузия 5-ФУ сопряжена с меньшим числом гематологических нежелательных явлений, чем струйное введение, хотя кожные проявления ладонно-подошвенного синдрома встречаются чаще (34% и 13% соответственно). Однако данный метод введения используют редко из-за значительных неудобств, связанных с использованием постоянных внутривенных катетеров и дозаторов. Поэтому в последние годы стали появляться препараты нового класса фторпиримидинов для перорального применения, способные имитировать непрерывную инфузию 5-ФУ, улучшить эффективность лечения и уменьшить токсичность [49].

Кселода (карбамат фторпиримидина) была разработана как препарат для приема внутрь, способный имитировать действие непрерывной инфузии, что обеспечивает эффективность и хорошую переносимость препарата при лечении больных раком толстой кишки. Фармакодинамическое исследование подтвердило, что Кселода быстро трансформируется в 5-ФУ, преимущественно в ткани опухоли. При этом концентрация 5-ФУ в первичной опухоли гораздо выше, чем в здоровых тканях или плазме, очевидно, благодаря более высокой активности тимидинфосфорилазы в ткани опухоли. По структуре и функции тимидинфосфорилаза идентична тромбоцитарно-эндотелиальному ростовому фактору опухолевой ткани, т.е. обладает ангиогенной активностью. Активность тими-

терапия усиливает экспрессию тимидинфосфорилазы в ткани опухоли человека и улучшает эффективность Кселоды, что делает целесообразным применение антиметаболита цитидина – капецитабина – на фоне радиотерапии. После приема капецитабина содержание 5-ФУ в опухоли в 20–30 раз превышает уровень, достигаемый при внутривенном введении 5-фторурацила, причем концентрация его в плазме и нормальных тканях существенно меньше, чем в опухоли [29]. Сочетание лучевой терапии с капецитабином позволяет добиться объективного ответа у 40% больных с резектабельным раком прямой кишки [36]. Режимы на основе капецитабина в сравнении с 5-фторурацилом изучались в ряде исследований. Применение капецитабина в сочетании с лучевой терапией в неoadъювантном режиме у больных раком прямой кишки позволило добиться полного ответа у 21% больных, в то время как в группе 5-фторурацила этот показатель составил 12% ( $p = 0,19$ ) [17]. Многообещающие данные были получены и при применении капецитабина ( $825 \text{ мг/м}^2$  в дни 1–14) в сочетании с оксалиплатином ( $50 \text{ мг/м}^2$  в дни 1 и 8 каждые 21 день). При использовании этого режима в комбинации с лучевой терапией частота полного ответа составила 20,9% [13]. Наряду с эффективностью несомненным преимуществом Кселоды является возможность перорального применения, что удобно для пациента и позволяет сделать терапию более рентабельной [5].

Другим антиметаболитом цитидина является гемцитабин (Гемзар). Он встраивается в молекулу ДНК после трехэтапного (гемцитабинмонофосфат, гемцитабиндифосфат и гемцитабин-трифосфат) внутриклеточного фосфорилирования дезоксицитидинкиназой. Последний инкорпорируется в ДНК вместо физиологического цитидинтрифосфата, вызывая нарушение репликации и репарации ДНК. Важной особенностью гемцитабинтрифосфата являет-

ся его способность встраиваться в предпоследнее звено нити ДНК, что маскирует включение в нее модифицированного нуклеотида, поскольку затем идет нормальное нуклеотидное звено (замаскированное окончание спирали). В результате действие специального фермента, ответственного за распознавание и удаление поврежденного звена ДНК, не проявляется.

Известно, что радиочувствительными являются две фазы клеточного цикла – М и G2. Наиболее радиорезистентными являются клетки в S-фазе. Кроме того, клетки на границе G- и S-фаз и в ранней S-фазе более радиочувствительны, чем в поздней S-фазе. Следовательно, модуляция клеточного цикла с помощью метаболитов является важным фактором повышения радиочувствительности. Гемцитабин обладает способностью задерживать клетки в ранней S-фазе и увеличивает количество радиочувствительных клеток путем их задержки на границе G1/S-фаз. Благодаря этому происходит аккумуляция клеток в радиочувствительных фазах. Кроме того, 5-фторурацил и гемцитабин делают радиочувствительными клетки в S-фазе, тем самым изменяя степень радиочувствительности в клеточном цикле [2].

Гемцитабин обладает противоопухолевой активностью при раке поджелудочной железы, легких, яичников, мочевого пузыря, молочной железы. Гемцитабин по-прежнему остается основой терапии неоперабельного рака поджелудочной железы [27]. С целью улучшения результатов монотерапии гемцитабином изучается его комбинация с лучевой терапией. Комбинированная программа лечения, состоящая из дистанционной лучевой терапии в СОД  $50,4 \text{ Гр}$  и еженедельной химиотерапии гемцитабином в дозе  $250 \text{ мг/м}^2$ , обеспечила 6-месячную выживаемость в 88% у 42 больных местно-распространенным раком поджелудочной железы. При этом гематологическая ток-

*Кселода (карбамат фторпиримидина) была разработана как препарат для приема внутрь, способный имитировать действие непрерывной инфузии, что обеспечивает эффективность и хорошую переносимость препарата при лечении больных раком толстой кишки. Фармакодинамическое исследование подтвердило, что Кселода быстро трансформируется в 5-ФУ, преимущественно в ткани опухоли.*



сичность IV степени отмечалась только в 5% наблюдений. Эффективность комбинации гемцитабина с лучевой терапией была показана и в другом исследовании. Медиана времени до прогрессирования заболевания больных местно-распространенным раком поджелудочной железы составила 6,3 мес., однолетняя общая выживаемость – 31% [52].

Стандартным режимом гемцитабина является 800–1250 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 3–4 недель. В недавнем исследовании новый режим гемцитабина был применен у больных местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого. Препарат в дозе 50–100 мг/м<sup>2</sup> вводился 2 раза в неделю в течение 6 недель. С радиосенсибилизирующей целью гемцитабин применялся на фоне конформальной лучевой терапии СОД 60–66 Гр. Частота полных и частичных регрессий составила 88%, медиана выживаемости – 18 мес. Данный режим введения гемцитабина основывался на исследованиях Lawrence, который показал, что радиосенсибилизирующий эффект гемцитабина наступал через 48–72 часа после его введения. Исследование указывает на высокую эффективность лечения и приемлемую токсичность [52].

К радиосенсибилизаторам также относятся таксаны. Основным механизмом, с помощью которого таксаны влияют на радиочувствительность, – аккумуляция клеток в G2- и M-фазах. Доцетаксел может не только задерживать клетки в G2- и M-фазах, но и обладает повреждающим действием на радиорезистентные клетки в S-фазе. Причем таксаны могут уменьшать радиорезистентность как таксан-чувствительных, так и таксан-резистентных опухолей. Кроме того, таксаны могут повышать радиочувствительность путем улучшения оксигенации опухолевых клеток [2].

Опубликованы результаты II фазы клинического исследования больных с неоперабельными опухолями головы и шеи, которые продемонстрировали высокие показатели 5-летней общей

выживаемости больных – 35% (M42). Данный режим химиолучевой терапии был также применен Salama и соавт. у больных с местно-распространенными опухолями головы и шеи [35]. В этом исследовании частота 5-летнего локального контроля составила 91%, а 5-летняя общая выживаемость – 63%.

Радиочувствительность опухолевых клеток меняют и ингибиторы топоизомераз I и II. Топоизомеразы представляют собой ядерные ферменты, их функция заключается в раскручивании так называемой суперспирали ДНК. Суперспираль – это скрученная двойная спираль ДНК, необходимая для компактного расположения ДНК в ядре. Деление клетки без раскручивания суперспирали невозможно. Раскручивание суперспирали осуществляется следующим образом: в S-фазе топоизомераза I образует временный комплекс с одной из нитей ДНК, что и ведет к разрыву нити, т.е. возникает так называемый одностранный разрыв ДНК. Затем комплекс «топоизомераза I–ДНК» разъединяется, и разорванная с помощью ДНК-полимераз нить ДНК становится способной к репликации [2].

Ингибитор топоизомеразы I иринотекан (Кампто, производное камптотецина) связывается с комплексом «топоизомераза I–ДНК», образуя как бы тройной комплекс, который блокирует ферменты ДНК, обеспечивающие ее репарацию. В результате восстановления разорванной нити ДНК не происходит. Клетки задерживаются в S-фазе и затем погибают. Необходимо отметить, что в опухолевой ткани концентрация топоизомеразы I значительно превосходит таковую в нормальных тканях. Особенно высокое содержание топоизомеразы I определяется в клетках рака толстой кишки и пищевода.

Ингибитором топоизомеразы I, кроме иринотекана, является и топотекан. Особенностью топотекана является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

В сущности, топоизомераза II выполняет те же функции, что и топоизомераза I, но в отличие от последней образует разрывы сразу в двух нитях ДНК. В отличие от топоизомеразы I содержание топоизомеразы II зависит от фазы цикла. Концентрация топоизомеразы II возрастает в начале G2- и S-фаз и резко снижается в G0/G1-фазах. Кроме того, ингибитор топоизомеразы II – этопозид (VP-16), в отличие от ингибиторов топоизомеразы I, вызывает невосстанавливаемый разрыв не в одной, а сразу в двух нитях ДНК, что и ведет к клеточной смерти путем апоптоза. Этопозид оказывает влияние на позднюю S- и раннюю S2-фазы. Он также нарушает переход клеток из S- в S2-фазу.

*Гемцитабин обладает противоопухолевой активностью при раке поджелудочной железы, легких, яичников, мочевого пузыря, молочной железы. Гемцитабин по-прежнему остается основой терапии неоперабельного рака поджелудочной железы.*

Хорошо известно, что основным механизмом действия ионизирующей радиации на клетки – повреждение нитей ДНК, т.е. появление разрыва одной или двух нитей. Аналогичное действие характерно и для ингибиторов топоизомеразы. Поэтому их использование в комбинации с облучением вызывает большой интерес [2].

Радиосенсибилизирующий эффект цисплатина на экспериментальных опухолях был впервые показан Wodinsky в 1974 г. Экспериментальные данные предполагают, что цисплатин проникает через клеточную мембрану. Внутри клетки он реагирует с нуклеофильными участками в биомолекулах, что ведет к разнообразным повреждениям ДНК, нарушению ее синтеза и клеточной гибели. Ци-



сплатин, введенный до лучевой терапии, вызывал увеличение крутизны кривой «доза-ответ» облучения, а также подавлял восстановление сублетальных и потенциально летальных повреждений клеток. Свободные радикалы, возникающие в результате воздействия ионизирующей радиации, усиливают формирование токсичных дериватов цисплатина, что ведет к нарушению репарации ДНК [41].

Клиническое исследование Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC) сравнило результаты еженедельного введения 30 мг/м<sup>2</sup> цисплатина с последующим проведением лучевой терапией, и лучевой терапии в монорежиме у больных немелкоклеточным раком легкого. Результаты лечения больных, получивших комбинированную терапию, были лучше,

ратами этопозид 50 мг/м<sup>2</sup> в 1–5 и 29–33 дни и цисплатином 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 29 и 36 дни с последующими 3 курсами консолидации доцетакселом 75–100 мг/м<sup>2</sup>. Результаты данного исследования были сравнены с результатами исследования SWOG 9019, которые отличались только режимами консолидации. Режим консолидации в исследовании SWOG 9019 состоял из двух химиопрепаратов – этопозид + цисплатин. Медиана выживаемости в первом исследовании составила 28 мес., во втором – 15 мес. [21].

Оксалиплатин подвергается в клетке биотрансформации с образованием положительно заряженного иона, который алкилирует ДНК, вызывая появление меж- и внутринитевых сшивок и нарушая синтез ДНК. Радиация увеличивает включение в клетку карбоплатина, причем этот эффект наиболее выражен в гипоксических клетках. Карбоплатин увеличивает количество однонитевых разрывов ДНК, вызванных радиацией. При его использовании одновременно с радиацией увеличивается количество погибших клеток, и рост опухоли контролируется более эффективно. Оксалиплатин как радиосенсибилизатор показывает синергичный с 5-фторурацилом эффект в отношении опухолевых клеток толстой кишки человека.

Цисплатин и 5-фторурацил в настоящее время являются стандартом лечения многих злокачественных опухолей и используются с целью улучшения результатов радиотерапии [28, 32, 37, 40, 53]. Цисплатин как радиосенсибилизатор рекомендован Национальным раковым институтом (NCI, США) для лечения местнораспространенного рака шейки матки.

В последние годы большое внимание уделяется взаимодействию радиотерапии с таргетными химиотерапевтическими агентами, изменяющими ответ опухоли на облучение. Применение химиотерапевтических агентов, воздействующих на конкретные механизмы радиорезистентности опу-

холи, в сочетании с лучевой терапией является перспективным направлением исследований.

Несмотря на то, что термин «целевая терапия» обычно используется для обозначения новых методов лечения, основанных на более глубоком понимании биологии опухолевой клетки, лучевая терапия уже давно применяется для целенаправленного лечения рака. В последние годы появилась возможность оптимизировать методы лучевой терапии: трехмерная конформальная лучевая терапия и конформальная лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) позволяют подводить максимальные дозы к опухолевой ткани и уменьшить лучевую нагрузку на здоровые органы и ткани.

Изучение основных механизмов опухолевой радиосенсибилизации позволило определить направления применения новых целевых терапевтических агентов:

- блокирование сигнальных путей;
- подавление репарации ДНК;
- синхронизация клеточного цикла;
- индукция апоптоза;
- ингибция тирозинкиназ;
- истощение нуклеотидов;
- ингибирование циклооксигеназы 2;
- замена генов-супрессоров опухоли;
- влияние на ангиогенез;
- реоксигенация опухолей;
- уменьшение числа гипоксических клеток.

### Блокирование сигнальных путей

Изучение сигнальных путей, которые активируются в ответ на ионизирующие излучения, позволило разработать методы подавления механизмов радиорезистентности опухолевых клеток без увеличения априорного ответа на облучение здоровых тканей. Блокирование EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) является последним примером развития целевой терапии. Трансдукции сигнала соответствуют различные биохимические этапы, которые

*Цисплатин и 5-фторурацил в настоящее время являются стандартом лечения многих злокачественных опухолей и используются с целью улучшения результатов радиотерапии. Цисплатин как радиосенсибилизатор рекомендован Национальным раковым институтом (NCI, США) для лечения местнораспространенного рака шейки матки.*

чем при лучевой терапии в монорежиме, благодаря более высоким показателям локального контроля. Двухлетняя выживаемость больных после комбинации «цисплатин + лучевая терапия» составила 26%, после лучевой терапии – 13% [46].

В исследовании SWOG 9504 83 пациентам с немелкоклеточным раком легкого была проведена лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 60 Гр на фоне химиотерапии препа-



вызывают изменения в экспрессии генов и влияют на рост клеток. Эти сигнальные пути многочисленны и сложны и могут взаимодействовать друг с другом. Роль сигнальных путей в ответе опухоли на облучение была продемонстрирована на радиорезистентных клетках с нарушенными сигнальными путями.

**Белки Ras.** Сигнал от рецептора EGF передается на молекулы-переносчики, среди которых важную роль играет белок K-Ras (p21RAS). Известно, что белок K-Ras выполняет свои функции в определенной пространственной структуре после прикрепления к внутренней поверхности клеточной мембраны. Этот процесс осуществляется с помощью фермента фарнезилтрансферазы, который присоединяет 15 фарнезиловых групп на COOH-окончание белка. Без фарнелизации Ras не способен фосфорилироваться и передавать сигналы от рецептора к ядру клетки. Были определены и синтезированы вещества, способные ингибировать активность фарнезилтрансферазы, что в эксперименте приводило к блокированию передачи внутриклеточного сигнала белком K-Ras и торможению опухолевого роста. В настоящее время эти препараты (L778.123, SCH66336, R115777) проходят I–III фазу клинических испытаний [5, 30].

Способность онкогенных Ras вызывать резистентность опухоли к ионизирующим излучениям подтверждена многими исследованиями. Ингибиторы фарнезилтрансферазы блокируют модификацию Ras и вызывают радиосенсибилизацию. Все эти данные позволяют предположить, что мутированные аллели Ras могут снижать радиочувствительность опухолевых клеток и увеличивать число жизнеспособных клеток после облучения. Таким образом, выявление сигнальных путей активированных Ras имеет важное значение для повышения радиочувствительности опухоли.

**EGFR.** Лигандами для EGFR являются эпидермальный фактор

роста (EGF) и трансформирующий фактор роста альфа (TGF-alpha). Сигналы, передаваемые при активации EGFR, определяют пролиферативную активность клетки, способность к дифференцировке, инвазию и метастазирование, индукцию ангиогенеза и т.д. Существуют неопровержимые свидетельства вовлеченности EGFR в опухолевую трансформацию эпителия бронхов [5, 24]. Выключение EGFR в экспериментальных моделях приводит к торможению опухолевой пролиферации.

Другим часто экспрессируемым рецептором на поверхности опухолевых клеток эпителия бронхов, особенно аденокарциномы, является рецептор ErbB-2, или HER2/neu. ErbB-2 представляет собой рецептор семейства EGFR с тирозинкиназной активностью. Лиганд для этого рецептора не определен, и считается, что он играет роль корцептора, в частности для EGFR, при формировании димерного комплекса и последующего аутофосфорилирования [5].

Сверхэкспрессия EGFR часто встречается в опухолях человека. В большом числе исследований подчеркивается связь между EGFR и устойчивостью опухоли к ионизирующим излучениям. Huamani и соавт. продемонстрировали, что раковые клетки предстательной железы (DU145 и PC-3) экспрессируют EGFR [13, 14, 47]. Более того, в преклинических исследованиях была обнаружена корреляция экспрессии EGFR с пролиферацией, ангиогенезом и миграцией опухолевых клеток, а также с радиорезистентностью опухоли [34, 38]. Экспрессия EGFR также коррелировала с высокими показателями шкалы Gleason, уровнем PSA и низкими показателями выживаемости [18].

Таким образом, рецепторы семейства EGFR, участвующие в регуляции важнейших свойств опухолевой клетки, являются перспективной мишенью для противоопухолевой терапии.

Моноклональные антитела специфично связываются с определенным рецептором и блоки-

руют передачу стимулирующего сигнала, что приводит к регрессии опухоли. В настоящее время синтезированы моноклональные антитела к рецептору EGF (IMC-C225) и ErbB-2 (трастузумаб) и проводится их клиническое изучение у больных немелкоклеточным раком легкого с экспрессией этих рецепторов. Перспективность такого подхода была продемонстрирована у больных раком молочной железы при использовании трастузумаба и у больных плоскоклеточным раком головы и шеи при назначении IMC-C225 [5].

Huang и соавт. [52] на экспериментальных моделях показали противоопухолевую активность лучевой терапии в сочетании с цетуксимабом (эрбитукс), обусловленную изменениями в репарации ДНК и экспрессии опухолевых ангиогенных факторов, включая VEGF или фактор VIII. Проведена III фаза клинического исследования по изучению эффективности цетуксимаба и лучевой терапии при опухолях головы и шеи. Результаты докорегионарного контроля показали преимущество химиолучевой терапии по сравнению с монорадикотерапией: однолетняя выживаемость – 69% против 59% и двухлетняя – 56% против 48% соответственно. Показатели двухлетней и трехлетней общей выживаемости у пациентов после комбинированной терапии составили 62% и 67%, а после монорадикотерапии – 55% и 44% соответственно ( $p = 0,2$ ). Отмечена минимальная токсическая реакция при применении комбинированной химиорадиотерапии. Частота мукозитов III–IV степени была одинакова в обеих группах: 55% после комбинированного лечения и 52% после одной лучевой терапии [10, 11].

Недавно опубликованные результаты рандомизированного исследования показали удвоение средней продолжительности жизни пациентов с местно-распространенными опухолями головы и шеи, получавших цетуксимаб одновременно с

Онкология

лучевой терапией по сравнению с лучевой терапией [52]. Однако существует определенная связь между мутациями EGFR и другими онкогенами, что ограничивает использование этого подхода.

Несколько клинических исследований изучали эффективность комбинации другого таргетного препарата – гефитиниба (Иресса) – с лучевой терапией у пациентов с глиомами, немелкоклеточным раком легкого, опухолями головы и шеи.

Проведено сравнительное исследование эффективности индукционного курса химиотерапии (карбоплатин, паклитаксел и иринотекан) и одновременного режима химиотерапии и лучевой терапии СОД 74 Гр у больных с местно-распространенными опухолями головы и шеи. Эффективность одновременной химиолучевой терапии была выше индукционного курса химиотерапии [52].

Гефитиниб используется в США в качестве монотерапии метастатического рака легкого при неэффективности платиносодержащих химиопрепаратов и доцетаксела.

### **Ингибирование циклооксигеназы-2**

Циклооксигеназа-2 (СОХ-2) является центральным ферментом в синтезе простагландинов. Экспрессия СОХ-2 наблюдается при воспалительных процессах и во многих опухолях человека: прямой кишки, молочной железы, желудка, легких, головы и шеи. Следствием гиперэкспрессии СОХ-2 в экспериментальной модели среди прочих является ингибирование апоптоза и индукция ангиогенеза. Использование ингибиторов СОХ-2 в сочетании с лучевой терапией приводит к значительной задержке роста опухоли в экспериментальных моделях рака предстательной железы, головы и шеи, головного мозга. Радиосенсибилизирующего влияния ингибиторов СОХ-2 на нормальные ткани пока не наблюдается, что имеет важное значение для расшире-

ния радиотерапевтического интервала [17, 31, 43, 48].

### **Синхронизация клеточного цикла**

Прогрессия клеточного цикла зависит от экспрессии циклинов и фосфорилирования/дефосфорилирования белков, регулирующих деятельность циклинов. В неопухолевых клетках после облучения происходит арест в G1/S-фазе (арест в G1 фазе часто отсутствует), репарация ДНК и/или индукция апоптоза. Молекулярный подход к p53 генной терапии направлен на восстановление белка p53 после облучения, ареста в G1 и апоптоза, что приводит к увеличению радиочувствительности опухоли [15]. Другой подход заключается в использовании росковитина для восстановления ареста в G1 после облучения. В доклинических исследованиях росковитин способствует увеличению ответа опухоли на лучевую терапию в клеточных линиях с мутированным p53 [17].

### **Антиангиогенная терапия**

Значение ангиогенеза в развитии и выживании опухолевых клеток было продемонстрировано в работе Folkman [17], где была впервые показана тесная взаимосвязь между интенсивностью васкуляризации и пери- и внутриопухолевым ростом опухоли.

Главным фактором, контролирующим образование сосудов, является недостаток кислорода. Гипоксия ткани опухоли при ее быстром росте стимулирует экспрессию проангиогенных ростковых факторов, главным образом, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) – ключевого медиатора ангиогенеза. У онкологических больных уровни VEGF повышены как в кровотоке, так и в ткани опухоли. Несмотря на то, что возникающая сосудистая сеть аномальна по своей структуре и функционированию, она очень важна для роста и метастазирования опухоли и в конечном счете определяет степень агрессивности опу-

холи. Помимо стимуляции роста опухоли путем индукции ангиогенеза, VEGF обладает рядом дополнительных свойств, которые важны для выживания и роста опухоли. К ним относятся антиапоптотическое действие на опухолевые клетки, повышение проницаемости сосудов, которое приводит к уменьшению поступления в опухоль химиотерапевтических препаратов, усиление резистентности опухоли к лучевой терапии, повышение риска метастазирования и подавление противоопухолевого иммунного ответа. Ткани, находящиеся в условиях гипоксии, относительно устойчивы к лучевой терапии. Изучая влияние на опухоли облучения и/или моноклональных антител к VEGF, многие исследователи пришли к заключению, что резистентность к лучевой терапии является результатом воздействия VEGF на интерстициальное давление и морфологию кровеносных сосудов в опухоли. Поскольку VEGF повышает интерстициальное давление, доставка кислорода в ткани опухоли происходит неравномерно, с формированием участков гипоксии, резистентных к лучевой терапии. Кровеносные сосуды в опухоли характеризуются незрелостью и извитостью, что ведет к их компрессии. Это также играет роль в развитии местной гипоксии и устойчивости к облучению.

Прицельное подавление активности VEGF может иметь существенное значение для противоопухолевой и лучевой терапии. К препаратам целенаправленного действия на рецепторы VEGF относятся низкомолекулярные ингибиторы, антитела и рибозимы. В настоящее время разрабатывается широкий спектр препаратов, прицельно действующих на систему VEGF. Наиболее перспективными из них представляются моноклональные антитела к VEGF и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы, блокирующие рецепторы VEGF. Среди препаратов этих классов



наиболее изученными являются: бевацизумаб (Авастин) – гуманизированные моноклональные антитела к VEGF; ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF – ваталаниб, блокирующий последующий сигнальный путь с мембраносвязанных тирозинкиназных рецепторов; рибозимы Ангиозим и Неовастат. На сегодняшний день оптимистично выглядят данные по бевацизумабу: крупные исследования продемонстрировали улучшение выживаемости больных колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого и молочной железы [17].

Таргетная антиангиогенная терапия в настоящее время является предметом многочисленных доклинических исследований, в том числе в сочетании с лучевой терапией. Многие модели опухоли продемонстрировали, что использование антиангиогенных агентов потенцирует эффекты ионизирующего излучения. Однако совместное применение этих препаратов и облучения, по-видимому, противоречит общепринятому мнению о роли гипоксии как основного фактора радиорезистентности опухоли. Для роста опухоли необходимо создание новых кровеносных сосудов. Процессы ангиогенеза находятся под контролем регуляторных положительных (VEGF и FGF, TGF- $\alpha$  и - $\beta$ ) и негативных факторов (ангиостатин, эндостатин, тромбоспондин и интерферон  $\alpha$ ). Одним из основных факторов роста клеток эндотелия является антиапоптотический фактор для эндотелиальных клеток солидных опухолей – VEGF. Облучение большого числа клеточных линий может привести к повышенной экспрессии VEGF [25]. Многие антиангиогенные агенты были использованы на доклинических моделях в сочетании с облучением: ангиостатин, ингибиторы рецепторов VEGF и моноклональные антитела к VEGF.

Предлагаемые механизмы радиосенсибилизации многочис-

ленны: ингибирование образования новых кровеносных сосудов, прямая радиосенсибилизация эндотелиальных клеток, индукция апоптоза, прямая радиосенсибилизация опухолевых клеток и уменьшение гипоксической фракции опухолевых клеток. Во многих клинических исследованиях показано, что гиперэкспрессия VEGF снижает ответ опухоли на лучевую и химиотерапию. Первая фаза клинического исследования оценила возможность интегрального применения бевацизумаба с лучевой терапией в предоперационном периоде у больных местно-распространенным раком прямой кишки [52]. Через 7 недель после окончания химиотерапии бевацизумабом в дозе 10 мг/кг и лучевой терапии СОД 50,4 Гр за 28 фракций выполнено хирургическое лечение. У 6 из 7 прооперированных пациентов отмечены лишь минимальные опухолевые изменения в прямой кишке.

#### **Использование лучевой терапии как сенсибилизатора**

Лучевая терапия может быть использована для управления системной терапией. Облучение может вызвать экспрессию определенных генов, непосредственно не участвующих в ответе клетки на облучение, что может быть использовано для увеличения противоопухолевого ответа на другие виды лечения, такие как иммунотерапия, генная терапия или молекулярная целевая терапия. Облучение приводит к повышенной экспрессии большого числа поверхностных рецепторов во многих моделях клеток [17]. Примером такого подхода является использование облучения и цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL).

#### **Заключение**

В настоящее время разрабатывается концепция целевой терапии в сочетании с облучением. Однако эффективность этого подхода ограничена в связи с измен-

чивостью биологии опухоли и разницей в радиосенсибилизирующем эффекте. Например, селективное ингибирование киназы Raf1 приводит к радиосенсибилизации только в определенных типах клеток [39]. Для решения конкретных задач таргетной терапии необходимо учитывать несколько механизмов, влияющих на выживаемость раковых клеток после облучения: регулирование репарации радиационных повреждений и гибели клеток, действие на клеточный цикл, ингибирование опухолевого ангиогенеза. Пример антиангиогенного сопутствующего об-

*Лучевая терапия может быть использована для управления системной терапией. Облучение может вызвать экспрессию определенных генов, непосредственно не участвующих в ответе клетки на облучение, что может быть использовано для увеличения противоопухолевого ответа на другие виды лечения, такие как иммунотерапия, генная терапия или молекулярная целевая терапия. Облучение приводит к повышенной экспрессии большого числа поверхностных рецепторов во многих моделях клеток.*

лучения свидетельствует о необходимости понимания динамического взаимодействия между опухолевыми клетками и перитуморальной сосудистой средой. Требуются клинические исследования для оценки эффективности и безопасности этого подхода. Получены исследования по применению цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией. Число таргетных препаратов, связанных с лучевой терапией, возрастает, что требует дальнейших исследований. ☺



# Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС

Л.К. ЦОЙ

*В последние годы отмечается резкий рост числа обращений в лечебные учреждения пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Наиболее частыми среди них являются различные формы мастопатии. По данным разных авторов, частота встречаемости этого заболевания у женщин достигает 50–60% [4–6].*

По определению ВОЗ (Женева, 1984), мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь, дисгормональная дисплазия молочных желез) – дисгормональный гиперпластический процесс, характеризующийся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительно-тканного компонентов [8, 9].

Фиброзно-кистозная болезнь весьма неоднородна по своим клиническим, рентгенологическим и морфологическим проявлениям. Этиология заболевания также многообразна. Возникновение мастопатии часто связывают с нарушениями репродуктивной сферы женщины, социально-бытовыми проблемами, гормональным дисбалансом, различного характера гепатопатиями, приводящими к гормонально-обменным нарушениям [1, 4, 12, 17].

Клинически фиброзно-кистозная болезнь проявляется, прежде всего, масталгией, различной по характеру и степени интенсивности. Как правило, боли в молочных железах беспокоят пациентку перед менструацией или в середине менструального цикла. Часто подобные жалобы сопровождаются увеличением в объеме, нагрубанием, отеком молочных желез. Ткани становятся неоднородными, болезненными при пальпации, формируются уплотнения. При надавливании на соски могут появиться выделения [1, 20, 21].

Несмотря на множество предложенных классификаций мастопатии, ни одна из них до конца не отражает всего многообразия происходящих при этом морфологических изменений в молочной железе. В клинической практике чаще всего используется классификация, предложенная Н. И. Рожковой (1993), где выделены следующие формы мастопатии: диффузная мастопатия

с преобладанием железистого компонента (аденоз); диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента; диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента; смешанная диффузная фиброзно-кистозная мастопатия; склерозирующий аденоз; узловая фиброзно-кистозная мастопатия.

По степени выраженности выявленных изменений диффузную фиброзно-кистозную мастопатию (ФКМ) подразделяют на незначительно, умеренно и резко выраженную.

По степени пролиферативной активности эпителия различают: мастопатию без пролиферации (I степень); мастопатию с пролиферацией эпителия (II степень); мастопатию с атипической пролиферацией эпителия (III степень) [9, 10].

В связи с наличием широкого спектра клинических и гистологических проявлений лечение диффузной мастопатии представляет большую сложность и требует, в первую очередь, установления основных причин заболевания. Адекватно подобранная терапия должна быть комплексной, длительной, с учетом гормональных, метаболических особенностей организма больного, сопутствующих заболеваний.

По современным представлениям в комплексную программу





лечения диффузной мастопатии включается фитотерапия – сборы трав разнонаправленного действия.

Одним из наиболее эффективных средств лечения мастопатии и предменструального синдрома является комбинированный лекарственный препарат Мастодинон (производитель – немецкая компания «Бионорика»). Основным компонентом препарата является экстракт плодов прутняка BN0 1095. Кроме того, в его состав входят стеблелист василистниковидный, фиалка альпийская, грудощник горький, касатик разноцветный, тигровая лилия. Использование прутняка обыкновенного (синоним – авраамово дерево; лат. *Vitex agnus castus*) имеет многовековую историю (первое описание относится к IV веку до н. э.). Широкое применение *Vitex agnus castus* нашел в лечении гинекологических заболеваний: расстройства менструального цикла, аменорея, недостаточность лютеиновой фазы, предменструальный синдром. С 1975 г. экстракт плодов прутняка используется в виде фитопрепарата Мастодинон [3].

Основным механизмом действия является стимулирующее воздействие на дофаминовые D2-рецепторы передней доли гипофиза, что приводит к снижению секреции пролактина [16].

Гиперпролактинемия, не связанная с беременностью и лактацией, оказывает прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях, который реализуется путем усиления продукции эстрогенов яичниками. Играет роль также способность пролактина увеличивать содержание рецепторов эстрадиола в тканях молочных желез. Эти механизмы обуславливают развитие всего симптомокомплекса, характерного для предменструального синдрома и фиброзно-кистозной болезни [1, 8, 9, 12].

Снижение повышенного уровня пролактина вследствие прие-

ма Мастодинона приводит к регрессу патологических процессов в молочных железах и купирует циклический болевой синдром при мастопатии или предменструальном синдроме. При нормализации уровня пролактина восстанавливается ритмичная выработка и соотношение гонадотропных гормонов, ликвидируется дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном, что способствует восстановлению менструального цикла.

Рекомендуемый режим приема Мастодинона – по 30 капель (1 таблетке) 2 раза в день в течение 3 месяцев без перерыва независимо от менструального цикла. После этого можно сделать перерыв на 1–2 месяца, затем возобновить прием препарата. Клиническое улучшение отмечается через 4–6 недель применения. Индивидуальная непереносимость препарата встречается крайне редко.

В отличие от многих биологически активных добавок, рекламируемых для лечения фиброзно-кистозной болезни, эффективность Мастодинона продемонстрирована в целом ряде научных исследований, результаты которых опубликованы в отечественной и зарубежной литературе [2].

Наиболее удовлетворительные результаты получены в группе пациенток с диффузными формами мастопатии и предменструальным синдромом (n=1472). 1064 пациентки (72,3%) отметили значительное улучшение самочувствия (снижение плотности тканей молочных желез, уменьшение или прекращение выделений из сосков, нормализацию менструального цикла, уменьшению головных болей и болей внизу живота), 397 женщин не зафиксировали изменений в своем состоянии и только 11 пациенток пожаловались на усиление симптоматики.

В группе больных с выраженной формой мастопатии и наличием заполненных кист (77 женщин) 45,5% пациенток отметили

уменьшение болезненных ощущений, снижение предменструального напряжения. Однако значимого влияния Мастодинона на динамику кистозных образований за период наблюдения отмечено не было.

При лечении женщин с сопутствующими нарушениями менструальной функции (n=245) у 171 (69,9%) пациентки ритм и объем менструальных кровотечений нормализовался, в значительной мере улучшилось и общее самочувствие на фоне полного прекращения дискомфорта в груди.

Другое плацебо-контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование

*По определению ВОЗ (Женева, 1984), мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь, дисгормональная дисплазия молочных желез) – дисгормональный гиперпластический процесс, характеризующийся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительно-тканного компонентов.*

эффективности Мастодинона (капли) в лечении циклической масталгии было проведено М. Halaska и соавт. (1999) [18]. Интенсивность масталгии оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы (от 0 мм как отсутствие боли до 100 мм как нестерпимая боль) и составила 63,5 мм в основной группе и 58 мм в группе контроля. Через 1–2 цикла среднее снижение интенсивности боли составило 21,4/33,7 мм на фоне приема Мастодинона (n=48) в сравнении с 10,6/20,3 мм в группе плацебо (n=49), различия статистически



достоверны ( $p = 0,018$ ;  $p = 0,006$ ). Через 2 лечебных цикла у 71,2% женщин основной группы интенсивность боли по данным ВАШ не превышала 35 мм. Через 3 лечебных цикла в среднем интенсивность боли по ВАШ снизилась на 54% (34,3 мм) в основной группе и на 40% (25,7 мм) в группе плацебо ( $p = 0,064$ ). Кроме того, у женщин с исходно тяжелой масталгией значительно уменьшилось число дней, во время которых они отмечали болевые ощущения. Уже через 2 цикла терапии 50% пациенток не отмечали наличие дней с тяжелым болевым синдромом. В дальнейшем данная благоприятная тенденция сохранялась. В ходе исследования наблюдалась хорошая переносимость Мастодинона.

В Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова (Москва) проводилось изучение эффективности лечения дисгормональной патологии молочных желез Мастодиноном в течение 1 года (Т. Т. Тагиева, А. И. Волобуев, 2000) [15]. В исследование

тервалами в 3 мес. У 42 (52,5%) из 80 пациенток диагностировалась ФКМ с преобладанием фиброзного компонента. У 27 (33,7%) из 80 женщин были выявлены изменения, характерные для ФКМ, с преобладанием железистого компонента. У 11 (13,7%) пациенток была диагностирована мастопатия с преобладанием кистозного компонента. Более чем у половины женщин (85%) проявлялся умеренно выраженный симптом предменструального напряжения, сопровождающийся отеком, увеличением объема желез, болевыми ощущениями.

На фоне проведенной терапии у большинства пациенток был отмечен положительный клинический эффект, который характеризовался снижением болевого синдрома, уменьшением, а иногда и полным исчезновением нагрубания молочных желез в предменструальном периоде. Кроме этого, у 29 пациенток отмечено положительное влияние терапии на психоэмоциональное состояние. В 17 (21,2%) случаях динамики отмечено не было.

При клиническом обследовании у 49 (61,2%) пациенток отмечено снижение плотности и болезненности молочных желез. У 31 (38,7%) женщины значимых изменений со стороны молочных желез не обнаружено. Отрицательная динамика ни в одном случае не отмечена.

Через год от начала лечения у 12 (15%) из 80 женщин отмечена положительная рентгенологическая динамика, которая заключалась в уменьшении плотности железистого и фиброзного компонентов за счет снижения объема гиперплазированных элементов.

В группе пациенток с кистозной формой заболевания субъективное улучшение было отмечено у 8 из 11 женщин. При клинико-рентгенологической оценке улучшение, проявляющееся в уменьшении объема и числа кистозных образований,

отмечено у 4 пациенток. При динамическом УЗИ был отмечен регресс мелких кист, не превышающих в диаметре 0,5 см. Подавляющее большинство женщин отметили, что прием Мастодинона способствовал нормализации регулярного менструального цикла наряду с уменьшением сопутствующей симптоматики.

225 пациенток с диффузной фиброзно-кистозной мастопатией были обследованы в отделении опухолей молочных желез Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН (В. П. Летагин, И. В. Высоцкая, 2007) [7]. Применение Мастодинона у 171 (76%) женщины сопровождалось явным субъективным улучшением состояния в виде уменьшения нагрубания и отека молочных желез, исчезновения болевого синдрома. Клинические данные в 72% случаев были подтверждены результатами маммографии, УЗИ и термографии. Отсутствие эффекта отмечено только у 49 (21,7%) пациенток, а отрицательная динамика – лишь в 5 (2%) случаях.

Высокую эффективность продемонстрировал Мастодинон при лечении мастодинии. Из 89 больных с выраженным болевым синдромом в процессе терапии полный эффект был получен у 75 (84,2%).

Еще одно крупное исследование выполнено в Российском Федеральном Маммологическом центре на базе ФГУ рентгенодиагностики Минздравсоцразвития (Н. И. Рожкова, Е. В. Меских, 2008) [11,12].

В анализируемую группу вошло 120 женщин в возрасте от 20 до 55 лет. Из них диффузная ФКМ с преобладанием фиброзного компонента наблюдалась у 45 пациенток (37,5%); с преобладанием железистого компонента – у 36 больных (30%); с преобладанием кистозного компонента – у 39 (32,5%). Болевой синдром различной степени выраженности отмечали 85% пациенток. Уплотнение в молоч-

*Одним из наиболее эффективных средств лечения мастопатии и предменструального синдрома является комбинированный лекарственный препарат Мастодинон (производитель – немецкая компания «Бионорика»).*

было включено 80 пациенток позднего репродуктивного возраста (средний возраст 42,1±0,1). Перед применением препарата проводилось комплексное обследование: состояние молочных желез оценивали на основании жалоб пациенток, осмотра, данных маммографии и УЗИ молочных желез. Клиническое исследование осуществляли до начала терапии и в дальнейшем с ин-



ных железах пальпировалось у 45 женщин (37,5%), синдром сецернирующих молочных желез был выявлен в 21 случае (17,5%).

Терапия Мастодионом проводилась по стандартной схеме (1 таблетка 2 раза в день) всем пациенткам. Дополнительно 39 больным, у которых были выявлены легкие и умеренно выраженные депрессивные расстройства, был назначен препарат Гелариум Гиперикум (экстракт зверобоя продырявленного). Контроль лечения осуществлялся через 3 месяца от начала приема препаратов.

Были получены следующие результаты: у 37,5% больных диффузной ФКМ с преобладанием фиброзного компонента, у 30% больных диффузной ФКМ с преобладанием железистого компонента и у 32,5% больных диффузной ФКМ с преобладанием кистозного компонента отмечался положительный эффект, что проявлялось уменьшением интенсивности масталгии, определяемой в баллах, причем в основном у больных с выраженным болевым синдромом (30%). Объективный эффект регистрировался на маммограммах в виде уменьшения плотности и отека тканей в большей степени у больных диффузными формами мастопатии с преобладанием кистозного компонента. У больных с легкими и умеренно выраженными депрессивными расстройствами через 4 недели после приема Гелариума Гиперикума наблюдалось повышение настроения, восстанавливалась работоспособность, исчезала бессонница и тревожность. Последующий контроль через 6 месяцев показал, что положительный эффект от приема Мастодиона и Гелариума Гиперикума сохранялся у 88% больных.

В комплексной терапии фиброзно-кистозной болезни, сочетающейся с предменструальным синдромом, хорошо себя зарекомендовал еще один фитопрепарат – Циклодинон (компания «Бионорика», Германия).

В отличие от Мастодиона, Циклодинон является монопрепаратом экстракта плодов авраамова дерева (*Fructus agnus castus*), при этом содержание экстракта в суточной дозе в нем выше (100 г раствора содержат 0,192–0,288 г сухого экстракта плодов прутняка) [9]. Форма выпуска – капли и таблетки для приема внутрь. Режим приема – по 40 капель или по 1 таблетке один раз в день, утром. Побочные эффекты наблюдаются крайне редко. Аналогично Мастодиону, Циклодинон устраняет гиперпролактинемия, в том числе незначительно выраженную (супрафизиологическую) и «латентную», проявляющуюся в условиях стресса и ночного сна [9,12]. Тем самым он способствует нормализации уровня половых гормонов, корректирует нарушения менструальной функции, связанной с недостаточностью второй фазы, купирует предменструальный синдром, боли внизу живота, мастодианию.

В исследовании, проведенном Е. В. Kilicdaga, Е. Tagima и соавт. (2004), изучали применение препарата из экстрактов плодов прутняка (Циклодинон) для лечения умеренной гиперпролактинемии и масталгии, а также сравнивали его эффективность с бромокриптином [19]. В 1-ю группу испытуемых вошли 40 женщин с умеренной гиперпролактинемией, во 2-ю – 40 пациенток, страдающих циклической масталгией. В каждой группе пациентки были в случайном порядке поделены на две подгруппы, одна из которых получала трехмесячный курс бромокриптина 2,5 мг два раза в день, другая – Циклодинон 40 мг ежедневно. Эффективность терапии оценивалась посредством сравнения показателей пролактина в сыворотке крови на 5–8-й день менструального цикла до прохождения курса лечения и после (группа 1) и изучения болевых ощущений в молочных железах (группа 2, оценка по визуальной аналоговой шкале).

Уровень пролактина снизился с  $945,66 \pm 173,46$  до  $529,19 \pm 279,65$  мМЕ/л при приеме *Fructus agnus castus* и с  $885,04 \pm 177,45$  до  $472,68 \pm 265,64$  мМЕ/л при приеме бромокриптина (нормальный уровень 25,20–628,53 мМЕ/л). В обеих группах наблюдался достаточно низкий уровень пролактина после завершения курса лечения ( $p < 0,0001$  в обеих группах). У пациентов с масталгией болевые ощущения снизились с 6,8

*В комплексной терапии фиброзно-кистозной болезни, сочетающейся с предменструальным синдромом, хорошо себя зарекомендовал еще один фитопрепарат – Циклодинон (компания «Бионорика», Германия).*

$\pm 2,29$  до  $1,9 \pm 1,92$  при приеме Циклодинона и с  $6,3 \pm 2,45$  до  $0,89 \pm 1,05$  при приеме бромокриптина. В обеих группах после прохождения курса лечения наблюдалось значительное уменьшение болевых ощущений в молочных железах ( $p < 0,0001$  для обеих групп). Однако 12,5% пациенток, принимавших бромокриптин, жаловались на тошноту и рвоту, в то время как при приеме Циклодинона побочных эффектов отмечено не было.

Аналогичные данные получены отечественными исследователями (Л. В. Сутурина, Л. Н. Попова, 2010) [14].

Таким образом, действие Циклодинона по снижению уровня пролактина и уменьшению болевых ощущений в молочных железах похоже на действие бромокриптина, однако его преимуществом является более низкая стоимость и лучшей переносимость, что не ограничивает длительность приема препарата.

Весьма результативным оказалось исследование, проведенное на базе Научного центра акушер-

ства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова (Москва), целью которого было использование фитопрепарата Циклодинон у пациенток репродуктивного возраста с недостаточностью функции желтого тела, обусловленной гиперпролактинемией (В. П. Сметник, Л. Б. Бутарева, 2005) [13].

Комплексному клинико-лабораторному обследованию подверглись 20 пациенток в возрасте от 25 до 41 ( $30,0 \pm 0,9$ ) года с относительной гиперпролактинемией, страдающие нарушениями менструального цикла различного характера. Группу контроля составили 15 соматически здоровых женщин в возрасте от 24 до 26 лет (5).

Всех обследованных пациенток основной группы разделили на две подгруппы (А и В) по степени повышения базального уровня пролактина. Так у 13 (65%) пациенток, отнесенных в подгруппу А, показатели среднего исходного уровня пролактина находились в диапазоне от 618,0 мМЕ/л до 774,0 мМЕ/л, составив в среднем 698,8 мМЕ/л. У остальных 7 (35%) данный средний исходный параметр достигал 1066,0 мМЕ/л (1028–1098 мМЕ/л), они и составили подгруппу В.

Несмотря на объективные различия в базальном уровне пролактина, средние исходные концентрации эстрадиола по подгруппам существенно не отличались и составили 159,0 нмоль/л для подгруппы А и 163,1 нмоль/л для подгруппы В. Выявленные уровни прогестерона (соответственно 18,5 нмоль/л и 8,7 нмоль/л), исходно пониженные по сравнению с нормативными значениями и с показателями в группе контроля, свидетельствовали о недостаточности функции желтого тела.

Вместе с тем показатели средних конечных значений уровня пролактина после 3-месячной терапии Циклодиноном заметно отличались. Так, у пациенток подгруппы А как в раннюю

фолликулиновую, так и лютеиновую фазы цикла, средние конечные показатели уровня пролактина снизились до нормальных значений (498,7 мМЕ/л и 501,6 мМЕ/л соответственно). В то же время у 7 пациенток подгруппы В конечные средние показатели пролактина и во II и в I фазы менструального цикла не достигли нормативных отметок, а оставались повышенными (от 760 мМЕ/л до 821,6 мМЕ/л соответственно).

Степени снижения средних исходных уровней пролактина в подгруппе А в I и II фазы менструального цикла были сопоставимы и составили 39,9% и 42,2%. В то же время в подгруппе В отмечалось более чем полуторократное по сравнению с подгруппой А повышение средних конечных показателей прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла (60,6% против 34,6%;  $p < 0,05$ ).

Терапевтическая эффективность применения Циклодинона в обеих подгруппах подтверждена не только клиническими данными (восстановление ритма менструации) и результатами эхографического мониторинга (УЗ-признаки произошедшей овуляции, наличие полноценных желтых тел), но и повышением уровней прогестерона на 20–21-й дни цикла.

К концу 3 месяца терапии ни в одном из наблюдений не было отмечено увеличения размеров тела матки и прогрессирования аденомиоза, а также миоматозных узлов. Во всех случаях на момент завершения терапии состояние эндометрия соответствовало фазе менструального цикла.

Ультразвуковой мониторинг не выявил изменений в эхографической картине соотношения стромального, железистого компонентов и жировой ткани молочной железы до и после 3-месячного курса терапии. Вместе с тем, субъективное улучшение в отношении циклической масталгии было констатировано

практически у всех 8 пациенток. Всеми отмечалась хорошая переносимость препарата.

На основании полученных результатов авторы резюмируют:

Способность Циклодинона эффективно снижать повышенную секрецию пролактина отражает его «центральное» действие, обусловленное стимулирующим влиянием на дофаминовые рецепторы аденогипофиза.

При относительной функциональной гиперпролактинемии (600–700 мМЕ/л) Циклодинон может нормализовать уровень пролактина в 100% случаев, при более высоких показателях (от 800 до 1000 мМЕ/л) эффективность не превышает 40%, что, по-видимому, служит показанием для увеличения используемых доз и/или более продолжительной терапии.

Под влиянием Циклодинона наблюдается повышение циклической секреции прогестерона в лютеиновую фазу цикла, что способствует нормализации ритма менструаций.

Циклодинон может рассматриваться как альтернатива лечению другими стимуляторами дофаминовых рецепторов при их непереносимости у больных с относительной гиперпролактинемией неопухолевого генеза.

Растительные агонисты дофаминовых рецепторов нашли свое применение при масталгии – одного из симптомов фиброзно-кистозной болезни молочной железы, и являются составной частью комплексной терапии предменструального синдрома.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали высокую эффективность Мастодинона и Циклодинона у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез и нарушениями менструальной функции. Следует подчеркнуть, что высокая эффективность препаратов в сочетании с низкой частотой побочных реакций делает их чрезвычайно привлекательными для широкого применения. ☺

phytoneering

Целебная сила растений

# Мастодинон®

Растительный негормональный препарат

Нежная забота  
о Вашей груди



Реклама

Рег. уд.  
П № 014026/02  
от 09.10.2007  
П № 014026/01  
от 09.10.2007

- Эффективен при мастопатии и предменструальном синдроме
- Восстанавливает нарушенный баланс гормонов, воздействуя на причину заболевания
- Устраняет боли в молочных железах
- Хорошо переносится



**BIONORICA®**

The *phytoneering* company

<http://www.bionorica.ru>



# Множественные эндокринные неоплазии

К.м.н. А.Е. КУЗЬМИНОВ

*Синдром множественных эндокринных неоплазий (MEN) сопровождается развитием опухолей двух или более эндокринных желез с возможным синтезом и/или секретированием гормонов [1]. Сейчас выделяют две основные формы множественных эндокринных неоплазий – MEN I и MEN II, каждая из которых характеризуется развитием опухолей в определенных эндокринных железах.*

**Н**аличие опухолей в паращитовидных железах, поджелудочной железе (из островковых клеток) и переднем гипофизе характеризуется как синдром множественных эндокринных неоплазий I (синдром Вермера) [1, 2], а медулярный рак щитовидной железы с сопутствующей феохромоцитомой и гиперпаратиреозом характеризуется как синдром множественных эндокринных неоплазий MEN II (синдром Сиппла) [3]. MEN II встречается в трех клинических вариантах: MEN IIa, MEN IIb и семейный медулярный рак щитовидной железы как единственное проявление синдрома множественных эндокринных неоплазий. Хотя синдромы MEN I и MEN II обычно протекают как совершенно разные заболевания, иногда встречаются случаи, которые могут быть ассоциированы как с синдромом MEN I, так и с MEN II.

## Множественные эндокринные неоплазии, тип I (MEN I)

Как уже говорилось, главными составляющими синдрома MEN I являются опухоли гипофиза, поджелудочной железы и паращитовидных желез [2]. У некоторых пациентов помимо этого могут развиваться опухоли коры надпочечников, карциноиды, ангиофибромы лица, коллагеноз

и липоматоз [2]. Первичный гиперпаратиреоз – основное проявление синдрома MEN I, он развивается более чем у 95% пациентов. Частота опухолей из островковых клеток поджелудочной железы по разным оценкам колеблется от 30% до 80%. Как правило, эти опухоли продуцируют огромное количество гормонов, таких как гастрин, инсулин, глюкагон или вазоинтестинальный пептид, что сопровождается развитием соответствующих клинических синдромов [2]. Клиническим проявлением гастриномы является синдром Золлингера–Эллисона. Ассоциированные с синдромом MEN I гастриномы обычно множественные и расположены в виде мелких узлов (<1 см) в подслизистом слое двенадцатиперстной кишки, реже – в поджелудочной железе. Следует подчеркнуть, что при синдроме MEN I гастриномы часто сочетаются с другими опухолями кишечника и поджелудочной железы [5]. Инсулинома развивается в 10–30% случаев и редко является первым проявлением синдрома MEN I. Первыми симптомами таких инсулином (как и при спорадических инсулиномах) является нейрогликопения, возникающая, как правило, во время голодания.

Аденомы гипофиза встречаются приблизительно у 30% пациентов, страдающих синдромом MEN I, и

чаще представляют собой пролактинсекретирующие микроаденомы или нефункционирующие опухоли [6, 7]. Реже встречаются опухоли, секретирующие АКТГ и СТГ. Симптомы в таких случаях сходны с таковыми при спорадических опухолях.

Спорадические нейроэндокринные опухоли (карциноиды) чаще развиваются в органах – производных среднего отдела первичной кишки эмбриона [8]. Карциноиды, ассоциированные с синдромом MEN I, напротив, возникают главным образом в органах, являющихся производными передней кишки, таких как тимус, бронхи, желудок, поджелудочная железа и двенадцатиперстная кишка, и составляют примерно 14% всех случаев синдрома MEN I [9].

Синдром MEN I обусловлен мутацией в одном из аллелей гена *men1*, который расположен в 11q13 хромосоме и состоит из 10 экзонов с 1830 парами оснований. Этот ген кодирует ядерный белок под названием MENIN, который состоит из 610 аминокислот. Основные функции белка MENIN – регуляция транскрипции, стабильность генома и деление клетки [2]. Развитие опухоли происходит при возникновении мутации в оставшемся аллеле: продукция белка MENIN падает, что стимулирует деление клетки и способствует накоплению других клеточных мутаций. При подозрении на наличие у пациента синдрома MEN I необходимо выполнить генетический анализ на выявление мутаций в соответствующем гене.

## Диагностика опухолей при синдроме MEN I

Пациентам – носителям мутации MEN I рекомендуется проводить скрининг биохимических маркеров



каждые 1–3 года на гиперпаратиреозидизм, пролактиному, гастриному, инсулиному и другие опухоли кишечника и поджелудочной железы.

До последнего времени считалось, что измерение общего кальция в крови вполне достаточно для выявления гиперпаратиреозидизма при синдроме MEN I [10]. Добиваться максимальной чувствительности теста для постановки диагноза на минимальной стадии считалось нецелесообразным. Однако последние исследования показали, что даже в отсутствие гиперкальциемии у пациентов с гиперпаратиреозидизмом повышен риск сердечно-сосудистых осложнений [11], что подталкивает к включению в обязательный скрининговый тест определение концентрации паратгормона в сыворотке крови в дополнение к измерению кальция.

Жизненно важным тестом для выявления гастриномы является определение уровня гастрина натощак, однако при гипохлоргидрии и пептической язве желудка могут быть ложноположительные результаты [12]. Гипохлоргидрию можно исключить путем измерения базальной секреции соляной кислоты [12]. Подтвердить диагноз гастриномы можно с помощью определения уровня гастрина после стимуляции секретинном [13]. Определение концентрации глюкозы натощак является скрининговым тестом на инсулиному [12]. При подозрении на инсулиному следует определить концентрацию инсулина в крови. У пациентов с инсулиномой гипогликемия развивается во время голодания. Концентрацию инсулина, проинсулина и С-пептида также следует определять натощак [14].

Для определения карциноида при синдроме MEN I высокую эффективность показал тест на хромогранин А, однако довольно часто карциноидные опухоли являются нефункционирующими [15]. Диагностическим методом выбора для скрининга карциноидов средостения или бронхов является компьютерная томография, для карциноидов двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы – эндоскопическое исследование с ультрасо-

нографией [12]. Сцинтиграфия с радиоактивным октреотидом также может быть полезна в выявлении нейроэндокринных опухолей.

Для выявления секретирующих опухолей гипофиза необходимо определение соответствующего гормона в крови и проведение МРТ.

### **Подходы к лечению опухолей при синдроме MEN I**

При синдроме MEN I могут развиваться множественные опухоли в одной ткани или в разных тканях и органах. Поскольку крайне агрессивное течение таких опухолей встречается редко, основным подходом к лечению таких больных является хирургическое удаление.

В отличие от резекции одной из паращитовидных желез, которая проводится в случае спорадического первичного гиперпаратиреозидизма, при синдроме MEN I выполняется тотальная паратиреоидэктомия и тимэктомия с аутотрансплантацией ткани паращитовидной железы в грудиноключичнососцевидную мышцу или предплечье [16]. Постоперационный период может осложняться персистирующим и рецидивирующим гипопаратиреозидизмом [16]. Так как злокачественное перерождение опухолей паращитовидных желез при синдроме MEN I происходит редко, возможна лекарственная терапия в течение продолжительного периода времени. Недавно разработанные препараты кальцимитетики [17] повышают чувствительность рецепторов кальция на поверхности паращитовидных желез, что снижает секрецию паратгормона, кроме того, кальцимитетики вызывают регрессию гиперплазии паращитовидных желез [18].

Что касается опухолей поджелудочной железы при синдроме MEN I, то возможности хирургического метода здесь ограничены в связи с множественностью и маленькими размерами образований. В одном ретроспективном исследовании было показано, что при опухолях поджелудочной железы менее 2 см в диаметре хирургическое лечение не имеет преимуществ перед консервативным лечением [19]. Однако анализ по подгруппам показал, что

при раннем выявлении ассоциированных с синдромом MEN I опухолей хирургическое лечение дает лучшие результаты [20].

Для лечения ассоциированного с гастриномой синдрома Золлинера–Эллисона применяются ингибиторы протонной помпы, которые позволяют длительное время контролировать симптомы заболевания [21]. Интраоперационная диагностика (даже с применением ультразвукового исследования) и тем более лечение затруднены (22,5) в связи с тем, что гастриномы при синдроме MEN I обычно множественные и мелкие.

Напротив, интраоперационное ультразвуковое исследование оказалось крайне чувствительным (до 90%) в выявлении инсулином [23]. Перед выполнением оперативного вмешательства пациента следует тщательно обследовать на наличие других опухолей, а именно гастрином и карциноида, а также исключить диссеминацию опухолевого процесса. Лечение опухолей гипофиза заключается в трансфеноидальном удалении образования, также как в случаях спорадических опухолей [24]. Пролактиномы хорошо реагируют на лечение агонистами дофаминовых рецепторов, которые можно использовать в течение длительного периода времени [25].

### **Множественные эндокринные неоплазии, тип II (MEN II)**

Как уже было сказано выше, синдром MEN II представляет собой сочетание медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и опухолей паращитовидных желез. Выделяют три клинических варианта синдрома MEN II: MEN IIa, MEN IIb и семейный медуллярный рак щитовидной железы как единственное проявление. Вариант MEN IIa является типичным течением синдрома MEN II и сопровождается развитием медуллярного рака щитовидной железы с феохромоцитомой (у 50% пациентов), которая может быть двусторонней, и опухолями паращитовидных желез (у 20% пациентов). MEN IIb составляет лишь 5% всех случаев синдрома MEN II и характеризуется наличи-

Онкология

ем медуллярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы в сочетании с марфаноидным habitusом, множественными невриномами слизистых, нарушением функции вегетативных ганглиев желудочно-кишечного тракта, что может привести к развитию множественных дивертикулов и мегаколон [5].

Все варианты MEN II вызваны мутацией протоонкогена *c-ret* в области 10cen-10q11.2. Специфические мутации *c-ret* были идентифицированы для каждого из вариантов MEN II [5]. При подозрении на наличие у пациента синдрома MEN II необходимо выполнить генетический анализ на выявление мутаций в соответствующем гене.

### Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ)

Эта опухоль развивается из парафолликулярных кальцитонинпродуцирующих клеток (С-клеток) щитовидной железы и является первым клиническим проявлением в большинстве случаев синдрома MEN II. При синдроме MEN IIb течение МРЩЖ более злокачественное, чем при синдроме MEN IIa. Наиболее благоприятное течение МРЩЖ отмечается при наследственной форме заболевания [27]. На первом этапе развития МРЩЖ отмечается мультифокальная С-клеточная гиперплазия, период малигнизации которой сильно варьирует и может занять несколько лет [28]. Для МРЩЖ характерно развитие регионарных (в лимфоузлы шеи и средостения) и отдаленных метастазов (в печень, кости и легкие) [29].

У пациентов с синдромом MEN IIa биохимические проявления МРЩЖ, как правило, возникают в возрасте от 5 до 25 лет. При запущенной форме МРЩЖ характеризуется образованием массивных конгломератов лимфоузлов на шее, сопровождающихся болью, которые могут развиваться в возрасте 15-20 лет. При диссеминации процесса на фоне высокой концентрации кальцитонина в плазме может появиться диарея.

Развитие МРЩЖ, как правило, коррелирует с повышением уровня кальцитонина в крови (базаль-

ного или при стимуляции пентагастрином или кальцием), то есть кальцитонин можно расценивать как специфический опухолевый маркер МРЩЖ (базальные значения кальцитонина крови не должны превышать в норме 10 нг/мл). В 70-е годы был разработан тест стимуляции секреции кальцитонина пентагастрином или кальцием, что повысило чувствительность метода и вероятность раннего выявления МРЩЖ [30]. Повышенный уровень кальцитонина после операции может быть признаком нерадикального вмешательства, рецидива или диссеминации МРЩЖ [26, 31].

Операция является методом выбора при МРЩЖ как у пациентов с синдромом MEN IIa, так и с MEN IIb. Она заключается в тиреоидэктомии с лимфодиссекцией и должна быть выполнена до достижения пациентом того возраста, когда риск диссеминации МРЩЖ повышается. Для предоперационной постановки диагноза применяется тонкоигольная биопсия и определение уровня кальцитонина (базального и стимулированного). Определение уровня кальцитонина на предоперационном этапе имеет вспомогательное значение для стадирования по системе TNM, так как прослеживается положительная корреляция между уровнем кальцитонина в крови и распространенностью процесса. Важными диагностическими процедурами для оценки распространенности процесса также являются ультразвуковое исследование, компьютерная томография и магниторезонансная томография [32].

### Феохромоцитома

Катехоламинпродуцирующая опухоль надпочечников выявляется приблизительно у 50% пациентов с синдромом MEN IIa и MEN IIb. При синдроме MEN II феохромоцитома практически всегда доброкачественная и, как правило, двусторонняя (50-80%). Феохромоцитома может быть первым проявлением синдрома MEN II в 25% случаев (МРЩЖ манифестирует в 40% случаев); в 35% случае феохромоцитома и МРЩЖ диагностируются одновременно [26, 33-35]. Феохромоцитома может со-

провождаться гипертонзией, эпизодической головной болью, сердцебиением, нервозностью, потливостью, бледностью кожных покровов вследствие избыточного синтеза адреналина, норадреналина и дофамина хромаффинными клетками надпочечников. Перед операцией на щитовидной железе всем пациентам с синдромом MEN II следует исключить наличие функционирующей феохромоцитомы с помощью соответствующих биохимических тестов. Если феохромоцитома диагностирована, то адреналэктомия должна быть выполнена перед тиреоидэктомией или любой другой операцией во избежание катехоламинового криза во время операции. Функция надпочечников легко оценивается с помощью анализа суточной мочи на катехоламины и их метаболиты (норадреналин, адреналин, метанефрин, ванилминдальная кислота); этот скрининговый тест рекомендуется проводить ежегодно. При положительном биохимическом тесте следует выполнить КТ или МРТ для визуализации опухоли (специфичность составляет около 70%). При подозрении на мультифокальную или вненадпочечниковую феохромоцитому полезной может оказаться скитиграфия с радиоактивным йодом (йод-123-MIBG); чувствительность этого метода около 80%, а специфичность достигает почти 100%. Стандартом лечения феохромоцитомы является лапароскопическая адреналэктомия. После операции необходим длительный период наблюдения за пациентом. Длительное применение  $\alpha$ - и  $\beta$ -блокаторов возможно лишь в случае нерезектабельной опухоли.

Подходы к лечению первичного гиперпаратиреозидизма при синдроме MEN II аналогичны таковым при синдроме MEN I и описаны выше.

Дальнейшие исследования направлены на подробное изучение сигнальных путей в опухолевых клетках, активируемых после возникновения мутаций в описанных выше генах (*c-ret* и *men1*), что позволит лучше понять патогенез множественных эндокринных неоплазий и разработать оптимальную программу профилактики и лечения этих опасных заболеваний. ☺



# VII ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ РОСТОВ-НА-ДОНУ 26–28 АПРЕЛЯ 2011

## Научные темы конгресса:

1. Мужское здоровье и общество
2. Заболевания органов половой системы мужчин
3. Сексуальные расстройства у мужчин
4. Семейное бесплодие
5. Заболевания предстательной железы
6. Метаболические нарушения у мужчин
7. Гипогонадизм
8. Хроническая тазовая боль
9. Урогенитальная реконструкция
10. Влияние заболеваний различных органов и систем на качество жизни мужчин: междисциплинарный подход
11. Профилактические аспекты мужского здоровья
12. Актуальные вопросы педиатрической андрологии
13. Фундаментальные научные исследования и их значение для здоровья мужчин



Во время работы конгресса планируется проведение выставки и сателлитных симпозиумов.  
Взнос участника конгресса составляет 3000 рублей.

### Место проведения:

КВЦ «ВерталЭкспо», г. Ростов-на-Дону, пр. Михаила Нагибина 30.

### Срок подачи тезисов:

до 1 марта 2011 года по e-mail: [menshealth.org@mail.ru](mailto:menshealth.org@mail.ru).

Требования к присылаемым материалам: шрифт Times New Roman, одинарный интервал, размер шрифта 12, объем одной страницы формата А4.

Лучшие работы и доклады, представленные на конгрессе, отобранные междисциплинарным советом, традиционно будут отмечены специальными премиями и дипломами.

Предусматривается проведение торжественного гала-банкета.

### Координаты оргкомитета:

Тел.: (495) 432-96-22 Лалабекова Марина Валерьевна – исполнительный директор,

<http://www.rusmh.org>

Л.К. ЦОЙ

## Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС

1. Бурдина Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез // Терапевт. архив. 1998. Т. 10. № 70. С. 37–41.
2. Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции Мастодиномом // Лечащий врач. 1999. № 8. С. 13–16.
3. Вуттке В., Ярри Г. и соавт. Терапевтические возможности экстрактов из Аврамова дерева (*Vitex Agnus castus*) в гинекологической практике // Проблемы репродукции. 2009. № 4. С. 53–58.
4. Высоцкая И.В. Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни // Опухоли женской репродуктивной системы. 2009. № 1–2. С. 44–46.
5. Ильин А.Б., Цвелев Ю.В., Абашии В.Г. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин. Методические рекомендации. СПб., 2005. 43 с.
6. Коновалова В.Н. Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009. № 6. С. 6–12.
7. Летягин В.П., Высоцкая И.В. Лечение диффузной фиброзно-кистозной болезни // Опухоли женской репродуктивной системы. 2007. № 1–2. С. 47–49.
8. Мустафин Ч.К. Актуальные аспекты лечения диффузных мастопатий // Лечащий врач. 2008. № 10. С. 18–24.
9. Мустафин Ч.К. Дисгормональные болезни молочной железы // Лечащий врач. 2009. № 11. С. 7–10.
10. Овсянникова Т.В. Дисгормональная патология молочных желез – взгляд гинеколога // Доброкачественные заболевания молочных желез. М., 2006. С. 22–38.
11. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Оценка эффективности фитотерапии Мастодиномом и Гелариумом у больных с диффузными формами мастопатий // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. № 4. С. 46–47.
12. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Мастодином: возможности применения при различных формах мастопатии // Опухоли женской репродуктивной системы». 2008. № 4. С. 46–47.
13. Сметник В.П., Бутарева Л.Б. Опыт применения фитопрепарата Циклодинон (Агнукастон) у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией // Проблемы репродукции. 2005. № 5. С. 1–4.
14. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Влияние Бромокриптина и Циклодинона на клинические симптомы и уровень пролактина у женщин с гиперпролактинемией репродуктивного возраста // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т. 9. № 2. С. 41–43.
15. Тагиева Т.Т., Волобуев А.И. Применение Мастодинона у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией // Гинекология. 2000. Т. 2. № 3. С. 84–89.
16. Daniele C., Coon J.T. et al. *Vitex agnus castus*: A systematic review of adverse events // Drug Safety. 2005. Vol. 28. № 4. P. 331.
17. Fentiman I.S. The pathophysiology and therapy of benign breast disease // Reproductive Medicine: molecular, cellular and genetic fundamentals / Ed. by B.C.J.M. Fauser. Parthenon Publishing, 2003. P. 487–494.
18. Halaska M., Beles P. et al. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing the extract of *Vitex agnus castus*: Recent results of a placebo-controlled double-blind study // The Breast. 1999. № 8. P. 175–181.
19. Kilicdaga E.B., Tarima E., Bagis T. et al. Циклодинон (Агнукастон) и бромокриптин для лечения гиперпролактинемии и масталгии // International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2004. № 85. P. 292–293.
20. Mansel R.E., Webster D.J.T., Sweetland H.M. Breast pain and nodularity // Benign Disorders and Diseases of the Breast. Elsevier, 2009. P. 107–113.
21. Olawaiye A., Withiam-Leitch M., Danakas G. et al. Mastalgia: a review of management // J. Reprod. Med. 2005. Vol. 12. № 50. P. 933–939.

И.В. ВЫСОЦКАЯ

## Фазлодекс в эндокринотерапии рака молочной железы

1. Parker M.G. Action of «pure» antiestrogens in inhibiting estrogen receptor action // Breast Cancer Res. Treat. 1993. № 26. P. 131–137.
2. Dauvois S., White R., Parker M.G. The antiestrogen ICI 182780 disrupts estrogen receptor nucleocytoplasmic shuttling // J. Cell. Sci. 1993. Vol. 106. (Pt. 4.) P. 1377–1388.
3. Bross P., Baird A., Chen G. et al. Fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer // Clin. Cancer Res. 2003. Vol. 9. P. 4309–4317.
4. Steger G., Bartsch R., Wenzel C. et al. Fulvestrant (Faslodex®) in metastatic breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2003. Vol. 82. Suppl. 1. P. 104.
5. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182780, is as effective as Anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment // J. Clin. Oncol. 2002. № 20. P. 3396–3403.
6. Ingle J.N., Rowland K.M., Suman V.J. et al. Evaluation of fulvestrant in women with advanced breast cancer and progression on prior aromatase inhibitor therapy: a phase II trial of the North Central Cancer Treatment Group // Breast Cancer Res. Treat. 2004. Vol. 88. Suppl. 1. S38.
7. Pery L., Paridaens R., Nol E.F. et al. Fulvestrant (Faslodex™) as hormonal treatment in postmenopausal patients with advanced breast cancer (ABC) progressing after treatment with tamoxifen and aromatase inhibitors: update of a phase II SAKK trial // Breast Cancer Res. Treat. 2004. Vol. 88. Suppl. 1. P. 6048.
8. Howell A., Robertson J.F., Abram P. et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. P. 1605–1613.
9. Robertson J.F., Nicholson R.L., Bundred N.J. et al. Comparison of the short-term biological effects of 7alpha-9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-nonyl.estra-1,3,5, (10)-triene-3,17beta-diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer // Cancer Res. 2001. Vol. 61. P. 6739–6746.

10. Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. P. 3386–3395.
11. Osborne C.K., Coronado-Heinsohn E.B., Hilsenbeck S.G. et al. Comparison of the effects of a pure steroidal antiestrogen with those of tamoxifen in a model of human breast cancer // J. Natl. Cancer Inst. 1995. Vol. 87. P. 746–750.
12. Robertson J.F., Howell A., Gorbunova V.A. et al. Sensitivity to further endocrine therapy is retained following progression on first-line fulvestrant // Breast Cancer Res. Treat. 2005. Vol. 92. № 2. P. 169–174.
13. Robertson J.F., Osborne C.K., Howell A. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials // Cancer. 2003. Vol. 98. № 2. P. 229–238.
14. Agrawal A., Hannon R.A., Cheung K.L. et al. Bone turnover markers in postmenopausal breast cancer patients treated with fulvestrant // ASCO. 2006. Abstr. 680.
15. Steger G., Bartsch R., Wenzel C. et al. Fulvestrant (FUL) and goserelin (GOS) in premenopausal women with advanced, hormone-sensitive breast cancer: A pilot study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 55.
16. Bauerschlag D.O., Schem C., Jonat W. et al. University of Schleswig-Holstein, Kiel, Germany. Clinical experience using fulvestrant in hormone responsive metastatic breast cancer // ASCO. 2006. Abstr. 10749.
17. Petruzelka L., Zimovjanova M., Konopasek B. et al. Fulvestrant in postmenopausal women with metastatic breast cancer progressing on prior endocrine therapy – updated results from an expanded access program // Ann. Oncol. 2004. Vol. 15. Suppl. 3. P. 136.
18. Piccart-Gebhart M.J., Loi S.M. Fulvestrant – ready to start its journey in the breast cancer adjuvant endocrine world // Eur. J. Cancer. 2005. Vol. 41. P. 341–343.
19. Buzdar A.U. Fulvestrant – a novel estrogen receptor antagonist for the treatment of advanced breast cancer // World J. Surg. Oncol. 2008. Vol. 1. № 6. P. 128.

А.Д. ЗАКИРЯХОДЖАЕВ

Эндокринотерапия рака молочной железы

1. Ганцев Ш.Х., Ханов А.М., Демидов С.М. и др. Рак молочной железы. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2004. 116 с.
2. Тюляндин С.А. Значение выключения функции яичников у больных операбельным раком молочной железы с сохраненной менструальной функцией. М., 2001.
3. Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I. et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17. № 8. P. 2365–2370.
4. Galea M.H., Blamey R.W., Elston C.E., Ellis I.O. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 1992. Vol. 22. № 3. P. 207–219.
5. Arriagada R., Lê M.G., Spielmann M. et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy // Ann. Oncol. 2005. Vol. 16. № 3. P. 389–396.
6. Семиглазов В.Ф. Сколько лет должны принимать тамоксифен больные раком молочной железы? Международная программа ATLAS ответит на этот вопрос // Вопр. онкологии. 1998. № 4. С. 373–377.
7. Семиглазов В.Ф. Адъювантное лечение больных раком молочной железы // Новое в терапии рака молочной железы. М., 1998. С. 49–57.
8. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group // Lancet. 1998. Vol. 351. № 9114. P. 1451–1467.
9. Mauri D., Pavlidis N., Polyzos N.P. et al. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis // J. Natl. Cancer Inst. 2006. Vol. 98. № 18. P. 1285–1291.
10. Miller W.R., Dixon J.M., Cameron D.A., Anderson T.J. Biological and clinical effects of aromatase inhibitors in neoadjuvant therapy // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2001. Vol. 79. № 1–5. P. 103–107.
11. Лебягин В.П. Опухоли молочных желез // Маммология. 2005. № 1. С. 14–22.
12. Nystedt M., Berglund G., Bolund C. et al. Side effects of adjuvant endocrine treatment in premenopausal breast cancer patients: a prospective randomized study // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. № 9. P. 1836–1844.
13. Winer E.P., Hudis C., Burstein H.J. et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002 // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 15. P. 3317–3327.
14. Boccardo F., Rubagotti A., Amoroso D. et al. Sequential tamoxifen and aminoglutethimide ver; sus tamoxifen alone in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients: Results of an Italian cooperative study // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. P. 4209–4215.
15. Thirlimann B., Beretta K., Bacchi M. et al. First-line fadrozole HCL (CGS 16949A) versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Prospective randomized trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Res. SAKK 20/88 // Ann. Oncol. 1996. № 5. P. 471–475.
16. Mouridsen H., Perez-Carrion R., Becquart D. et al. Letrozole (Femara) versus tamoxifen: Preliminary data of a first-line clinical trial in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer // Eur. J. Cancer. 2000. Vol. 36 (Suppl. 5.). S88.
17. Buzdar A.U., Jonat W., Howell A. et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: Results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials // Cancer. 1998. Vol. 83. P. 1142–1152.
18. ATAC Trialists' Group // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 1832–1833; 2005. № 365. P. 60–62; 2008. № 9. P. 45–53.
19. Cuzick J. on behalf of ATAC/LATTE Trialists' Group. Poster presented at 12th Milan Breast Cancer Conference 2010.

Е.В. АПТАМОНОВА, И.А. КОРОЛЕВА

**HER2-позитивный рак молочной железы: выбор режима адъювантной терапии с учетом проблемы**

1. Метаанализ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // *Lancet* 2005. Vol. 365. P. 1687–1717.
2. Метаанализ EBCTCG. New advances in the treatment of breast cancer // SABCS (The San Antonio Breast Cancer Symposium). December 13, 2007.
3. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.L., Bono P. et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 809–820.
4. Romond E.H., Perez K.L., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 1673–1684.
5. Slamon D., Eiermann W., Robert N. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC $\ge$ T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC $\ge$ TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients [abstract A-52]. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 14–17, 2006.
6. Viani G.A., Afonso S.L., Stefano E.J. et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials // *BMC Cancer*. 2007. № 7. P. 153.
7. Gunnarsdottir K., Jensen M.-B., Zahrieh D. et al. CEF is superior to CMF for tumors with topoisomerase IIa gene alterations: a STEPP (subpopulation treatment effect pattern plot) analysis on Danish breast cancer cooperative group study 89D // *Breast Cancer Res. Treat.* 2006. Vol. 100. Suppl. 1. S46.
8. Tanner M., Isola J., Wiklund T. et al. Topoisomerase IIa gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401 // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 2428–2436.
9. Knoop A.S., Knudsen H., Balslev E. et al. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 7483–7490.
10. Coon J.S., Marcus E., Gupta-Burt S. et al. Amplification and overexpression of topoisomerase IIa predict response to anthracycline-based therapy in locally advanced breast cancer // *Clin. Cancer Res.* 2002. № 8. P. 1061–1067.
11. Slamon, Mackey J., Robert N. et al. Role of anthracycline-based therapy in the adjuvant treatment of breast cancer: efficacy analysis determined by molecular subtypes of the disease // *Breast Cancer Res. Treat.* 2007. Vol. 106. Suppl. 1. S5.
12. Tan-Chiu E., Yothers G., Romond E., Geyer C.E. Jr. et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31 // *Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 7811–7819.
13. Ferrans V.J. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiac toxicity // *Cancer Treat. Rep.* 1978. Vol. 62. P. 955–961.
14. Urbanova D., Urban L., Carter A. et al. Cardiac troponins – biochemical markers of cardiac toxicity after cytostatic therapy // *Neoplasma*. 2006. Vol. 53. № 3. P. 183–190.
15. Lewis W., Kleinerman J., Puszkin S. Interaction of adriamycin in vitro with cardiac myofibril proteins // *Canc. Res.* 1982. Vol. 50. P. 547–553.
16. Berthiaume J.M., Oliveira P.J., Fariss M.W., Wallace K.B. Dietary vitamin E decreases doxorubicin-induced oxidative stress without preventing mitochondrial dysfunction // *Cardiovasc. Toxicol.* 2005. Vol. 5. № 3. P. 257–267.
17. Chaiswing L., Cole M.P., St Clair D.K. et al. Oxidative damage precedes nitrate damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury // *Toxicol. Pathol.* 2004. Vol. 32. № 5. P. 536–547.
18. Singal P.K., Iliskovic N. Doxorubicin-induced Cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 900–905.
19. Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J. et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management // *Circulation*. 2004. Vol. 109. № 25. P. 3122–3131.
20. Doroshow J.H. Doxorubicin-induced cardiac toxicity // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 324. P. 843–845.
21. Gianni L., Herman E.H., Lipshultz S.E. et al. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 22. P. 3777–3784.
22. Brana I., Taberero J. Cardiotoxicity // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 7. P. vii173–vii179.
23. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B., Goldhirsch A. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 16. P. 1659–1672.
24. Perez E., Romond E., Suman V. et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. Suppl 18. P. 6s.
25. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. et al. Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-positive adjuvant breast cancer trial // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69 (abstr. 80).
26. Montemurro F., Redana S., Valabrega G. et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the herceptin adjuvant trial // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 12. P. 2052–2053.
27. Slamon D., Mackey J., Robert N. et al. Role of anthracycline-based therapy in the adjuvant treatment of breast cancer: efficacy analyses determined by molecular subtypes of the disease // SABCS. 2006 (abstr. 13).
28. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69 (Suppl.). P. 500s.
29. Ewer M.S., Vooletich M.T., Durand J.B. et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 7820–7826.

А.Е. КУЗЬМИНОВ

## Множественные эндокринные неоплазии

1. *Thakker R.V.* Multiple Endocrine Neoplasia. Syndromes of the Twentieth Century // *J. Clin. Endo Metab.* 1998. Vol. 83. № 8. P. 2631–2634.
2. *Thakker R.V.* Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 // *Endocrinology*. 5th edition / Ed. by L.J. DeGroot, J.L. Jameson. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders Company, 2006. P. 3509–3531.
3. *Gagel R.F.* Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 // *Endocrinology*. 5th edition / Ed. by L.J. DeGroot, J.L. Jameson. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders Company, 2006. P. 3533–3550.
4. *Jimenez C., Cote G., Arnold A., Gagel R.F.* Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006. Vol. 91. P. 2851–2858.
5. *Norton J.A., Eraker D.L., Alexander H.R. et al.* Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. C. 635–644.
6. *Corbetta S., Pizzocaro A., Peracchi M., Beck-Peccoz P., Faglia G., Spada A.* Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1997. Vol. 47. P. 507–512.
7. *Yoshimoto K., Saito S.* Clinical characteristics in multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: a review of 106 patients // *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1991. Vol. 67. P. 764–774.
8. *Godwin J.D.* 2nd. Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases // *Cancer*. 1975. Vol. 36. P. 560–569.
9. *Skogseid B., Larsson C., Lindgren P.G. et al.* Clinical and genetic features of adrenocortical lesions in multiple endocrine neoplasia type 1 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 75. P. 76–81.
10. *Benson L., Ljunghall S., Akerstrom G., Oberg K.* Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type 1 // *Am. J. Med.* 1987. Vol. 82. P. 731–737.
11. *Hagstrom E., Lundgren E., Rastad J., Hellman P.* Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 155. P. 33–39.
12. *Metz D.C., Jensen R.T., Bale A. et al.* Multiple endocrine neoplasia type I: Clinical features and management // *The Parathyroids* / Ed. by J.P. Bilezikian, M.A. Levine, R. Marcus. New York: Raven, 1994. P. 591–646.
13. *Frucht H., Howard J.M., Slaff J.L., Wank S.A., McCarthy D.M., Maton P.N. et al.* Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study // *Ann. Intern. Med.* 1989. Vol. 111. P. 713–722.
14. *Karam J.H.* Hypoglycemic disorders // *Basic and Clinical Endocrinology* / Ed. by I.-S. Greenspan, D.G. Gardner. Columbus: McGraw Hill, 2001. P. 753–770.
15. *Granberg D., Stridsberg M., Seensalu R. et al.* Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 2712–2717.
16. *Marx S.J.* Multiple endocrine neoplasia type 1 // *The Parathyroids* / Ed. J.P. Bilezikian, R. Marcus, M.A. Levtn. Academic Press, 2001. P. 535–584.
17. *Peacock M., Bilezikian J.P., Klassen P.S., Guo M.D., Ttirner S.A., Shoback D.* Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 135–141.
18. *Wada M., Funtya Y., Sakiyama J. et al.* The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 100. P. 2977–2983.
19. *Triponez F., Goudet P., Dosseh D. et al.* Is surgery beneficial for MEN-1 patients with small (= 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE // *World J. Surg.* 2006. Vol. 30. P. 654–662.
20. *Kouvaraki M.A., Shapiro S.E., Cote G.J. et al.* Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 // *World J. Surg.* 2006. Vol. 30. P. 643–653.
21. *Metz D.C., Pisegna J.R., Fishbeyn V.A., Benya R.V., Jensen R.T.* Control of gastric acid hypersecretion in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome // *World J. Surg.* 1993. Vol. 17. P. 468–480.
22. *Norton J.A.* Intraoperative methods to stage and localize pancreatic and duodenal tumors // *Ann. Oncol.* 1999. Vol. 10 (Suppl. 4). P. 182–184.
23. *Boukhman M.P., Karam J.M., Siperstein A.E., DeLorimier A.A., Clark O.H. et al.* Localization of insulinomas // *Arch. Surg.* 1999. Vol. 134. P. 818–823.
24. *O'Brien T., O'Riordan D.S., Gharib H., Scheithauer B.W., Ebersold M.J., van Heerden J.A.* Results of treatment of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia, type I // *Neurosurgery*. 1996. Vol. 39. P. 273–279.
25. *Bevan J.S., Webster J., Burke C.W., Scanlon M.F.* Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage // *Endocr. Rev.* 1992. Vol. 13. P. 220–240.
26. *Gimm O.* Multiple endocrine neoplasia type 2: clinical aspects // *Front. Horm.* 2001. Vol. 28. P. 103–130.
27. *Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P. et al.* Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 5658–5671.
28. *Papotti M., Botto Micca F., Favero A., Palestini N., Bussolati G.* Poorly differentiated thyroid carcinomas with primordial cell component. A group of aggressive lesions sharing insular, trabecular, and solid patterns // *Am. J. Surg. Pathol.* 1993. Vol. 17. P. 291–301.
29. *Carling T.* Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical management // *Curr. Opin. Oncol.* 2005. Vol. 17. P. 7–12.
30. *Gagel R.F., Melvin K.E., Tashjian A.H. Jr et al.* Natural history of the familial medullary thyroid carcinoma-pheochromocytoma syndrome and the identification of preneoplastic stages by screening studies: a five-year report // *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 1975. Vol. 88. P. 177–191.
31. *Miyauchi A., Matsuzuka F., Hirai K. et al.* Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations // *World J. Surg.* 2002. Vol. 26. P. 1023–1028.
32. *Peczowska M., Januszewicz A.* Multiple endocrine neoplasia type 2 // *Fam. Cancer*. 2005. № 4. P. 25–36.
33. *Eng C.* The RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. P. 943–951.
34. *Dralle H., Gimm O., Simon D. et al.* Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience // *World J. Surg.* 1998. Vol. 22. P. 744–750.
35. *Neumann H.P., Bausch B., McWhinney S.R. et al.* Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 1459–1466.

В.А. ГОРБУНОВА, А.Ф. МАРЕНИЧ, Е.В. РЕУТОВА, А.А. КОЛОМЕЙЦЕВА, А.А. МОИСЕЕВ, Н.Н. МАЗУРЕНКО, И.М. ГАГАРИН, И.С. БЕЛЯКОВ  
**Индивидуализация лекарственного лечения немелкоклеточного рака легкого**

1. *Altaf R. et al.* Excision repair cross complementing-group 1: gene expression and platinum resistance // International Journal of Molecular Med. 2004. Vol. 14. P. 959–970.
2. *Olaussen K.A. et al.* // NEJM. 2006 Vol. 355. № 10. P. 983–991.
3. *Bepler G. et al.* RRM1 Modulated In Vitro and In Vivo Efficacy of Gemcitabine and Platinum in Non-Small Cell Lung Cancer // JCO. 2006. Vol. 10. P. 4731–4737.
4. *Simon G. et al.* Feasibility and Efficacy of Molecular Analysis-Directed Individualized Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // JCO. 2007. Vol. 25. № 19. P. 2741–2746.
5. *Cobo M. et al.* Spanish customized adjuvant trial (SCAT) based on BRCA1 mRNA levels // JCO. 2008. Vol. 26 (Suppl.). Abstr. 7533.
6. *Thatcher et al.* New Data Presented on the Combination of Erbitux with Standard 1st-Line Therapy in Patients with NSCLC. 13<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer. Aug. 1, 2009. Abstr. A3.7.
7. *Pirker R. et al.* Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial // Lancet. 2009. Vol. 373. P. 1525–1531.
8. *Gatzemeier U. et al.* Data presented at the 2008 Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology. Abstr. 8.
9. *Herbst R. et al.* Lung Cancer // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. P. 1367–1380.
10. *Lynch T.J. et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 2129–2139.
11. *Paez J.G. et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy // Science. 2004. Vol. 304. P. 1497–1500.
12. *Pao W. et al.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancer from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. P. 13306–13311.
13. *Ciardiello F. et al.* EGFR antagonists in cancer treatment // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 1160–1174.
14. *Kim E.S. et al.* Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: a randomized phase III trial (INTEREST) // Lancet. 2008. Vol. 372. P. 1785.
15. *Mok T.S. et al.* Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 10. P. 947–957.
16. *Capuzzo F.* Efficacy and safety of erlotinib as first line maintenance in NSCLC following nonprogression with chemotherapy. Results from the phase III SATURN study. 13<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer. Aug. 1, 2009. Abstr. A2.1.
17. *Brugger W. et al.* Biomarker analyses from the phase III placebo-controlled SATURN study of maintenance erlotinib following first line therapy for advanced NSCLC. 45<sup>th</sup> Annual Meeting. May 29 – June 2, 2009. Abstr. 8020.
18. *Uhm J.E. et al.* Comparison of erlotinib (Tarceva TM) versus gefitinib (Iressa) as the second line therapy for the treatment of advanced non-small cell cancer patients: a randomized phase II trial. 13<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer. Aug. 1, 2009. Abstr. A2.6.
19. *Gandara D.R. et al.* Thymidilate synthase (TS) RNA Expression in non-small cell lung cancer (NSCLC): implications for personalising pemetrexed therapy. 13<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer. Aug. 1, 2009. Abstr. D7.1.
20. *Scagliotti G.V. et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // JCO. 2008. Vol. 26. № 21. P. 3543–3551.
21. *Manegold C. et al.* Phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in chemo-naive patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) // European Journal of Cancer Supplements. 2007. № 5. P. 9.
22. *Belani C.P. et al.* Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // JCO. 2009. Vol. 27. P. 18.

ГЛАДИЛИНА И.А.

**Радиосенсибилизация лучевой терапии злокачественных новообразований**

1. *Гладилина И.А., Шабанов А.М.* Лучевое и химиолучевое лечение распространенного рака ротоглотки. М., 2001. С. 179.
2. *Канаев С.В.* Обоснование использования цитостатиков в качестве радиосенсибилизаторов при химиолучевом лечении злокачественных опухолей // Материалы XII Российского онкологического конгресса. М., 2008. С. 67–70.
3. *Курпешев О.К.* Современное состояние и перспективы развития гипертермии в медицине // Материалы XII Российского онкологического конгресса. М., 2008. С. 28.
4. *Ткачев С.И., Барсуков Ю.А., Михина З.П., Трофимова О.П. и др.* Полирадиомодификация – один из путей улучшения результатов комбинированного лечения злокачественных опухолей // Материалы XII Российского онкологического конгресса. М., 2008. С. 124–127.
5. *Тихомирова А.В., Ягудина Р.И.* Фармакоэкономический анализ прямых медицинских затрат при лечении метастатического колоректального рака режимами XELO X или FOL FOX4 в сочетании с бевацизумабом или без него в качестве терапии первой линии // Фармакоэкономика. 2010. № 2. С. 22–27.
6. *Тюляндин С.А.* Перспективные подходы лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого. Новое в терапии рака легкого (терапия рака легкого начала XXI века). М., 2003. С. 118–127.
7. *Adelstein D.J., Li Y., Adams G.L. et al.* An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer // J. Clin. Oncol. 2003. № 2. P. 92–98.
8. *Adelstein D.J., Saxton J.P., Lavertu P. et al.* Maximizing local control and organ preservation in stage IV squamous cell head and neck cancer with hyperfractionated radiation and concurrent chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. P. 1405–1410.
9. *Adelstein D.J., Lavertu P., Saxton J.P. et al.* Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 2000. Vol. 88. P. 876–883.
10. *Bonner A., Giralt J., Harari P.M. et al.* Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: a phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. 2004

- ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) // *J. Clin. Oncol.* 2004. P. 5507.
11. *Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. et al.* Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 567–578.
  12. *Carlomagno C., Farella A., Bucci L., D'Armiento F.P., Pesce G., Pepe S. et al.* Neoadjuvant treatment of rectal cancer with capecitabine and Oxaliplatin in combination with radiotherapy: a phase II study // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 906–912.
  13. *Chinnaiyan P., Varambally S., Tomlins S.A. et al.* Enhancing the antitumor activity of ErbB blockade with histone deacetylase (HDAC) inhibition // *Int. J. Cancer.* 2006. Vol. 118. P. 1041–1050.
  14. *Corvo R., Pastrone I., Sclaro T. et al.* Radiotherapy and oral capecitabine in the preoperative treatment of patients with rectal cancer: rationale, preliminary results and perspectives // *Tumor.* 2003. Vol. 89. P. 361–367.
  15. *El Deiry W.S., Tokino T., Velculescu V.E. et al.* WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression // *Cell.* 1999. Vol. 75. P. 817–825.
  16. *Das P., Lin E.H., Bhatia S. et al.* Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine versus protracted infusion 5-fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair analysis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 66. P. 1378–1383.
  17. *Deutsch E., Huguet F.* Modulation biologique de la radiothérapie: perspectives. Perspectives in biological modulation of radiotherapy // *Bull. Cancer.* 2005. Vol. 92 № 1. P. 90–96.
  18. *Di Lorenzo G., Tortora G., D'Armiento F.P. et al.* Expression of epidermal growth factor receptor correlates with disease relapse and progression to androgen-independence in human prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2002. Vol. 8. P. 3438–3444.
  19. *Dunst J., Reese T., Hoff P. et al.* Capecitabine combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer [abstract] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 277.
  20. *Folkman J., Merler E., Abernathy C., Williams G.* Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis // *J. Exp. Med.* 1971. Vol. 133. P. 275–288.
  21. *Gaspar I., Gandara D., Chansky K. et al.* Consolidation doxorubicin following concurrent chemoradiotherapy in pathologic stage IIIb non-small cell lung cancer (SWOG 9505) patterns of failure and update survival Program and abstracts of the 37<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. San Francisco, May, 12–15, 2001. Abstr. 1255.
  22. *Goldberg M., Farma J., Lampert C. et al.* Survival following intensive preoperative combined modality therapy with paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, and radiation in resectable esophageal carcinoma: a phase I report // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. Vol. 126. P. 1168–1173.
  23. *Flam M., John M., Pajak T.F. et al.* Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14. P. 2527–2539.
  24. *Huamani J., Willey C., Thotala D.* Differential efficacy of combined therapy with radiation and AEE788 in a high and low EGFR expressing androgen independent prostate tumor models // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 71. № 1. P. 237–246.
  25. *Hanna N.N., Seetharam S., Mauceri H.J. et al.* Antitumor interaction of short-course endostatin and ionizing radiation // *Cancer J.* 2000. Vol. 6. P. 287–293.
  26. *Jemal A., Ward E., Wu X. et al.* Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14. P. 590–595.
  27. *Joensuu T.K., Kivluoto T., Karkkainen P. et al.* Phase I-II trial of twice-weekly gemcitabine and concomitant irradiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy for locally advanced pancreatic cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 60. P. 444–452.
  28. *Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al.* Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 1154–1161.
  29. *Kim J.S., Kim J.S., Cho M.J. et al.* Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 54. P. 403–408.
  30. *Kim I.A., Fernandes A.T., Gupta A.K., McKenna W.G., Bernhard E.J.* The influence of Ras pathway signaling on tumor radiosensitivity // *Cancer Metastasis Rev.* 2004. Vol. 23. P. 227–236.
  31. *Kishii K., Petersen S., Petersen C. et al.* Preferential enhancement of tumor radioresponse by a cyclooxygenase-2 inhibitor // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 1326–1331.
  32. *Lawrence T.S., Blackstock A.W., McGinn C.* The mechanism of action of radiosensitization of conventional chemotherapeutic drugs // *Semin. Radiol. Oncol.* 2003. Vol. 13. P. 13–21.
  33. *Maggiorella L., Deutsch E., Frascogna V. et al.* Enhancement of radiation response by roscovitine in human breast carcinoma in vitro and in vivo // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. P. 2513–2517.
  34. *Milas L., Fan Z., Andratschke N. et al.* Epidermal growth factor receptor and tumor response to radiation: in vivo preclinical studies // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 58. P. 966–971.
  35. *Mierzwa M.L., Nyati M.K., Morgan M.A., Lawrence T.S.* Recent Advances in Combined Modality Therapy // *The Oncologist.* 2010. Vol. 15. P. 372–381.
  36. *Mizutani Y., Okada Y., Yoshida O.* Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in bladder carcinoma // *Cancer.* 1997. Vol. 79. № 20. P. 1190–1194.
  37. *Morris M., Eifel P.J., Lu J. et al.* Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 1137–1143.
  38. *Nasu S., Ang K.K., Fan Z. et al.* C225 anti-epidermal growth factor receptor antibody enhances tumor radiocurability // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 51. P. 474–477.
  39. *O'Connell M.J., Martenson J.A., Weiland H.S. et al.* Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiotherapy after curative surgery // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. P. 502–507.
  40. *Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 1606–1613.
  41. *Pignon J.P., Bourhis J., Domenge C., Designe L.* Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer // *Lancet.* 2000. Vol. 355. P. 949–955.
  42. *Pirrollo K.F., Hao Z., Rait A., Ho C.W., Chang E.H.* Evidence supporting a signal transduction pathway leading to the radiation-resistant phenotype in human tumor cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997. Vol. 230. P. 196–201.
  43. *Raju U., Nakata E., Yang P., Newman R.A., Ang K.K., Milas L.* In vitro enhancement of tumor cell radiosensitivity by a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 enzyme: mechanistic considerations // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 54. P. 886–894.
  45. *Rich T.A., Shepard R.C., Mosley S.T. et al.* Four decades of continuing innovation with 5-fluorouracil: current and future approaches to 5-fluorouracil chemoradiation therapy // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 2214–2232.

46. Semenza G.L. Intratumoral hypoxia, radiation resistance, and HIF-1 // *Cancer Cell*. 2004. Vol. 5. P. 405–406.
47. Schaake-Koning C., van den Bogaert W., Dalesio O. et al. Effects of concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 326. P. 524–530.
48. Sheikh S.S., Domin J., Abel P. et al. Phosphorylation of both EGFR and ErbB2 is a reliable predictor of prostate cancer cell proliferation in response to EGF // *Neoplasia*. 2004. Vol. 6. P. 846–853.
49. Steinauer K.K., Gibbs I., Ning S., French J.N., Armstrong J., Knox S.J. Radiation induces upregulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) protein in PC-3 cells // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. Vol. 48. P. 325–328.
50. Sawada N., Ishikawa T., Sekiguchi F., Tanaka Y., Ishitsuka H. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5. P. 2948–2953.
51. Tanum G., Tveit K., Karlsen K.O. et al. Chemoradiotherapy of anal carcinoma: Tumour response and acute toxicity // *Oncology*. 1993. Vol. 50. P. 81.
52. Toi M., Ohashi T., Takatsuka Y. et al. Selective effect of adjuvant 5'-deoxy-5-fluorouridine treatment for thymidine phosphorylase positive tumors in primary breast cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 16. P. 136a.
53. Vallerga A.K., Zarling D.A., Kinsella T.J. New radiosensitizing regimens, drugs, prodrugs, and candidates // *Clinical Advances // Hematology & Oncology*. 2006. Vol. 2. № 12.
54. Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N. et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjuvant to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 1339–1348.

М.Е. АБРАМОВ, А.Ю. МАЩЕЛУЕВА

**Цисплатин - Эбеве: актуальность вопросов применения**

1. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. P. 1–6.
2. Muggia F.M., Braly P.S., Brady M.F. et al. Phase III Randomized Study of Cisplatin Versus Paclitaxel Versus Cisplatin and Paclitaxel in Patients With Suboptimal Stage III or IV Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 106–115.
3. Moore D.H., Blessing J.A., McQuellon R.P. et al. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 15. P. 3113–3119.
4. Thigpen J.T., Brady M.F., Homesley H.D., Malfetano J., DuBeshter B., Burger R.A., Shu Liao. Phase III Trial of Doxorubicin With or Without Cisplatin in Advanced Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 19. P. 3902–3908.
5. Gallion H.H., Brunetto V.L., Cibull M., Lentz S.S., Reid G., Soper J.T., Burger R.A., Andersen W. Randomized Phase III Trial of Standard Timed Doxorubicin Plus Cisplatin Versus Circadian Timed Doxorubicin Plus Cisplatin in Stage III and IV or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 3808–3813.
6. Langer C.J., Manola J., Bernardo P., Kugler J.W., Bonomi P., Cella D., Johnson D.H. Cisplatin-Based Therapy for Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a Randomized Trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2002. Vol. 94. P. 173–181.
7. Rosell R., Gatzemeier U., Betticher D.C. et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A cooperative multinational trial // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13. № 10. P. 1539–1549.
8. Comella P., Frasci G., Panza N. et al. Randomized Trial Comparing Cisplatin, Gemcitabine, and Vinorelbine With Cisplatin and Gemcitabine or Cisplatin and Vinorelbine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Interim Analysis of a Phase III Trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 1451–1457.
9. DeVore R.F., Jonson D.H., Crawford J. et al. Phase II Study of Irinotecan Plus Cisplatin in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 2710–2720.
10. Von Pawel J., von Roemeling R., Gatzemeier U. et al. Tirapazamine Plus Cisplatin Versus Cisplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Report of the International CATAPULT I Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 1351–1359.
11. Boeckman H.J., Trego K.S., Turchi J.J. Cisplatin Sensitizes Cancer Cells to Ionizing Radiation via Inhibition of Nonhomologous End Joining // *Mol. Cancer Res.* 2005. № 3. P. 277.
12. Dimery I.W., Hong W.K. Overview of Combined Modality Therapies for Head and Neck cancer // *National Cancer Institute*. Vol. 85. 1993. № 2. P. 95–111.
13. Ives N.J., Stowe R.L., Lorigan P., Wheatley K. Chemotherapy Compared With Biochemotherapy for the Treatment of Metastatic Melanoma: A Meta-Analysis of 18 Trials Involving 2621 Patients // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 34. P. 5426–5434.
14. Flaherty L.E., Robinson W., Redman B.G. et al. A phase II study of dacarbazine and cisplatin in combination with outpatient administered interleukin-2 in metastatic malignant melanoma // *Cancer*. 1993. Vol. 71. P. 3520–3525.
15. Boeck S., Hinke A., Wilkowski R., Heinemann V. Analysis of prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer: Subgroup analysis of a randomized phase III trial comparing single-agent gemcitabine to the gemcitabine plus cisplatin combination // *ASCO Meeting Abstracts*. 2005. Vol. 23. P. 4105.
16. Reni M., Passoni P., Panucci M.G. et al. Definitive Results of a Phase II Trial of Cisplatin, Epirubicin, Continuous-Infusion Fluorouracil, and Gemcitabine in Stage IV Pancreatic Adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 2679–2686.
17. Pectasides D., Glotsos J., Bountouroglou N. et al. Weekly chemotherapy with docetaxel, gemcitabine and cisplatin in advanced transitional cell urothelial cancer: a phase II trial // *Ann. Onc.* 2002. Vol. 13. P. 243–250.
18. Lee K.W., Im S.A., Yun T. et al. Phase II Trial of Low-dose Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Advanced Gastric Cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 35. P. 720–726.
19. Di Lauro L., Belli F., Arena M.G. et al. Epirubicin, cisplatin and docetaxel combination therapy for metastatic gastric cancer // *Ann. Onc.* 2005. Vol. 16. P. 1498–1502.
20. Oh D.Y., Kim T.Y., Kwon J.H. et al. Docetaxel + 5-Fluorouracil + Cisplatin 3-day Combination Chemotherapy as a First-line Treatment in Patients with Unresectable Gastric Cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 35. P. 380–385.





# 15–17 апреля 2011 года состоится Научно-практическая конференция «МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПОДХОДЫ В ОНКОЛОГИИ»

(место проведения: Центр международной торговли г. Москва,  
Краснопресненская наб., 12)

Председатели: академик М.И. ДАВЫДОВ, проф., д.м.н. В.А. ГОРБУНОВА

## 15.04.2011 СЕКЦИЯ «ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ»

Председатели: Академик РАМН и РАН М.И. Давыдов, д.м.н., проф. В.А. Горбунова  
• 50 лет развития химиотерапии в России – проф. Н.И. Переводчикова (РОНЦ РАМН);

- Представление «Мультидисциплинарного общества торакоабдоминальных онкологов» – академик М.И. Давыдов, проф., Б.Е. Полоцкий (РОНЦ РАМН);
- Современные подходы к выбору 1,2 линии лечения и поддерживающей терапии при НМРЛ. Индивидуализация терапии. F. Shepherd (University of Toronto);
- Современные представления о молекулярно-генетических исследованиях при Молекулярные подходы к определению чувствительности и резистентности к тирозинкиназным ингибиторам EGFR.
- Перспективные направления. Martin Reck (Торакальная клиника Großhansdorf, Гамбург, Германия);
- Мезотелиома плевры (современная тактика лечения) – проф., М.Б. Бычков (РОНЦ РАМН);
- Комбинированное лечение опухолей грудной клетки и брюшной полости с применением гипертермии – д.м.н. М.Д. Тер-Ованесов (ЦКБ);
- Молекулярно-генетические маркеры при опухолях желудочно-кишечного тракта – проф. Е.Н. Имянитов (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова);
- Современное состояние комбинированного лечения рака грудного отдела пищевода – к.м.н. П.В. Кононец;
- Роль Герцептина в персонализации терапии рака желудка – проф., В.А. Горбунова (РОНЦ РАМН);
- Комбинированное лечение рака анального канала – д.м.н. Ю.М. Тимофеев (РОНЦ РАМН);
- Стратегия создания многокомпонентных программ комбинированного и комплексного лечения рака прямой кишки – проф., Ю.А. Барсуков (РОНЦ РАМН);
- The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. The integration of cytotoxics and biologicals in the treatment of metastatic colorectal cancer. – Eric Van Cutsem University of Leuven (Бельгия).

## 16.04.2011 Г. СЕКЦИЯ «НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ»

Председатели: проф., д.м.н. В.А. Горбунова, проф., д.м.н. А.В. Егоров

- Нейроэндокринные опухоли – вчера, сегодня, завтра (NET tumors – Past, Present and Future) – К. Oberг University hospital Upsala, Швеция;
- Морфологические факторы прогноза при нейроэндокринных опухолях д.м.н. Л.Е. Гуревич (МОНИКИ);
- Карциноидные опухоли легких и средостения. Морфологические особенности – д.м.н. А.И. Павловская (РОНЦ РАМН);
- Лечение нейроэндокринных опухолей в свете результатов исследования RADIANT (NET Treatment in light of RADIANT trials data) проф. М. Павел (M.Pavel) Клиника Шарите, Берлин, Германия;
- МЭН-1 типа, диагностика и особенности ведения пациентов – проф. Л.Я. Рожинская (Эндокринологический научный центр, Москва);
- Карцинома Меркеля – д.м.н. Н.Ф. Орел (РОНЦ РАМН);
- Карциноидное сердце у больных нейроэндокринными опухолями – д.м.н. И.М. Шестопалова (РОНЦ РАМН);
- Особенности нейроэндокринных опухолей легких и тимуса – проф. Б.Е. Полоцкий (РОНЦ РАМН);
- 25-летний опыт лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы – проф. А.В. Егоров (1-й ММУ им. И.М. Сеченова);
- Хирургическое лечение первичного и метастатических опухолей надпочечников – к.м.н. В.Ю. Боян (РОНЦ РАМН);
- Перспективы лекарственного лечения НЭО в России Проф. В.А. Горбунова (РОНЦ РАМН).

## 17.04.2011 СЕКЦИЯ «ГИСТ, САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ И КОСТЕЙ»

Председатели: Академик РАМН М.Д. Алиев, проф. д.м.н. В.А. Горбунова, проф. д.м.н. А.Н. Махсон

- Основные патоморфологические аспекты ГИСТ – проф. И.А. Казанцева (МОНИКИ);
- Значение молекулярно-генетического анализа для индивидуализации прогноза и лечения ГИСТ – проф. Н.Н. Мазуренко (РОНЦ РАМН);
- ГИСТ в России: опыт и данные регистра к.м.н. М.П. Никулин (РОНЦ РАМН);
- Прогресс в лекарственной терапии больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями. Анализ результатов применения Гливека и Сутента – проф. М.Р. Личиницер (РОНЦ РАМН);
- Современные возможности и перспективы химиотерапии сарком костей высокой степени злокачественности – д.м.н. Г.Н. Мачак (РОНЦ РАМН);
- Хирургический метод в комплексном лечении метастазов сарком в легкие – профессор Б.Е. Полоцкий (РОНЦ РАМН);
- Опыт отделения по высокодозной химиотерапии и лечению трабектидином сарком мягких тканей – проф. В.А. Горбунова (РОНЦ РАМН);
- Стратегия лечения сарком костей и мягких тканей – проф. Robert Benjamin MD Anderson Cancer Center, Хьюстон, США.

## 17.04.2011 СЕКЦИЯ «РАК ЯИЧНИКОВ»

Председатели: проф., д.м.н. В.А. Горбунова, проф., д.м.н. А.Ф. Урманчеева

- Обоснование выбора лекарственного лечения рака яичников – к.м.н. С.В. Хохлова (РОНЦ РАМН);
- Роль, место и объем хирургического лечения при раке яичников – проф. Е.Г. Новикова (МОИ им. П.А. Герцена);
- Подход к лечению редких форм рака яичников – проф. А.Ф. Урманчеева (НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова);
- Молекулярные мишени при раке яичников (Molecular Targets in Ovarian Cancer) – проф. Nicoletta Colombo European Institute of Oncology, Милан, Италия

## АНОНС

Выходит в свет новая книга под редакцией профессора В.А. Горбуновой: «Достижения и перспективы лекарственного лечения злокачественных опухолей, 2011 год. Этюды химиотерапии III». Настоящее издание посвящено 50-летию отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и является продолжением уже ставшего традиционным и получившего признание у специалистов сборника «Этюды химиотерапии». В нынешнем третьем юбилейном издании особое внимание уделено истории отделения и его роли в развитии противоопухолевой химиотерапии в нашей стране. В сборнике представлены современные подходы к диагностике и лечению целого ряда солидных опухолей и онкогематологических заболеваний с использованием принципиально новых препаратов, обладающих избирательным действием на опухолевую ткань. Одна из глав сборника посвящена применению новых отечественных противоопухолевых препаратов в лечении злокачественных новообразований. Заслуживает внимания раздел, посвященный лекарственному лечению пожилого контингента больных, страдающих диссеминированными солидными опухолями. В юбилейном сборнике мы подводим итог «полувекового» пути становления и развития химиотерапии в России, говорим о современных достижениях и нерешенных проблемах, а также о перспективах и новых горизонтах лекарственного лечения злокачественных опухолей.



## Доступность эффективных методов лечения раковых опухолей: комплексный подход к решению проблемы

*Согласно статистике, в России состоит на учете свыше 2 млн 691 тыс. онкологических больных. Ежегодно в стране умирают около 300 тысяч больных раком. Каковы возможности современной диагностики рака? Как решается вопрос с доступностью эффективных методов диагностики и лечения онкобольных? Какие меры предпринимаются для улучшения системы оказания онкологической помощи населению? Эти и другие вопросы обсуждались на IV ежегодном Форуме Межрегионального общественного движения (МОД) «Движение против рака». В работе форума, состоявшегося 3–4 февраля 2011 г. в Москве, приняли участие ведущие специалисты крупных онкологических клиник страны, представители органов управления здравоохранением, руководители российских и зарубежных общественных, в том числе пациентских, организаций из Великобритании, США, Швеции и многие другие.*



## IV ежегодный Форум Межрегионального общественного движения (МОД) «Движение против рака»

С января 2011 года в России стартуют региональные программы развития здравоохранения и его модернизации, которые должны стать логичным продолжением усилий государства по улучшению системы охраны здоровья граждан. Основными объектами программы избираются лидеры в структуре заболеваемости и смертности в российских регионах, включая онкологические заболевания. За последнее время в стране был сделан большой шаг вперед в улучшении системы оказания онкологической помощи населению. Разработан порядок оказания медицинской помощи онкобольным, завершается работа по формированию стандартов. Серьезные сдвиги произошли в области лекарственного обеспечения.

По мнению профессора В.В. СТАРИНСКОГО (д. м. н., зам. директора по науке ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена», член Центрального межведомственного экспертного совета по установлению причинной связи с радиационным облучением, член президиума правления и ученый секретарь Ассоциации онкологов РФ, зам. председателя Мо-

сковского онкологического общества), немалая заслуга в том принадлежит и МОД «Движение против рака», чьи инициативы нашли отражение в реализуемой Национальной онкологической программе, в проекте программы развития здравоохранения и его модернизации. Между тем в стране ежегодно регистрируется порядка 500 тысяч новых случаев злокачественных новообразований. По мировым оценкам, рак желудка по распространенности занимает четвертое место среди злокачественных опухолей (ежегодно диагностируется свыше 100 тысяч случаев заболевания раком желудка) и второе место – в структуре смертности. Прогноз при метастатическом раке желудка неблагоприятный: медиана продолжительности жизни после постановки диагноза составляет примерно 10-11 месяцев при применении доступных в настоящее время видов терапии.

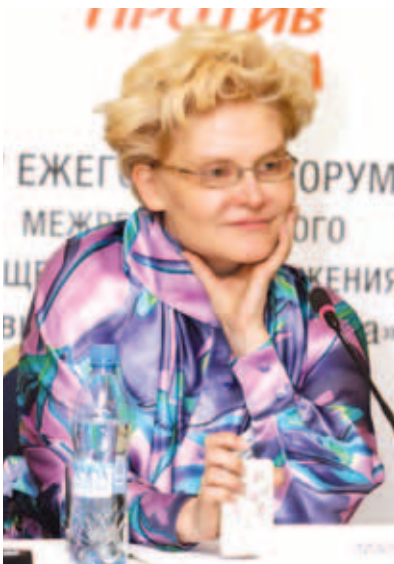
Ранняя диагностика данного заболевания, по словам профессора Б.М. ПОДДУБНОГО (д. м. н., зав. отделением эндоскопии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина), посвятившего свое выступление возможностям современной диагностики рака желудка, затруднительна в связи с бессимптомным течением его на ран-

них стадиях, а система всеобщей диспансеризации в стране отсутствует. «В результате в России на момент постановки диагноза только у 21% отмечаются I и II стадии рака, а у 41% – IV стадия», – констатировал он. Для выявления заболевания на ранней стадии в клинике применяются такие эндоскопические методы диагностики предопухоловой и опухолевой патологии желудка, как хромогастроскопия, увеличительная эндоскопия, эндосонографическое исследование, эндоскопия в узком спектре света (NBI).

К алгоритмам проведения эндоскопического исследования у пациентов с предопухоловой патологией и ранним раком желудка относятся: проведение стандартного эндоскопического обследования с целью определения минимальных изменений слизистой оболочки желудка; окраска слизистой оболочки желудка после предварительного очищения ее от слизи при помощи растворов муколитиков; взятие материала для морфологического исследования традиционным методом щипцовой биопсии.

Профессор Б.К. Поддубный с помощью слайдов наглядно продемонстрировал участникам форума методы лечебной эндоскопии, неоднократно успешно применяе-

Онкология



Е.В. Малышева



С.Я. Туляндин



Jean Mossman

IV ежегодный Форум Межрегионального общественного движения (МОД) «Движение против рака»



Р.В. Орлова



Б.К. Поддубный

мые им и его коллегами на практике. Это эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка; эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя; эндоскопическая электродеструкция злокачественной опухоли; лазерная, органо-плазменная деструкция опухолей; баллонная дилатация; стентирование; фотодинамическая терапия.

Самым распространенным злокачественным заболеванием у женщин является рак молочной железы (РМЖ). По данным, представленным профессором Р.В. ОРЛОВОЙ (д. м. н., кафедра онкологии Санкт-Петербургской МАПО, член

Европейской ассоциации медицинских онкологов), ежегодно в стране выявляется 50 тысяч новых случаев рака молочной железы. Пик заболеваемости приходится на 45-60 лет. Существуют основные факторы прогноза РМЖ с точки зрения выживаемости – это размер опухоли, ее распространенность. Если сравнить данные пятилетней выживаемости женщин с РМЖ в нашей стране с Великобританией и США, то сравнение окажется явно не в нашу пользу: в России она составляет 68%, в Великобритании – 82%, в США – 90%. В стране растет показатель смертности от данной патологии: ежедневно 47 детей оста-

ются без матерей, которые умирают от рака молочной железы.

По мнению профессора Р.В. Орловой, только ранняя диагностика заболевания может стать основой успешного лечения страшного недуга. Что для этого нужно сделать? «Первый шаг – проведение скрининга или просеивания всех тех, кто нуждается в выявлении ранних форм заболевания, второй шаг – принятие официальных стандартов лечения опухолей и, в частности, рака молочной железы, и третий шаг – финансирование всех этих программ», – считает специалист.

Профессор Е.В. МАЛЫШЕВА (к. м. н., автор и ведущая программы «Здоровье»), выступая перед участниками форума, а чуть позже – на брифинге перед журналистами, высказала, по ее словам, крамольную мысль: «Я убеждена, что каждый человек за свое здоровье должен отвечать сам. Ни скрининг, ни диспансеризация не помогут, если человеку безразлично его здоровье». Она также отметила необходимость проведения с помощью СМИ широкой просветительской работы по предоставлению населению достоверной и доходчивой информации по онкологической тематике. По ее мнению, необходимо покончить с чудовищной ситуацией, которая сложилась в стране, где за промахи государства вынуж-





## IV ежегодный Форум Межрегионального общественного движения (МОД) «Движение против рака»



Julie Gralow



Г.А. Новиков

ден отвечать врач, который порой не может назначить адекватное лечение из-за его дороговизны. «Поскольку в последние годы мировая медицина достигла колоссальных успехов в лечении злокачественных опухолей, следует опубликовать европейские и американские протоколы диагностики и лечения онкологических заболеваний, чтобы наши больные были ознакомлены с ними. Мы на сайте программы «Здоровье» сделаем это в ближайшее время», – сообщила она.

О необходимости разработки в нашей стране единой стратегии по снижению смертности и о лекарственном обеспечении говорил в своем выступлении профессор С.А. ТЮЛЯНДИН (д. м. н., зам. директора, заведующий отделением клинической фармакологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина). Он привел следующие статистические данные: в России из 500 тысяч заболевших раком погибают 300 тысяч человек, тогда как в США, по данным пятилетней выживаемости, из каждых 100 больных злокачественными опухолями излечиваются 60 человек. «В нашей стране число пациентов, получающих лекарственную терапию в полном объеме существенно меньше, чем в развитых странах. Например, из 60 тысяч потенциальных пациентов с раком легкого терапию в полном объеме по-

лучают 1400 пациентов», – констатировал он. Фундаментальным требованием эффективной борьбы с онкологическими заболеваниями является адекватное финансирование всех этапов процесса: от профилактики и диагностики до реабилитации прошедших лечение пациентов.

Однако, по словам Д.А. БОРИСОВА (к. б. н., исполнительный директор НК «Равное право на жизнь», член общественного совета по защите прав пациентов при Росздравнадзоре), на сегодняшний день расходы на душу населения по лекарственной терапии онкологических больных в России

не достигают и половины уровня и составляют 3 евро против 10 евро в США. Практически все выступающие были единодушны во мнении, что современная медицина располагает внушительным арсеналом средств, позволяющих диагностировать заболевание на ранней стадии, провести успешное хирургическое и медикаментозное лечение, высокотехнологичную терапию, обеспечить реабилитацию пациента и выживаемость на долгие годы. Главное, чтобы все эти средства стали доступны больному. ☺

Подготовила  
С. ЕВСТАФЬЕВА

## Справка

Межрегиональное общественное движение (МОД) «Движение против рака» создано в 2008 году онкологическими больными, их родственниками и врачами при поддержке Некоммерческого партнерства «Равное право на жизнь». Цель организации – привлечь внимание общества и власти к проблеме доступности инновационных методов лечения онкологических заболеваний в РФ, информировать общество о современных и эффективных средствах диагностики и терапии злокачественных образований. На сегодняшний день МОД насчитывает 15 региональных отделений в крупнейших городах страны. Представители Координационного совета МОД «Движение против рака» входят в экспертную группу Общественного совета по защите прав пациентов при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

# КНИЖНЫЙ МАГАЗИН



ТОЛЬКО НОВИНКИ!

ТОЛЬКО ЛУЧШЕЕ!

ТОЛЬКО У НАС!

Мы выбрали для вас самые популярные книги по педиатрии.  
Не тратьте время на поиск книг в магазинах своего города,  
воспользуйтесь нашим предложением или, СКОРО,  
виртуальным магазином на сайте [www.webmed.ru](http://www.webmed.ru)

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

## ДОСТАВКА

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

## ОПЛАТА

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

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

• Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа •

✂ Плательщик:

юридическое лицо

физическое лицо

Выберите способ оплаты:

наличными (для Москвы)

наличными (для регионов)

предоплата

ФИО/ Полное название организации \_\_\_\_\_

ФИО и должность руководителя для оформления договора \_\_\_\_\_

*(заполняется юр. лицами)*

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) \_\_\_\_\_

Почтовый адрес для доставки с индексом \_\_\_\_\_

Телефон, факс (с кодом города) \_\_\_\_\_

Адрес электронной почты (e-mail) \_\_\_\_\_

Заказ \_\_\_\_\_

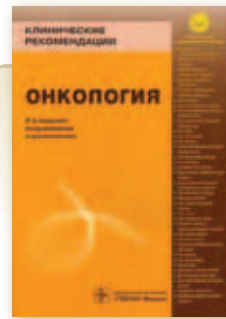


Цена: 2800 рублей  
(без учета доставки)

### Атлас онкологических операций

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

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



Цена: 1100 рублей  
(без учета доставки)

### Онкология: клинические рекомендации. 2-е издание

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

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

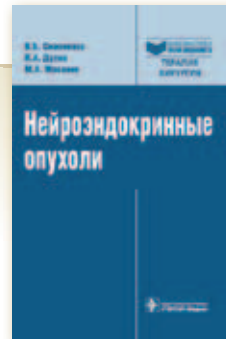


Цена: 2100 рублей  
(без учета доставки)

### Онкология: национальное руководство + CD

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

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



Цена: 350 рублей  
(без учета доставки)

### Нейроэндокринные опухоли: руководство

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

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



Цена: 350 рублей  
(без учета доставки)

### Справочник по онкологии

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

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



Цена: 1350 руб.  
(без учета доставки)

### Противоопухолевая химиотерапия

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

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



## Электронная информационно-образовательная система «Консультант врача. Онкология»

Авторы: В.И. Чисова,  
В.И. Давыдова.  
Изд-во «Гэотар-Медиа», 2008 год,  
компакт-диск

Цена: 1500 руб.  
(без учета доставки)

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



## Опухоли пищеварительного тракта

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

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

Цена: 350 рублей  
(без учета доставки)

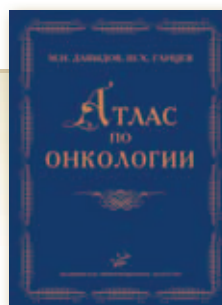


## Диагностика и лечение рака яичников: практическое руководство

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

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

Цена: 600 рублей  
(без учета доставки)



## Атлас по онкологии

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

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

Цена: 1750 рублей  
(без учета доставки)



## Руководство по онкологии

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

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

Цена: 1750 рублей  
(без учета доставки)



## Руководство по онкологии

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

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

Цена: 1150 рублей  
(без учета доставки)



# 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.

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг группы компаний «МЕДФОРУМ»!

## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Теперь вы можете оформить подписку в редакции по льготной цене.

Редакционная подписка это:

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

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

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

ООО «Медфорум»

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

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713716953 КПП 771301001	Сч. №	40702810487810000500
Получатель ООО «Медфорум-Медиа»		
Банк получателя ОАО АКБ «РОСБАНК»	БИК Сч. №	044552272 3010181020000000272

СЧЕТ № 2-ОГ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г.

Заказчик:

Плательщик:

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

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)



# План региональных научно-практических конференций группы компаний «Медфорум» на II квартал 2011 года

Название, тематика мероприятия	Участники	Дата проведения	Место проведения
Актуальные вопросы репродуктивного здоровья	Акушеры-гинекологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности	1 апреля	Санкт-Петербург
Охрана здоровья матери и ребенка	Акушеры-гинекологи, педиатры, неонатологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности	4–6 апреля, 3 дня	Архангельск
Гастроэнтерология: «Функциональные и воспалительные заболевания кишечника в повседневной практике»	Терапевты, гастроэнтерологи, педиатры, ВОП, рентгенологи	8 апреля	Москва, МО, ЦФО (МОНИКИ) 15-й корпус
Актуальные вопросы эндокринологии	Эндокринологи, гинекологи, терапевты, семейные врачи	11 апреля	Самара
Континуум женского здоровья	Акушеры-гинекологи, детские гинекологи, эндокринологи, инфекционисты, ВОП	12 апреля	Самара
Актуальные вопросы инфекционной патологии	Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи, дерматовенерологи, косметологи, фармакологи, онкологи, семейные врачи	14 апреля	Волгоград
Межрегиональная конференция «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения» (лабораторная диагностика, УЗИ, функциональная диагностика, микробиология, эндоскопия, лучевая диагностика)	КДЛ, врачи функциональной диагностики, врачи радиоизотопной диагностики, клинические микробиологи, руководители медицинских учреждений, врачи КБЛ, иммунологи, эндоскописты, лучевые диагносты	14–15 апреля	Самара (ПФО)
Актуальные вопросы дерматовенерологии	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, иммунологи, онкологи	15 апреля	Волгоград
Актуальные вопросы инфекционной патологии	Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи	21 апреля	Пермь
Неагрессивные способы вскармливания и ухода за детьми раннего возраста	Педиатры, неонатологи, дерматологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности	Конец апреля	Астрахань
Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, иммунологи, онкологи	Апрель	Сочи
Актуальные вопросы инфекционной патологии	Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи	19 мая	Омск (СибФО)
Актуальные вопросы кардиологии	Кардиологи, терапевты, семейные врачи	19 мая	Омск
Школа по ревматологии	Дерматовенерологи, терапевты, ВОП, кардиологи	25 мая	Москва, МО, ЦФО (МОНИКИ)
Актуальные вопросы неврологии	Неврологи, терапевты, семейные врачи	26 мая	Калининград
Актуальные вопросы дерматовенерологии	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, онкологи	27 мая	Калининград
Актуальные вопросы кардиологии	Кардиологи, неврологи, терапевты, семейные врачи	3 июня	Челябинск
Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии	Педиатры, неонатологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности	10 июня	Калининград
Актуальные вопросы ревматологии и неврологии	Неврологи, ревматологи, терапевты, семейные врачи	Июнь	Казань (ПФО)
Гиперпластический синдром в гинекологии	Акушеры-гинекологи	Июнь	Самара
ЛОР, аллергология	Оториноларингологи, иммунологи, терапевты, семейные врачи	18–19 июня	Сочи
Семейная медицина / терапия	Терапевты, семейные врачи, педиатры, терапевты, фармакологи	20–21 июня	Сочи
Актуальные вопросы гастроэнтерологии	Гастроэнтерологи, терапевты, семейные врачи	23 июня	Сочи
I Российско-Балканская конференция по кардиогастроэнтерологии	Гастроэнтерологи, кардиологи, семейные врачи, онкологи	Конец июня – начало июля	Иркутск

МЕДФОРУМ

Подробную информацию о конференциях можно получить в отделе региональных конференций компании «Медфорум» по телефонам: (495) 234-07-34, 8 (916) 654-77-40; e-mail: forum@webmed.ru



# HER2-положительный рак молочной железы? ГЕРЦЕПТИН.

Герцептин снижает  
риск смерти на 34%\*

\* Smith I. et al. Lancet 2007; 369:29-36. 2-year follow-up trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial.

## 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).

Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неадъювантной или адъювантной) и лучевой терапии.

Распространенная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в комбинации с капецитабином или внутривенным введением 5-фторурацила и препаратом платины в случае отсутствия предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатической болезни.

## Противопоказания

Повышенная чувствительность к трастузумабу или любому другому компоненту препарата.

С осторожностью применять при:

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

## Побочное действие

Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Герцептин®, возникали у ≥ 10% пациентов:

со стороны организма в целом: боли в животе, слабость, боли в грудной клетке, озноб, лихорадка, головные боли, боли;  
со стороны системы пищеварения: диарея, тошнота, рвота;  
со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия;  
со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сыпь.

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.  
РУ ПИ№015932/01, ПИ№012038/01

**Герцептин®**  
тростузумаб  
Тростузумаб • Сила • Результат

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

