

Е.А. Никитин  
к.м.н., ГНЦ РАМН

# Выбор терапии у пожилых больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом

*В-клеточный хронический лимфолейкоз традиционно считается болезнью пожилых. Действительно, по данным агентства SEER, собирающего эпидемиологические данные по всей территории США, в 44% случаев В-ХЛЛ диагностируется у лиц старше 75 лет. Надежной Российской статистики по этому вопросу нет.*

**А**нализ 437 больных, проходивших обследование в ГНЦ РАМН с 1992 по 2002 годы, показал, что частота выявления В-ХЛЛ у пожилых в России существенно ниже. В частности, на лиц старше 65 лет приходится 18% больных этой патологией (рисунок 1). Это, вероятно, отражает неблагоприятную демографическую ситуацию в России и меньшую продолжительность жизни россиян.

Тем не менее, пожилые больные с отягощенным соматическим статусом составляют существенную часть от общего числа больных В-ХЛЛ. Сложность терапевтического выбора у пожилых больных В-ХЛЛ определяется несколькими факторами. Большое значение имеет худшая переносимость терапии, обусловленная возрастным снижением функционального резерва органов и систем. Имеет значение и высокая частота сопутствующих заболеваний, свойственная этой возрастной группе. Наконец, пациенты старше 65-70 лет практически не включаются в клинические испытания, в связи с чем данных об эффективности и токсичности того или иного химиотерапевтического режима непосредственно в этой возрастной группе

чрезвычайно мало. В нашем распоряжении есть только одно рандомизированное исследование, непосредственно посвященное пожилым больным В-ХЛЛ, – CLL5 немецкой группы (1). Некоторую информацию можно почерпнуть из исследований UK CLL4 (2, 3), из межгруппового исследования в США (4), а также из небольших одноцентровых исследований (6-9).

Исследование CLL5 немецкой группы (1), сравнивающее флударабин и лейкеран, посвящено больным старше 65 лет. К моменту начала исследования уже были известны результаты межгруппового исследования США, в котором показано превосходство флударабина над хлорамбуцилом по качеству ремиссий и безрецидивной выживаемости. Цель проведенного немецкой группой исследования CLL5 состояла в оценке переносимости флударабина. С июля 1999 г. по сентябрь 2003 г. в исследование включено 206 больных в возрасте от 65 до 79 лет. Рандомизация осуществлялась на флударабин в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно с 1 по 5-й дни каждые 28 дней, всего 6 циклов (101 больной) или хлорамбуцил 0,4 мг/кг в 1-й и 15-й дни в течение 12 месяцев (105 больных). Профилактическое назначение антибиотиков и ростовых факторов рутинно не проводилось. Результаты исследования отражены на рисунках 2 и 3.

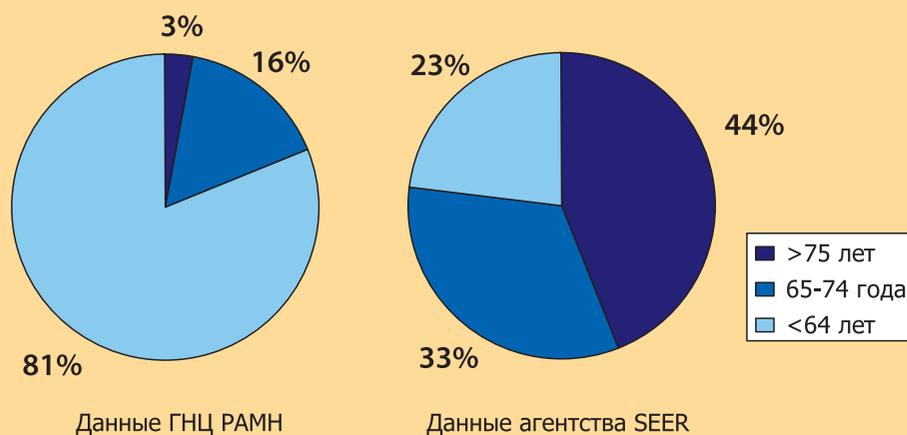


Рисунок 1



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma

# Новая Флудара®

Новый шаг к победе над ХЛЛ

**ТАБЛЕТКИ**

- Наилучший выбор для лечения ХЛЛ;
- Эффективна для монотерапии;
- Значительно меньше побочных эффектов по сравнению с САР;
- Тенденция к увеличению продолжительности ремиссии по сравнению с САР;
- Новая лекарственная форма (таблетки) дает больше преимуществ как врачу, так и пациенту.

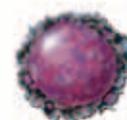
**Флударбин (азидотриптерин) Флудара®** Показания В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), неходжкинские лимфомы высокой степени злокачественности (НХЛ НЗ) Противопоказания Повышенная чувствительность к флударбину или другим компонентам препарата, сниженная функция почек с клиренсом креатинина < 30 мл/мин, декомпенсированная гемолитическая анемия, беременность и период кормления грудью С осторожностью Больные в ослабленном состоянии, больные с выраженным снижением функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия, и/или гранулоцитопения), иммунодефицитом или с острой вирусной, грибковой или бактериальной инфекцией, дети и больные с лечебной недостаточностью (в связи с недостаточным количеством клинических данных), больные старше 75 лет (в связи с недостаточным количеством клинических данных). **Режим дозирования** Внутреннее введение. Вводить только внутривенно, избегать несосудистого попадания препарата. Доза флударабина фосфата - 25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней. Содержимое каждого флакона следует растворить в 2 мл воды для инъекций. Требуемую дозу набирают в шприц. Затем эту дозу разводят в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят внутривенно струйно или разводят в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят внутривенно капельно примерно в течение 30 минут. Таблетки. Доза для приема внутрь составляет 40 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней. Таблетки можно принимать как на пустой желудок, так и одновременно с приемом пищи. Таблетки следует глотать, запивая водой. Продолжительность лечения зависит от эффекта и переносимости препарата. ХЛЛ - до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно - 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено. ХЛЛ НЗ лечение флударибином рекомендуется проводить до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии). После достижения наибольшего эффекта следует обсудить необходимость проведения двух циклов консолидации. Большинству больных требуется не более 8 циклов лечения. При клиренсе креатинина от 30 до 70 мл/мин следует уменьшить дозу на 50% для оценки токсичности. необходим постоянный гематологический контроль. **Особые указания** При проведении лечения необходимо тщательное наблюдение за гематологической и негематологической (прежде всего неврологической) токсичностью, периодическая оценка показателей периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении, а также тщательный контроль концентрации креатинина в сыворотке крови и определение клиренса креатинина. Пациентам, которые нуждаются в гемотрансфузии и которые получают или получали лечение флударибином, следует переливать только облученную кровь во избежание развития реакции трансплантат против хозяина. Должна соблюдаться осторожность при лечении больных с риском развития синдрома лизиса опухоли (особенно при большой опухолевой массе). Тщательное наблюдение на предмет появления признаков гемолитической анемии (снижение уровня гемоглобина и положительная проба Кумбса). В случае развития гемолита рекомендуется прекращение терапии флударибином. Лечение при гемолитической анемии - трансфузии облученной крови и терапия глюкокортикоидами. **Подробная информация содержится в инструкции по применению**

ЗАО «АО ШЕРИНГ», полномочный представитель Bayer Schering Pharma в России

Москва (495) 231 12 00 • Санкт-Петербург (812) 331 36 00  
Ростов-на-Дону (863) 295 05 14 • Казань (843) 267 61 27  
Екатеринбург (343) 355 31 76 • Новосибирск (383) 222 18 97  
Хабаровск (4212) 41 42 29

Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10  
Аптечный склад ЗАО «АО ШЕРИНГ» (495) 231 49 56

www.bayerscheringpharma.ru



**Флудара®**  
флударабина фосфат

ЧТОБЫ ДОРОГУ НАПОЛНИТЬ ЖИЗНЬЮ

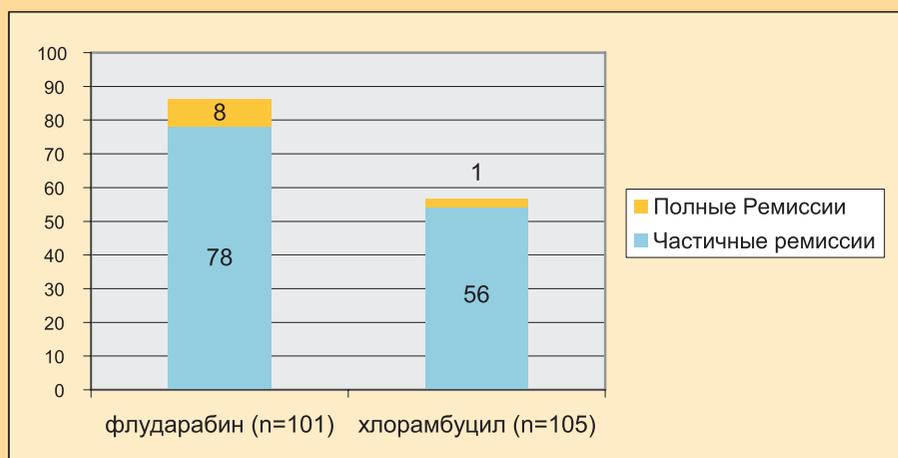


Рисунок 2

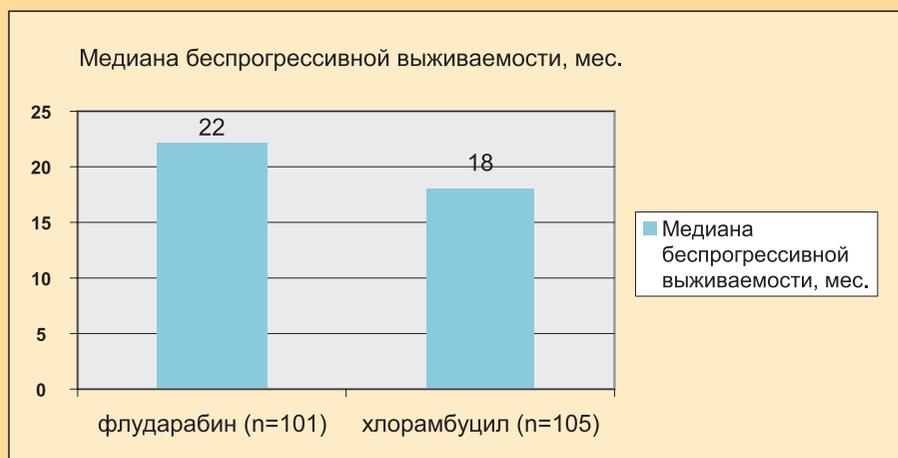


Рисунок 3

Общий ответ и частота полных ремиссий были значительно выше в группе больных, получавших флударабин (ОО 86% против 57%,  $p < 0,001$ ; ПР 8% против 1%;  $p = 0,04$ ). Медиана прогрессивной выживаемости была достоверно выше в группе флударабина (22 месяца) по сравнению с хлорамбуцилом (18 месяцев;  $p = 0,02$ ). Различий в общей выживаемости не было. Таким образом, в этом исследовании показано превосходство флударабина по числу полных ремиссий, общему ответу и, самое важ-

ное, по прогрессивной выживаемости. Аналогичные выводы получены в межгрупповом исследовании, проведенном в США, и в исследовании UK CLL4, в которых пожилых больных (старше 70 лет) было 25% и 30% соответственно.

Сравнение данных, полученных разными исследовательскими группами, представляет собой непростую задачу. Исследования различаются по критериям ремиссии, неодинаковой сопроводительной терапии, разными способами назначения хлорамбуцила и

неодинаковыми критериями снижения доз препаратов. По-видимому, наиболее корректным будет сравнение исследований CLL4 (5) и CLL5 (1) немецкой группы (таблица 1). Эти исследования проводились в одно время, одной исследовательской группой, и режим применения флударабина и критерии снижения доз были одинаковы.

Это сравнение показывает практически одинаковую эффективность флударабина у пожилых и молодых больных. У пожилых больных было получено больше полных ремиссий и не было никаких различий в прогрессивной выживаемости. Общий вывод, который можно сделать из этих работ, состоит в том, что эффективность флударабина и флударабин-содержащих курсов у пожилых и молодых пациентов сопоставима. Несмотря на то, что ни в одном из этих исследований не было получено различий в общей выживаемости, флударабин значительно улучшает качество ответа и у многих пациентов вызывает длительные ремиссии. В этом смысле назначение флударабина и флударабин-содержащих предпочтительнее, в том числе и у пожилых больных.

Однако основной вопрос состоит в переносимости флударабина пожилыми больными. По данным исследования CLL5 немецкой группы, миелотоксические осложнения наблюдались чаще и имели большую тяжесть в группе флударабина (все осложнения 79% против 58% ( $p = 0,003$ ); осложнения III и IV степени – 42% против 22% ( $p = 0,004$ ) в ветках флударабина и хлорамбуцила, соответственно). Наибольшие различия получены по лейкопении (27% в группе флударабина и 0% в группе хлорамбуцила,  $p < 0,001$ ). Любопытно, что никаких различий в частоте и тяжести инфекций не было. В группе флударабина инфекции наблюдались у 22% больных, в

группе хлорамбуцила – у 25%. В исследовании зарегистрировано 4 смерти, связанные с лечением. Три из них наблюдались в группе, получавшей флударабин. Необходимость в снижении дозы флударабина возникла у 19% у пожилых и 6,6% у молодых. Критерии снижения доз в исследованиях CLL4 и CLL5 были абсолютно одинаковы. При развитии инфекции III степени тяжести, снижении уровня нейтрофилов до 500-1000 клеток/мкл или уровня тромбоцитов до 50-20 тыс./мкл на последующих курсах дозу снижали на 75%. При развитии нейтропении менее 500 клеток и тромбоцитопении менее 20 тыс./мкл на последующих курсах дозу снижали на 50%. Возможно, что отсутствие различий в частоте миелосупрессии и инфекций объясняется более частым снижением доз у пожилых пациентов, поскольку различие по этому показателю, вероятнее всего, достоверно. Со слов руководителя немецкой группы по изучению хронического лимфолейкоза М. Hallek, снижение доз у пожилых чаще всего происходило по причине нейтропении. Каковы бы ни были причины, мы видим, что редукция дозы флударабина у части пациентов не приводит к общему снижению эффективности. Авторы сделали вывод, что флударабин – эффективный и безопасный выбор терапии у пожилых больных В-ХЛЛ с относительно сохранным соматическим статусом.

Отсутствие различий в миелотоксичности и частоте инфекций в исследованиях CLL4 и CLL5 любопытно. Возраст традиционно считается фактором, предрасполагающим к инфекциям. Так, Tam и соавт. (6) анализировали факторы, предрасполагающие к инфекционным осложнениям на выборке из 92 больных с В-ХЛЛ вялотекущими лимфомами, получавшими флударабин. Ав-

торам удалось выявить 6 факторов риска: возраст > 60 лет, более 3 вариантов терапии в анамнезе, назначение флударабина в анамнезе, срок от установления диагноза до назначения флударабина более 3 лет, общее состояние по шкале ECOG > 2 и уровень нейтрофилов менее 2000/мкл. У больных с 0-2 факторами риска риск инфекционного осложнения на цикл составил 7%, у больных с 3 и более факторами – 26% (p < 0,0001); риск сепсиса составил 1% и 8%, соответственно (p < 0,0001).

M. Polizzotto и соавт. (7) провели ретроспективное сравнение токсичности флударабин-содержащих курсов (FM, FC и FCR) у пожилых (>60 лет) и молодых (<60 лет) больных. В исследование включено 180 пациентов, получавших лечение в одной клинике, в Австралии. По данным авторов, пожилые больные чаще получали поддержку гранулоцитарным ростовым фактором (16% циклов у пожилых против 5% циклов у молодых, p=0,001), лечение чаще сопровождалось редукцией доз (13% циклов у пожилых и 7% циклов у молодых, p=0,01). Результаты по миелотоксичности и частоте инфекций представлены в таблице 2.

Умеренная миелотоксичность (I-II степени) была значительно выше у пожилых больных, однако не было никаких различий по серьезным осложнениям – глубокой миелотоксичности и тяжелым инфекциям. Можно предположить, что частота умеренных миелотоксических осложнений обусловлена свойственному пожилым больным «снижению функционального ресурса органов». Частота тяжелых миелотоксических осложнений отражает не столько возраст, сколько другие факторы, в частности особенности опухолевого клона и индивидуальную переносимость химиопрепаратов. Поэтому она одинакова в разных возрастных группах.

**Таблица 1. Сравнение исследований CLL4 и CLL5 немецкой группы**

	CLL4 (6)	CLL5 (2)
Число больных	164	101
Средний возраст, разброс	59 лет, 43-65	70 лет, 65 – 79
Полные ремиссии	6,7% (+КТ 4,9%)*	8%
Общий ответ	83%	86%
Медиана беспрогрессивной выживаемости	22 месяца	20 месяцев
Миелотоксичность III-IV степени	42%	39,3%
Лейкоцитопения	27%	26%
Инфекции	8,7% циклов	6,9% циклов
Необходимость в снижении дозы флударабина	6,6%	19%

\* Больные, полная ремиссия у которых была подтверждена с помощью компьютерной томографии (8 чел. из 164 чел. (4,9%).

**Таблица 2. Токсичность флударабин-содержащих курсов у пожилых и молодых больных (приводится с сокращениями из работы М. Polizzotto и соавт. (8))**

Токсичность	<60 лет	>60 лет	P
Снижение нейтрофилов <1000 /мкл	44%	64%	0,01
Снижение нейтрофилов <500 /мкл	30%	31%	н. з.
Снижение тромбоцитов <100000/мкл	27%	44%	0,02
Снижение тромбоцитов <50000 /мкл	13%	14%	н.з.
Инфекции умеренной тяжести	32%	51%	0,02
Тяжелые инфекции (III и IV степени)	18%	22%	н.з.
Инфекции по окончании терапии	37%	34%	н.з.

н. з. – не значимо.

**Таблица 3. Результаты исследования Bezares и соавт.**

Число больных	36
Режим введения флударабина	30 мг/м <sup>2</sup> в 1, 3 и 5 день, каждые 28 дней, максимум 6 циклов
Средний возраст пациентов	78 лет
Нейтропения III/IV степени	0%
Анемия III/IV степени	0%
Инфекции III/IV степени	0%
Полные ремиссии/частичные ремиссии	20% / 40%

Частота умеренной тяжести и тяжелых инфекций на цикл не различалась. У пожилых больных частота всех инфекций на цикл составила 18%, тяжелых – 7%, у молодых 15% и 6%, различия не достоверны.

Проведенный авторами многовариантный анализ позволил установить, что наибольшее значение имел не возраст,

а общее состояние по шкале ECOG (более 2).

Как показывают результаты исследования CLL5 немецкой группы (1), редукция дозы почти у каждого пятого больного не привела к снижению эффективности. Возможно, что именно этим обусловлены несколько исследований, посвященных менее интенсивным режимам дозирования флударабина. Так, Bezares (8) представил результаты альтернативного 3-дневного курса монотерапии флударабином, в котором препарат в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> вводился не каждый день, а через день. В исследование было включено 36 больных, со средним возрастом 78 лет. Большинство больных имели множество сопутствующих заболеваний. Миелотоксических осложнений и инфекций III-IV степени не было ни у кого из больных. Общий ответ на лечение составил 60%, полных ремиссий было 20% (таблица 3).

В работе G. Marotta (9) исследована эффективность дозоредактированного режима FC у 20 пожилых больных. Режим введения был следующим: флударабин 15 мг/м<sup>2</sup>/день (но не более 25 мг) внутривенно с 1-го по 4-й дни и циклофосфан 200 мг/м<sup>2</sup>/день внутривенно с 1-го по 4-й дни. Курсы повторялись каждые 28 дней, максимум до 5 курсов. Средний возраст больных – 75 лет, разброс от 61 до 87 лет. Все пациенты ранее получали лечение, в среднем 2 варианта. Было получено 3 полных (15%) и 14 частичных

ремиссий (70%). Общий ответ составил 85%. Гранулоцитопения IV степени отмечалась у 4 больных, и только у одного пациента она осложнилась инфекцией. Анемия, требующая трансфузий, наблюдалась у 2 больных. Авторы сделали вывод, что дозоредактированный режим флударабина и циклофосфана является приемлемым выбором у пожилых больных с множеством сопутствующих заболеваний.

Вполне возможно, что 3-дневный режим монотерапии флударабином является адекватным выбором у пожилых больных с множеством сопутствующих заболеваний. В этой категории пациентов выбор монотерапии хлорамбуцилом или флударабином в первой линии терапии одинаково оправдан, хотя флударабин имеет преимущество по качеству ответа на терапию и качеству жизни. Важно, что дозоредактированный режим флударабина может применяться в качестве терапии второй линии после хлорамбуцила, когда переход на более агрессивное лечение (антрациклин-содержащие курсы терапии) затруднен. Кроме того, дозоредактированные режимы флударабина могут применяться в течение длительного времени и позволяют достичь адекватного контроля над болезнью с приемлемым уровнем токсичности. Необходимо отметить, что у молодых больных такая тактика не оправдана.

Таким образом, сравнение эффективности и токсичности флударабина и флударабин-содержащих курсов у молодых и пожилых больных позволяет сделать несколько выводов.

Эффективность флударабина у молодых и пожилых пациентов сопоставима. Интенсификация лечения с помощью флударабин-содержащих курсов у пожилых вполне возможна, при уверенном обеспечении адекватной сопроводительной терапии и возможности быстро госпитализировать больного в случае развития осложнений. Сам по себе возраст не является лимитирующим фактором к применению более эффективных методов лечения. Существенное значение имеет соматический статус и наличие сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к инфекциям. По данным исследования Tam и соавт. (7), большое значение имеет срок от момента установления диагноза до назначения флударабина: назначение его на более ранних этапах сопровождается меньшей токсичностью. Тяжелая миелотоксичность, по-видимому, обусловлена не столько возрастом, сколько другими факторами. Поэтому при развитии 1-2 эпизодов тяжелых миелотоксических осложнений следует либо редуцировать дозы, либо проводить другой вариант терапии. У пожилых больных с множеством сопутствующих заболеваний и резистентностью к лейкерану оправдано использовать дозоредактированные режимы флударабина. 

## Список литературы:

- Eichhorst B F, Busch R, Stauch M, Bergmann M, Ritgen M, Kranzhoefer N, Rohrberg R, Soeling U, Burkhard O, Scholz H M, Brittinger G, Emmerich B, Hallek M, German CLL Study Group. Fludarabine versus chlorambucil in elderly patients with advanced CLL: Results of a multicentre phase III study (CLL5 protocol) of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Leukemia and Lymphoma* 46 Suppl 1: S80-S81 (2005), Abstract No P.86, ISSN: 1042-8194
- D. Catovsky, S. Richards, P. Hillmen. Early results from LRF CLL4: a UK multicenter randomized trial. *Blood* 2005; 106(11): 212a, abstract 716
- P. Hillmen, S. Richards, D. Catovsky, and UK NCR1 CLL Trials Group. Comparison of oral and intravenous fludarabine in the LRF CLL4 Trial. *Blood* 2005; 106(11): 214a, abstract 722
- Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, Hines J, Threatte GA, Larson RA, Cheson BD, Schiffer CA. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000 Dec 14;343(24):1750-7.
- Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Paasold R, Hensel M, Steinbrecher C, Siehl S, Jager U, Bergmann M, Stilgenbauer S, Schweighofer C, Wendtner CM, Dohner H, Brittinger G, Emmerich B, Hallek M; German CLL Study Group. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2006 Feb 1;107(3):885-91.
- Tam CS, Wolf MM, Januszewicz EH, Grigg AP, Prince HM, Westerman D, Seymour JF. A new model for predicting infectious complications during fludarabine-based combination chemotherapy among patients with indolent lymphoid malignancies. *Cancer.* 2004 Nov 1;101(9):2042-9.
- Polizzotto MN, Tam CS, Milner A, Januszewicz EH, Prince HM, Westerman D, Wolf MM, Seymour JF. The influence of increasing age on the deliverability and toxicity of fludarabine-based combination chemotherapy regimens in patients with indolent lymphoproliferative disorders. *Cancer.* 2006 Aug 15;107(4):773-80.
- Bezares R et al., IX International Workshop on CLL. Abstract (2001)
- Marotta G, Bigazzi C, Lenoci M, Tozzi M, Bocchia M, Lauria F. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide in elderly patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia refractory to conventional therapy. *Haematologica* 2000; 85:1268-1270.

Европейская школа по онкологии, семинар на Красной площади

# «КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК»

2-3 апреля 2007 г.



**Председатели:** М.И. ДАВЫДОВ (РФ) – L. PAHLMAN (Швеция)

**Модераторы:** Ю.А. БАРСУКОВ (РФ) – В.Ф. ЦАРЮК (РФ)

**Координаторы:** Л. В. ДЕМИДОВ (РФ) – С. СУБРАМАНИАН (РФ)

**ОРГАНИЗАТОРЫ:** Европейская школа по онкологии, ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:** Гостиница «Холидей Инн – Лесная», РФ, г. Москва, ул. Лесная, д. 15. Станция метро «Белорусская» (кольцевая)

## ПРОГРАММА

### ПОНЕДЕЛЬНИК, 2 АПРЕЛЯ 2007 Г.

08:00–09:20	Регистрация и кофе
09:20–09:30	Приветствие
09:30–09:50	Значение квалификации хирурга. <b>L. Pahlman</b>
09:50–10:15	ПЭТ-КТ: показания, чувствительность, специфичность
10:15–10:40	Расширенные операции при колоректальном раке. <b>L. Pahlman</b>
10:40–11:05	Лечение операбельного рака прямой кишки. Ситуация в России. <b>Ю.А. Барсуков</b>
11:05–11:30	Кофе
11:30–11:50	Лапароскопическая хирургия рака ободочной кишки. <b>L. Pahlman</b>
11:55–12:20	Локальное распространение рака прямой кишки. <b>J. P. Gerard</b>
12:20–12:45	Лечение местнораспространенного рака прямой кишки. <b>В. Ф. Царюк</b>
12:45–13:45	Обед
13:45–14:10	Неoadьювантное лечение рака прямой кишки на основании предоперационного стадирования. <b>J.P. Gerard</b>
14:10–14:35	Биопрепараты в лечении колоректального рака: последние данные. <b>E. Van Cutsem</b>
14:35–15:10	Сестринская помощь при колоректальном раке. <b>J. Foubert</b>
15:10–15:30	Кофе
15:30–17:00	Круглый стол. Неoadьювантное лечение колоректального рака

### ВТОРНИК, 3 АПРЕЛЯ 2007 Г.

08:00–09:05	Кофе
09:05–09:25	Лечение метастазов в печени: Ситуация в России. <b>Ю.И. Патютко</b>
09:25–09:45	Химиотерапия и таргетная терапия метастатического колоректального рака. <b>R. Labianca</b>
09:45–10:10	Хирургическое лечение метастазов <b>L. Pahlman</b>
10:10–10:35	Выбор оптимального лечения метастазов в печени. <b>R. Labianca</b>
10:35–11:05	Кофе
11:05–11:30	Сфинктеросохраняющее лечение при раке прямой кишки. <b>J.P. Gerard</b>
11:30–11:55	Редкие опухоли: карциномы, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST). <b>E. Van Cutsem</b>
11:55–12:20	Токсичность адьювантной химиотерапии. <b>R. Labianca</b>
12:20–12:45	Принципы наблюдения. <b>E. Van Cutsem</b>
12:45–13:45	Обед
13:45–14:10	Что необходимо пациенту. <b>L.F. Wood</b>
14:10–14:35	Скрининг колоректального рака. <b>E. Van Cutsem</b>
14:35–15:00	Кофе
15:00–17:00	Круглый стол. Адьювантное лечение колоректального рака
17:00–17:15	Подведение итогов семинара
17:15	Заккрытие. Выдача сертификатов

**РЕГИСТРАЦИЯ:** для участия в семинаре нужно заранее зарегистрироваться на сайте [www.eso.ru](http://www.eso.ru)

**Организационный комитет:**

Отдел международных связей ГУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН

115478 РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Тел.: +7 495-324-1504

Факс: +7 495-323-5355

E-mail: [info@eso.ru](mailto:info@eso.ru)

Web-сайт: [www.eso.ru](http://www.eso.ru)

# Аналоги пиримидина в комбинации с цитокинами – вторая линия терапии быстропрогрессирующего метастатического рака почки

И.В. ТИМОФЕЕВ,  
Л.В. ДЕМИДОВ,  
Г.Ю. ХАРКЕВИЧ

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, кафедра онкологии ММА им. И.М. Сеченова, Москва

*Существующие методы лечения метастатического рака почки эффективны не более чем в 30-40% случаев. У 60-70% пациентов отмечается прогрессирование заболевания. Наши собственные результаты и исследования других авторов по изучению эффективности производных пиримидина в комбинации с цитокинами у больных почечно-клеточным раком, рефрактерным к стандартной иммунотерапии, могут изменить представления о течении этого заболевания.*

**В** последнее время существенно изменились представления о лечении одного из наиболее проблемных онкологических заболеваний – рака почки. Это стало возможным после понимания и более глубокого изучения биологических особенностей опухоли, гистогенетических характеристик, механизмов взаимодействия с иммунной системой, ряда прогностических факторов. Так, до недавних пор рак почки считался химиорезистентной опухолью, и лечение его ограничивалось первой и единственной линией терапии на основе цитокинов – высоких доз интерлейкина-2 (ИЛ-2) и/или интерферона-α2b (ИФН). В России при почечно-клеточном раке (ПКР) в большинстве случаев назначался ИФН. Понятия «вторая линия терапии» не существовало до настоящего времени. Различий в лечении разных гистологических подтипов ПКР также не проводилось. Между тем более чем в 70% случаев ПКР проявляет устойчивость к иммунотерапии в чистом виде и требует дополнительного лечения.

Агрессивными формами ПКР можно считать:

- резистентный к иммунотерапии или рецидивирующий в первый год пос-

ле нефрэктомии светлоклеточный вариант ПКР (часто сопровождается экспрессией гена VHL);

- саркоматоидный вариант ПКР;
- папиллярный вариант ПКР (характеризуется гиперэкспрессией VHD или мутацией с-met);
- неклассифицируемый рак почки;
- дуктальная карцинома;
- медуллярная карцинома.

Агрессивные формы ПКР обладают наиболее злокачественным течением, сопровождающимся стремительным ростом первичной опухоли, быстрым «отсевом» метастазов, низкой частотой объективных ответов на иммунотерапию и, соответственно, крайне неудовлетворительными показателями 5-летней выживаемости. Следовательно, необходимо уделять особое внимание разработке современных подходов к лечению агрессивных форм ПКР как в первой, так и во второй линиях терапии. Современные тенденции в этом направлении базируются на двух принципах:

1) изучении препаратов таргетной терапии (сунитиниб, сорафениб);

2) разработке комбинаций аналогов пиримидина (гемцитабин, капецитабин, 5-фторурацил (5-ФУ)) ± иммунотерапия (ИФН, ИЛ-2) с оценкой их эффективности.

Оба направления могут развиваться параллельно, т. е. друг друга взаимно не исключают, лишь дополняют. Аналоги пиримидина представляют собой класс противоопухолевых препаратов, относящихся к группе антиметаболитов. Они ингибируют ферменты, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот, а также могут встраиваться в ДНК и РНК опухолевых клеток. Выделяют две основные подгруппы аналогов пиримидина – фторпирими-

дины (5-ФУ, капецитабин) и аналоги цитидина (гемцитабин). Они схожи по механизму действия. 5-ФУ – наиболее старый представитель группы. Еще 10 лет назад было замечено, что кроме прямого цитотоксического действия через ингибирование ферментов 5-ФУ способен оказывать опосредованное действие – повышать иммуногенность некоторых опухолей, в частности рака почки. Предполагается, что данный феномен обусловлен влиянием препарата на клеточный цикл с повышением экспрессии опухоль-ассоциированных антигенов, появляющихся на клеточной поверхности. Это приводит к распознаванию опухолевой клетки иммунными клетками и активации противоопухолевого иммунного ответа. Сравнительно недавно появился новый представитель аналогов пиримидина – капецитабин. Капецитабин разработан как пероральный, активируемый в опухоли в результате тройного ферментативного каскада, фторпиримидин. Пероральная терапия капецитабином имитирует длительную инфузию 5-ФУ. По активности капецитабин превосходит 5-ФУ благодаря непосредственному превращению в 5-ФУ внутри клетки. Препарат нового поколения – гемцитабин – проявил себя с положительной стороны при многих опухолях. В последнее время появляются работы по изучению гемцитабина при ПКР. Как и капецитабин, гемцитабин превращается в активные метаболиты внутри клетки. Основные метаболиты гемцитабина угнетают синтез ферментов (рибонуклеотидредуктазы), являющихся катализаторами реакции, при которой образуются дезоксирибонуклеозидтрифосфаты для синтеза ДНК. Кроме того, происходит конкуренция при построении