

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

онкология, гематология
и радиология №3, 2016

№

38

Тимозин альфа-1
в неoadъювантной
химиотерапии рака
молочной железы

6

Тактика ведения
больных
диссеминированным
раком желудка

20

Последовательная
терапия
метастатического
почечно-клеточного
рака в клинической
практике

24



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Пакликал®

Паклитаксел 60 мг

С инновационной молекулой XR-17

**Шведское качество -
высокий профиль безопасности**

- Не требует премедикации
- Время инфузии 1 час
- Меньшая частота нежелательных явлений в виде нейропатий
- Дозировка до 250 мг/м^2 для химиотерапии рака яичников



ФАРМАСИНТЕЗ
ОНКОЛОГИЯ

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:

www.chelovekilekarstvo.ru

Предварительная
регистрация на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>
Регистрация во время проведе-
ния конгресса – в холле первого
этажа конгресс-центра
Регистрация для лиц без оплаты
оргвноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 15 января 2017 г.
- ◆ Полная информация о конгрессе размещена на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ
НАУЧНЫХ РАБОТ
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
И СТУДЕНЧЕСКИХ
НАУЧНЫХ РАБОТ

- ◆ В конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени
- ◆ В конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4-6 курсов медицинских и фармацевтических вузов
- ◆ В студенческих работах допускается один соавтор-студент



Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 4, оф. 202, тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КАФЕДРА УРОЛОГИИ

Дорогие коллеги!

ПРИВЕТСТВУЮ ВАС ОТ ИМЕНИ ОРГАНИЗАТОРОВ
ДЕВЯТОЙ ВСЕРОССИЙСКОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ
ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ
26-27 ЯНВАРЯ 2017 г.

Сегодня в России под эгидой различных профессиональных объединений урологов проводится множество научных форумов, посвященных различным аспектам урологии.

Мы видим своей основной задачей объединение урологов различных специализаций для открытого и беспристрастного обмена опытом, выработки единой позиции по наиболее важным вопросам науки и практики, ведь логическим завершением всякого научного исследования является успешно проведенное оперативное вмешательство и исцеление больного.

Формат конференции позволит участникам наглядно проследить ход операции, получить полное представление об анатомических ориентирах и демонстрируемой методике оперативного лечения. В непосредственном контакте с выдающимися урологами вы сможете не только увидеть, но и стать участником обсуждения всех технических приемов проведения операций, возможно критически взглянув на представленную точку зрения.

К участию в работе конференции приглашаются специалисты из всех регионов России, стран СНГ, зарубежные коллеги.

Обращаем ваше внимание, что в этом году в ходе конференции будет произведен отбор лучших фильмов для Всемирного видеouroлогического конгресса, который состоится в Санкт-Петербурге в 2018 г.

Мы надеемся, что наша конференция стала еще одной славной традицией в истории отечественной урологии.

С нетерпением жду нашей встречи.

Искренне ваш,

Сергей Петрович Даренков

Для желающих выступить с докладами

необходимо на адрес: urovideo@yandex.ru

прислать Ф.И.О., ученое звание, место работы, название доклада, в ответ будут высланы логин и пароль для возможности загрузки материалов по протоколу FTR на сайте конференции

www.urovideo.ru (см. информацию по загрузиванию видеофайлов в разделе Видеоматериалы - правила по предоставлению видеоматериалов).

20 декабря 2016 г. заканчивается прием видеofilмов, которые будут представлены в виде докладов на конференции и материалов конференции на DVD.

Авторские права защищены обязательной ссылкой на сборник и автора фильма. Материалы будут опубликованы после утверждения сборника на заседании членов организационного комитета конференции.

Технический организатор:

«ВИДЕОМЕД» sobilen@mail.ru, darenkov@list.ru

Информационная поддержка: журнал «Кремлёвская медицина»

Специальное издание для урологов «Урология сегодня»

Фонд «Вместе против рака»

UroWeb.ru

Эффективная
фармакотерапия. 38/2016
Онкология, гематология
и радиология. № 3

ISSN 2307-3586

Главный редактор
член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь
докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА
докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ
докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС
докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН
докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН
докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ
докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ
докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ
докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления
«Онкология, гематология и радиология»**
А.М. ГАРИН (раздел «Онкология»),
И.Л. ДАВЫДКИН (раздел «Гематология»),
Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА,
Н.С. БЕСОВА, М.Б. БЫЧКОВ, С.Л. ГУТОРОВ,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ,
В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3. тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта
«Онкология, гематология и радиология»
А. КОЧЕТКОВА (a.kochetkova@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 10 000 экз.
Выходит 6 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005
Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции
журнала. Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны
быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором. Информация
размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Клинические исследования

- Л.Ю. ВЛАДИМИРОВА, Н.А. ПОДЗОРОВА, Е.М. НЕПОМНЯЩАЯ,
И.А. НОВИКОВА, Е.П. УЛЬЯНОВА
Результаты неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы
в сочетании с перитуморальным применением фактора
некроза опухоли – тимозина альфа-1 6
- А.Е. КУЗЬМИНОВ, В.А. ГОРБУНОВА, М.Б. БЫЧКОВ, Т.Н. БОРИСОВА,
С.Г. БАГРОВА, А.А. КУЗНЕЦОВА, И.Э. КУЛИЕВА, И.В. ФРАЙ
Оценка различных режимов химиолучевой терапии локализованного
мелкоклеточного рака легкого 12

Клиническая практика

- И.В. ФРАЙ, А.Е. КУЗЬМИНОВ, С.И. РЕЗУН
Десятилетняя полная регрессия при диссеминированном
мелкоклеточном раке легкого с поражением центральной
нервной системы после комбинированного лечения 16
- Н.С. БЕСОВА, Е.В. ТРУСИЛОВА, Е.С. ОБАРЕВИЧ, О.А. МАЛИХОВА
Тактика лечения больных диссеминированным раком желудка
после эффективной химиотерапии: консервативный подход 20

Медицинский форум

- Настоящее и будущее последовательной таргетной терапии мПКР 24

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

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

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

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

Editorial Council

A.M. GARIN (Section Oncology),

I.L. DAVYDKIN (Section Hematology),

B.Ya. ALEXEYEV,

Ye.V. ARTAMONOVA,

N.S. BESOVA,

M.B. BYCHKOV,

S.L. GUTOROV,

A.A. MESHCHERYAKOV,

I.G. RUSAKOV,

V.F. SEMIGLAZOV,

A.G. TURKINA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

A. KOCHETKOVA,

(a.kochetkova@medforum-agency.ru)

Contents

Clinical Studies

- L.Yu. VLADIMIROVA, N.A. PODZOROVA, Ye.M. NEPOMNYASCHAYA,
I.A. NOVIKOVA, Ye.P. ULYANOVA
The Results of Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer Combined
with in Peritumoral Application of Tumor Necrosis Factor – Thymosin Alpha-1 6
- A.Ye. KUZMINOV, V.A. GORBUNOVA, M.B. BYCHKOV, T.N. BORISOVA,
S.G. BAGROVA, A.A. KUZNETSOVA, I.E. KULIYEVA, I.V. FRAY
Assessment of Various Chemoradiotherapy Protocols in Localized
Small-Cell Lung Cancer 12

Clinical Practice

- I.V. FRAY, A.Ye. KUZMINOV, S.I. REZUN
A 10-Year Complete Regression in Patient with Disseminated
Small Cell Lung Cancer and Affected Central Nervous System
after a Combination Therapy 16
- N.S. BESOVA, Ye.V. TRUSILOVA, Ye.S. OBAREVICH, O.A. MALIKHOVA
The Treatment of Patients with Disseminated Gastric Cancer after Effective
Chemotherapy: Conservative Approach 20

Medical Forum

- Present and Future of Sequential Target Therapy of Metastatic Renal Cell Carcinoma 24

13-15 ФЕВРАЛЯ 2017, МОСКВА

I НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОТ МЕНАРХЕ ДО ПОСТМЕНОПАУЗЫ»

НАУЧНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА ЛЕКЦИИ ВЕДУЩИХ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И ЗАРУБЕЖНЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ:

- Женщина от менархе до постменопаузы: ключевые этапы, демография, канкрофилия, рак
- Фундаментальная онкология – что нового в понимании патогенеза рака
- Гиперпластический синдром, зона ответственности гинеколога и онколога
- Гормональная терапия в гинекологии и онкологии: цели и конечный результат
- Молочная железа – междисциплинарная проблема
- Заболевания шейки матки в фокусе современных достижений
- Эндометриоз: репродуктивные и онкологические последствия
- Эволюция лекарственной терапии при раке молочной железы
- Развитие органосохраняющей терапии в онкогинекологии – возможные риски и функциональная целесообразность
- ВРТ и рак
- Беременность и рак
- Пограничные опухоли и рак яичников – взгляд в будущее
- Профилактика рака – миф или реальность?
- Каковы реальные достижения в онкологии и каковы ее реальные перспективы
- Эпигенетика рака репродуктивных органов
- Детская онкогинекология
- Ранняя диагностика и ранний рак – все ли так однозначно; – современное понимание предрака – организация, методология и экономика ранней диагностики
- Проблема скрининга в онкогинекологии: триумф или разочарование – скрининг рака шейки матки
- Рецидивы рака репродуктивных органов: неадекватное или неэффективное лечение
- Актуальные точки взаимодействия специалистов – акушер-гинеколог-онколог; когда и как?
- Онкологические проблемы, вытекающие из работы акушера-гинеколога

ПЛАНИРУЕТСЯ ПРОВЕДЕНИЕ ТЕМАТИЧЕСКИХ СИМПОЗИУМОВ И МАСТЕР-КЛАССОВ:

Сопредседатели оргкомитета

ЯКОВЛЕВА Т.В. ДАВИДОВ М.И. СУХИХ Г.Т. СОЛОДКИЙ В.А. БЕЛЯЕВ А.М. КАПРИН А.Д.

Организаторы



ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации



ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Ассоциация онкологов России



МНИОИ им. П.А.Герцена



МОС «Общество специалистов онкологов по опухолям органов репродуктивной системы»



Российское общество онкологов-гинекологов (RSGO)



Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)



ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Министерство здравоохранения Российской Федерации

реклама

Руководитель научной программы: **Ашрафян Лев Андреевич**

Тел.: +7 (495) 334-99-09 e-mail: levsa2004@yahoo.com

Контакты: **Екатерина Белова**

Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 135 e-mail: onco-gyn@otogroup.ru

www.onco-gyn.ru



Результаты неоадъювантной химиотерапии рака молочной железы в сочетании с перитуморальным применением фактора некроза опухоли – тимозина альфа-1

Л.Ю. Владимирова, Н.А. Подзорова, Е.М. Непомнящая, И.А. Новикова, Е.П. Ульянова

Адрес для переписки: Любовь Юрьевна Владимирова, lubovurievna@gmail.com

В статье проанализированы результаты клинического применения нового отечественного препарата на основе рекомбинантного фактора некроза опухоли – тимозина альфа-1 (ФНО-Т) в комбинации с режимами химиотерапии FAC и PA на неоадъювантном этапе лечения больных раком молочной железы IIВ–IIIВ стадии. Вместо стандартного подкожного метода введения авторами было предложено применять рекомбинантный ФНО-Т перитуморально с целью максимального воздействия препарата непосредственно на зону опухоли, перитуморальную ткань. При перитуморальном введении рекомбинантного ФНО-Т 200 000 МЕ в первый – пятый день каждого курса лечения на фоне химиотерапии зафиксировано достоверное увеличение частоты объективных эффектов, в том числе за счет роста частоты полных регрессий. По данным морфологического исследования выявлено увеличение числа наблюдений лечебного патоморфоза 3–4-й степени, снижение числа микрососудов в опухоли относительно их количества в первичной опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, рекомбинантный фактор некроза опухоли – тимозин альфа-1, неоадъювантная химиотерапия, перитуморальное введение, неоангиогенез

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения как России, так и большинства других стран мира лидирует рак молочной железы (РМЖ). Особое место зани-

мают исходно неоперабельные местно-распространенные формы РМЖ, прогноз которых хуже, чем ранних, операбельных форм заболевания [1]. В России 24,3% всех случаев впервые диагностированного РМЖ составляют мес-

тно-распространенные формы, когда выполнение радикальной операции невозможно без предварительного системного лечения, направленного на уменьшение размеров опухоли [2]. В настоящее время таксаны и антибиотики антрациклинового ряда считаются золотым стандартом в предоперационной терапии РМЖ [3].

Одним из современных направлений развития онкологии является изучение роли цитокиновых препаратов в лечении злокачественных новообразований, в том числе РМЖ [4]. Если в основу химиотерапии изначально заложено токсическое воздействие на здоровые и больные клетки, то при иммунотерапии эффект достигается посредством активации собственных защитных механизмов организма. Сочетание химиотерапии с иммуноотропными веществами способно значительно снижать токсический и иммуносупрессивный эффект цитостатиков [5]. В этом аспекте интерес представляет рекомбинантный фактор некроза опухоли – тимозин альфа-1 (ФНО-Т) – гибридная молекула двух биологически активных агентов – цитокина фактора некроза опухоли и гормона тимозина. Препарат обладает прямым противоопухолевым действи-



ем *in vitro* и *in vivo* на различных линиях опухолевых клеток, угнетает ангиогенез в противоположность ФНО-альфа, повышает проницаемость эндотелия сосудов, запускает процесс апоптоза опухолевых клеток, а также активирует каскад химических реакций коагуляционной системы крови [6]. Возможно усиление противоопухолевой эффективности цитостатиков при проведении комплексной терапии с ФНО-альфа [7]. Благодаря входящему в состав ФНО-Т тимозину альфа-1 препарат способен оказывать стимулирующее воздействие на Т-клеточное звено иммунной системы, наиболее значимое для противоопухолевого иммунитета, а также участвует в реакциях гуморального иммунитета [6].

Не вызывает сомнений важность неоангиогенеза в развитии раковых опухолей. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов в злокачественных опухолях молочной железы связана с неблагоприятным прогнозом [8], а подавление ангиогенеза ведет к торможению опухолевого роста и развития метастазов. Как известно, развитие и рост злокачественной опухоли обусловлены ее способностью продуцировать ангиогенные факторы, стимулирующие неоваскуляризацию [9]. В ряде исследований были получены морфологические доказательства эффективности аутобиотерапии (аутогемо- и аутоплазмохимиотерапии) с помощью определения микрососудистой плотности раковой опухоли молочной железы [10, 11]. В настоящее время представляет интерес изучение новых препаратов, способных влиять на неоангиогенез в опухоли и локальный противоопухолевый иммунитет.

Вместо стандартного подкожного метода введения препарата нами было предложено вводить рекомбинантный ФНО-Т перитуморально. Проанализировав механизмы действия препарата, мы предполагали получить более выраженный эффект за счет максимального воздействия непосредственно на зону опухоли и перитуморальной ткани.

Материал и методы исследования

Основные критерии включения больных в исследование: гистологически верифицированный РМЖ, степень распространения онкологического процесса T14N02M0, удовлетворительная функция печени, почек, костного мозга, отсутствие отдаленных метастазов, ECOG ≤ 1 , возраст старше 18 лет. В исследовании участвовали 82 больных в возрасте от 29 до 69 лет (средний возраст – $53,3 \pm 1,1$ года). Существенных различий в возрасте, степени распространения заболевания, спектре сопутствующей патологии, гистологическом и иммуногистохимическом типе не наблюдалось. У 41,8% пациенток менструальная функция была сохранной, у 61,2% наступила менопауза. Люминальный В (HER2+/-) тип РМЖ наблюдался в 61,6% случаев, HER2-гиперэкспрессирующий тип – в 24,8%, тройной негативный и люминальный А типы РМЖ – в 9,8%.

Пациентки были рандомизированы на две группы – основную и контрольную. В основную вошли 30 пациенток, которым ФНО-Т вводили перитуморально по 200 000 МЕ в первые сутки (за 30 минут до введения цитостатиков) и далее один раз в день на вторые – пятые сутки каждого цикла химиотерапии (ХТ). Для неоадьювантной ХТ в обеих группах применяли режимы FAC (5-фторурацил 500 мг/м², доксорубин 50 мг/м², циклофосфан 500 мг/м², интервал 21 день) или PA (паклитаксел 175 мг/м², доксорубин 50 мг/м², интервал 21 день).

Непосредственный противоопухолевый эффект оценивали по критериям RECIST 1.0, побочные токсичные эффекты ХТ – по критериям CTC AE 3.0.

Для оценки ангиогенеза в опухолях использовали индекс внутриопухолевой микрососудистой плотности (intratumor microvessel density – MVD), который позволяет количественно оценить процесс ангиогенеза в опухоли и определяется стандартным иммуногистохимическим методом

с использованием эндотелиальных антител. Микрососуды окрашивали антителами CD34, CD31, VEGF (vascular endothelial growth factor) и EGFR (epidermal growth factor receptor). Количество сосудов определяли в каждом поле зрения препарата.

CD34 является общим эндотелиальным маркером и предоставляет информацию обо всех сосудах в ткани опухоли – присутствующих и новообразованных [12]. CD31 – член семейства молекул адгезии поверхностных гликопротеинов, вовлеченный в межклеточные взаимодействия, процессы эмбриогенеза и развития тканей. Маркеры CD34 и CD31 традиционно используются для выявления именно кровеносных сосудов и оценки их плотности в ткани [13].

Среди разнообразных специфических и неспецифических регуляторов ангиогенеза ведущая роль, безусловно, принадлежит VEGF – фактору роста эндотелия сосудов. Он стимулирует неоангиогенез в опухолях, участвует в поддержке микрососудистой сети опухоли, препятствуя апоптозу незрелых эндотелиоцитов, тормозит нормальный ответ на опухоль иммунной системы, подавляя созревание дендритных клеток. Для сравнения использовали гистологический материал, полученный при трепанбиопсии опухоли до лечения, и послеоперационный материал.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0.

Таблица 1. Непосредственный противоопухолевый эффект неоадьювантного лечения больных

Результаты лечения	Основная группа (n = 30), абс. (%)	Контрольная группа (n = 52), абс. (%)
Прогрессирование	0 (0)	3 (5,8)
Стабилизация	6 (20)	12 (23,1)
Частичная регрессия	19 (63,3)	33 (63,5)
Полная регрессия	5 (16,7*)	4 (7,7)
Частичная + полная регрессия	24 (80*)	37 (71,2)

* Различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

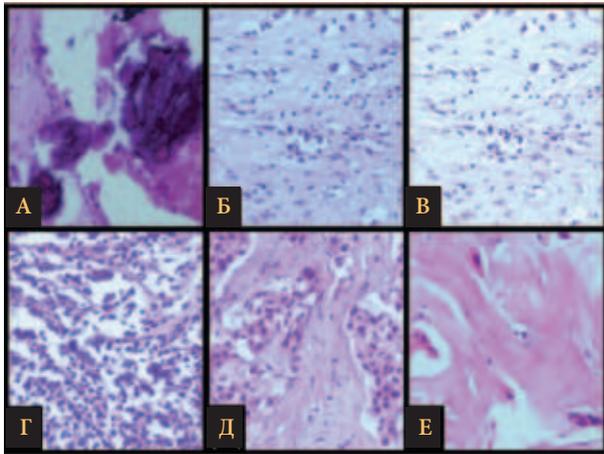


Рис. 1. Морфологические изменения в опухоли после неoadъювантной ХТ с перитуморальным применением рекомбинантного ФНО-Т: обширные поля некротиков (А), очаговая лимфоплазмозитарная инфильтрация (Б, В), дистрофические изменения раковых клеток (Г, Д), одиночные раковые клетки в фиброзной строме (Е) (окраска гематоксилином и эозином, 400-кратное увеличение)

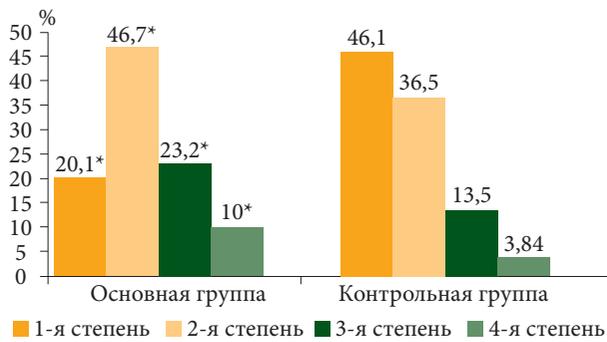


Рис. 2. Степень терапевтического патоморфоза опухоли после курсов неoadъювантной ХТ

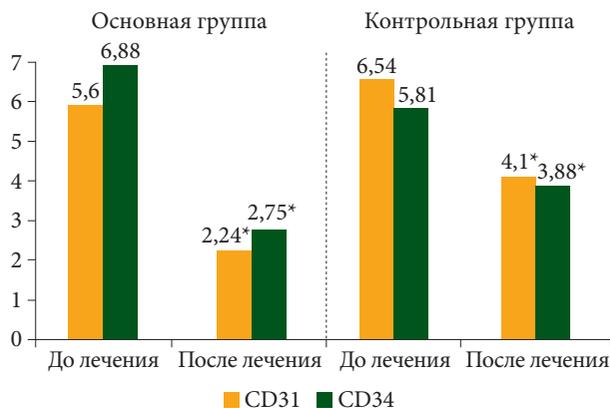


Рис. 3. Внутриопухолевая микрососудистая плотность в трепанбиоптатах и операционном материале

Результаты и их обсуждение

Результаты непосредственного противоопухолевого эффекта проводимой терапии представлены в табл. 1.

Процент достижения объективного ответа в виде частичного и полного регресса опухоли и лимфоузлов в основной группе был выше, чем в контрольной, – 80 против 71,7 ($p < 0,05$). Достижение полного регресса опухоли в основной группе достигалось в 2,2 раза чаще, чем в контрольной (16,6 и 7,7% соответственно, $p < 0,05$). У 5,8% пациенток контрольной группы на фоне неoadъювантного лечения отмечалось прогрессирование злокачественного процесса, что не позволило провести хирургическое вмешательство. Случаев прогрессирования заболевания в основной группе не наблюдалось, что было подтверждено рентгенологически [14].

В основной группе удалось добиться операбельного состояния у всех больных, применив не более четырех курсов неoadъювантной ХТ в комбинации с рекомбинантным ФНО-Т. В то же время 24% пациенток контрольной группы потребовалась более длительная неoadъювантная ХТ – до пяти-шести курсов. Достоверных различий по имеющимся осложнениям после проведенной ХТ в группах не выявлено.

В основной и контрольной группах зарегистрированы побочные эффекты низкой и средней степени выраженности. Из клинически значимых осложнений чаще отмечались нейтропения 2–3-й степени – 18–20% циклов, анемия 1–2-й степени – 4%, диспепсия 1–2-й степени – 26–27%, сенсорная полинейропатия 1–2-й степени – 13–14% (при ХТ по схеме РА). Местная реакция на перитуморальное введение ФНО-Т возникла через 6–12 часов у всех больных основной группы в виде очага гиперемии 0–1-й степени, слегка болезненного, без инфильтрации, а ее продолжительность варьировалась в пределах 24–48 часов. У четырех (16%) пациенток отме-

чалась гипертермия 1–2-й степени через 6–12 часов после введения препаратов со снижением до нормальной температуры в течение 24 часов без применения жаропонижающих средств.

Патоморфоз опухоли под действием цитостатиков является важнейшим показателем эффективности лечения. У больных с полным патоморфологическим эффектом статистически выше показатели пяти- и десятилетней общей и беспродессивной выживаемости [15]. Согласно классификации выделяют четыре степени лечебного патоморфоза РМЖ [16].

По результатам морфологического исследования опухолевой ткани и перитуморальной ткани больных основной группы в опухоли под действием ХТ в комбинации с перитуморальным введением рекомбинантного ФНО-Т были выявлены изменения, соответствовавшие 3–4-й степени лечебного патоморфоза (рис. 1).

В основной группе на фоне применения комбинации цитостатиков и иммунного препарата отмечалось статистически достоверное увеличение числа лечебного патоморфоза 3–4-й степени по сравнению с контрольной группой – десять (33,2%) и девять (17,34%) случаев соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2) [17, 18].

После проведенной ХТ в сочетании с рекомбинантным ФНО-Т в ткани опухоли молочной железы было обнаружено, что микроциркуляторная плотность в поле зрения для CD31 снижалась с $5,9 \pm 0,34$ в трепанбиоптатах до $2,24 \pm 0,35$ в операционном материале ($p < 0,05$), для CD34 – с $6,88 \pm 1,07$ до $2,75 \pm 0,72$ соответственно ($p < 0,05$). В контрольной группе микрососудистая плотность составила для CD31 $9,54 \pm 0,89$ в трепанбиоптатах и $5,1 \pm 0,59$ в операционном материале ($p < 0,05$), для CD34 – $8,2 \pm 0,52$ и $4,08 \pm 0,41$ соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3).

При морфологическом исследовании образцов тканей больных



основной группы в трепанбиоптатах по сравнению с операционным материалом процент VEGF, EGFR был выше (табл. 2).

На рис. 4 показано уменьшение плотности микрососудов в опухоли на фоне терапии комбинацией химиопрепаратов и ФНО-Т. В биоптатах опухолей в отсутствие лечения отмечалось преобладание среди иммунокомпетентных клеток, присутствовавших в опухоли, CD4+-лимфоцитов над CD8+- и CD3+-клетками. В-лимфоциты были обнаружены в виде единичных клеток и немногочисленных скоплений. CD4+- и CD3+-лимфоциты определялись в виде скоплений. Инфильтрация CD8+-лимфоцитами опухолевой ткани представлена одиночно расположенными клетками.

Результаты исследования операционного материала у больных основной группы с выявленной 2-й степенью патоморфоза в лимфоидном инфильтрате показали преобладание CD8+-клеток. Уровень CD4+-лимфоцитов существенно не менялся. Данное обстоятельство свидетельствовало о достаточно высоком уровне локального иммунного ответа на опухоль. У пациенток основной группы с 3–4-й степенью патоморфоза опухоли под действием ХТ и рекомбинантного ФНО-Т, введенного перитуморально, лимфоцитарная инфильтрация была слабо выражена, почти отсутствовала. В наблюдениях с сохраненной опухолевой тканью определялась лимфоцитарная инфильтрация различной степени выраженности (рис. 5).

Все пациентки основной группы были прооперированы. Послеоперационных осложнений, связанных с использованием рекомбинантного ФНО-Т, не зафиксировано. Медиана наблюдений

в основной группе составила $35,6 \pm 1,2$ месяца, в группе сравнения – $34,1 \pm 1,1$ месяца. Медиана выживаемости в обеих группах не достигнута. Тем не менее имело место достоверное увеличение показателей трехлетней безрецидивной выживаемости на 20% (с 63% в контрольной группе до 83% в основной при включении в схему лечения ФНО-Т), логарифмический ранговый критерий 0,0477. Достоверных различий в общей выживаемости между группами к настоящему времени не выявлено.

Заключение

Результаты проведенного исследования отражают достоверное увеличение эффективности неoadъювантной лекарственной терапии больных РМЖ IIВ–IIIВ стадии при перитуморальном применении рекомбинантного ФНО-Т. Рост частоты достижения объективного противоопухолевого эффекта обусловлен увеличением случаев полного регресса опухоли. Препарат обладает удовлетворительной переносимостью, не влияет на частоту и степень выраженности системных побочных реакций. Местные побочные реакции клинически незначимы и купируются самостоятельно. Применение данной методики позволяет сократить сроки предоперационной терапии, достигнуть увеличения числа наблюдений лечебного патоморфоза 3–4-й степени, увеличить трехлетнюю безрецидивную выживаемость на 20%. Одним из возможных механизмов подобного эффекта является угнетение ангиогенеза в опухоли, проявляющегося снижением числа микрососудов в опухоли. Проведенное исследование выявило также активацию локального противоопухолевого иммунитета. ☺

Таблица 2. Уровень VEGF, EGFR в ткани опухоли на фоне лечения

Группа		VEGF	EGFR
Основная (n = 10)	трепанбиопсия	0,62 ± 0,11	0,87 ± 0,13
	операционный материал	0,11 ± 0,07*	0,18 ± 0,05*
Контрольная (n = 10)	трепанбиопсия	0,75 ± 0,15	0,83 ± 0,14
	операционный материал	0,57 ± 0,08	0,67 ± 0,11

* Различия достоверны по сравнению с исходным уровнем (p < 0,05).

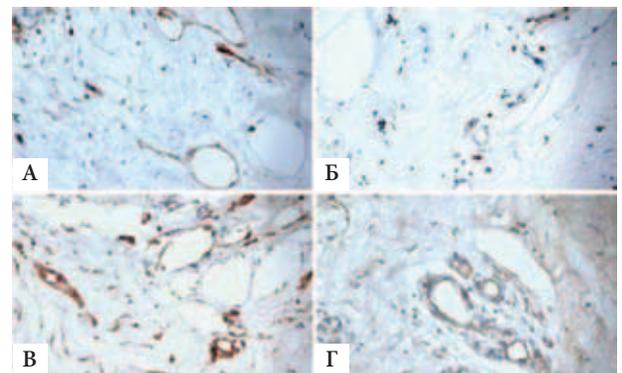


Рис. 4. Иммуногистохимические изменения в ткани опухоли молочной железы после трех циклов ХТ с рекомбинантным ФНО-Т (операционный материал). Окрашивание на CD34 (А), CD31 (Б), EGFR (В), VEGF (Г) (400-кратное увеличение)

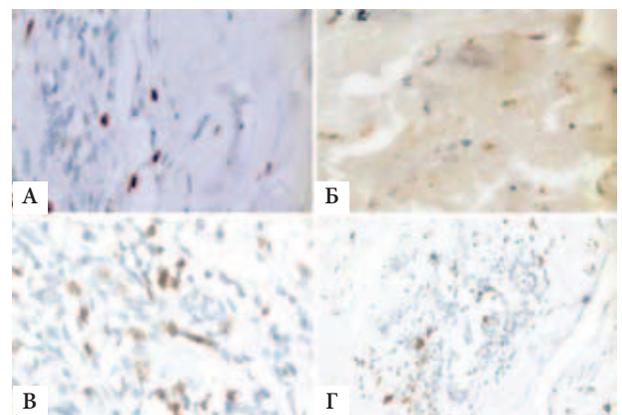


Рис. 5. Лимфоидная инфильтрация в ткани опухоли после трех циклов неoadъювантной ХТ и ФНО-Т (CD3 – немногочисленные лимфоциты (А), CD4 – очаговая лимфоидная инфильтрация (Б), CD8 – очаговая лимфоцитарная инфильтрация (В), CD20 – немногочисленные лимфоциты (Г), 400-кратное увеличение)

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013.
- Gauj M.F., Amorim G., Arcuri R.A. et al. A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine



- and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer // *Am. J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 30. № 1. P. 78–81.
4. Платинский Л.В., Брюзгин В.В., Подистов Ю.И. и др. Возможности иммунотерапии в онкологической практике // *Российский биотерапевтический журнал.* 2008. Т. 7. № 4. С. 86–94.
 5. Владимирова Л.Ю., Подзорова Л.Ю., Златник Е.Ю. Опыт перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли – тимозина- $\alpha 1$ при местно-распространенном раке молочной железы IIВ–IIIВ стадии // *Фундаментальные исследования.* 2014. № 7–5. С. 921–926.
 6. Шмелев В.А., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Рефнот. Рекомбинантный фактор некроза опухолей – тимозин- $\alpha 1$, препарат с низкой системной токсичностью для лечения онкологических заболеваний. М.: Рефнот-Фарм, 2010.
 7. Сысоева Г.М., Даниленко Е.Д., Гамалей С.Г. и др. Противоопухолевые свойства композиционного препарата фактора некроза опухоли альфа с производными гематопорфирина // *Сибирский онкологический журнал.* 2010. № 6. С. 36–41.
 8. Гапеев Е.В., Державец Л.А. Уровень опухолевых маркеров, факторов роста, регуляторов неоангиогенеза у больных раком молочной железы // *Здравоохранение.* 2011. № 4. С. 31–33.
 9. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А., Комарова Е.Ф. Некоторые показатели неопластического ангиогенеза в ткани образований прямой кишки различной морфологической структуры // *Российский онкологический журнал.* 2015. Т. 20. № 2. С. 12–18.
 10. Непомнящая Е.М., Новикова И.А., Гудцова Т.А. Новые морфологические доказательства эффективности аутобиохимиотерапии рака молочной железы // *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия «Естественные науки».* 2006. № S15. С. 22–25.
 11. Рак молочной железы. Морфологическая диагностика и генетика / под ред. Т.А. Франка, Л.Э. Завалишиной, К.М. Пожарисского. М.: Практическая медицина, 2014.
 12. Должиков А.А., Чурноусов М.И., Быков П.М. и др. Ангиогенез в раке молочной железы: клинико-морфологические и прогностические аспекты // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2010. № 4. С. 148–155.
 13. Нефедова Н.А., Харлова О.А., Данилова Н.В. и др. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте // *Архив патологии.* 2016. Т. 78. № 2. С. 55–63.
 14. Владимирова Л.Ю., Захарова Н.П., Подзорова Н.А. Клинико-рентгенологические результаты лечения больных местно-распространенным раком молочной железы с перитуморальным применением рекомбинантного фактора некроза опухоли – тимозин- $\alpha 1$ // *Фундаментальные исследования.* 2015. № 1–8. С. 1548–1553.
 15. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В., Манихас А.Г. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
 16. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J. et al. WHO classification of tumors of the breast. IARC. World health organization classification of tumors. Lyon: WHO Press, 2012.
 17. Владимирова Л.Ю., Непомнящая Е.М., Подзорова Н.А. и др. Некоторые клинико-морфологические аспекты перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли – тимозин- $\alpha 1$ при местно-распространенном раке молочной железы // *Современные проблемы науки и образования.* 2015. № 2. С. 30.
 18. Vladimirova L.Yu., Nepomnyaschaya E.M., Podzorova N.A. et al. The effect of recombinant tumor necrosis factor – thymosin- $\alpha 1$ on angiogenesis in the tumor and the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. ASCO Annual Meeting, 2016. Abstr. 1030.

The Results of Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer Combined with in Peritumoral Application of Tumor Necrosis Factor – Thymosin Alpha-1

L.Yu. Vladimirova, N.A. Podzorova, Ye.M. Nepomnyaschaya, I.A. Novikova, Ye.P. Ulyanova

Rostov Research Institute of Oncology

Contact person: Lubov Yuryevna Vladimirova, lubovurievna@gmail.com

The article covers the results of clinical application of a domestic drug based on recombinant tumor necrosis factor – thymosin alpha-1 (TNF-T) combined with chemotherapy FAC and PA during neoadjuvant treatment of patients with breast cancer IIВ–IIIВ stage. In contrast to the standard subcutaneous application method, the authors proposed peritumoral administration of TNF-T to maximize the drug’s action directly on the tumor, peritumoral tissue. TNF-T 200000 IU peritumorally on days 1–5 of each treatment course during chemotherapy showed significant increase in objective effect rate, including increase in frequency of complete regressions, and decrease in frequency and intensity of chemotherapy complications. Morphological examination revealed an increase rate of medical pathomorphosis grade 3–4, decreased number of microvessels in tumor in comparison with primary tumors.

Key words: breast cancer, recombinant hybrid protein of tumor necrosis factor – thymosin alpha-1, neoadjuvant chemotherapy, peritumoral application, neoangiogenesis

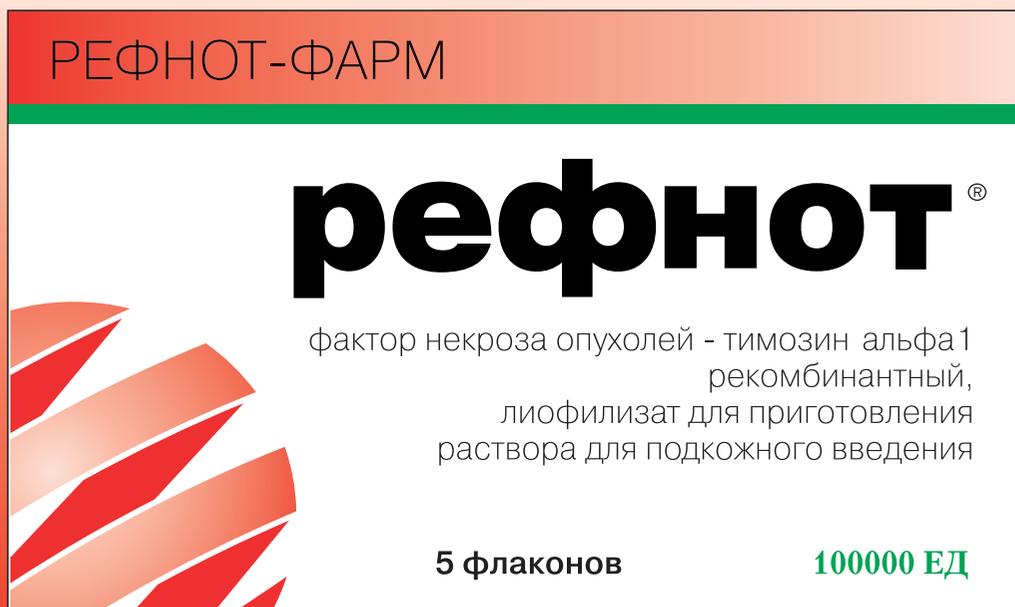


рефнот®

Рекомбинантный фактор некроза опухолей α - тимозин α 1

Высокоэффективный препарат (цитокин) с низкой токсичностью для лечения онкологических заболеваний

- Оказывает прямое противоопухолевое действие
- Влияет на количество и активность НК-клеток
- Увеличивает эффективность проводимой химиотерапии



www.refnot.ru

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией ООО «Рефнот-фарм» Лицензия ФС 99-04-000711 от 16.07.2009
Консультации по применению препарата – ООО «Клиника онкоиммунологии и цитокинотерапии»
www.oncology-xxi.ru, тел 8-800-100-35-85

Регистрационный номер ЛСР-002477/09 от 27.03.2009 г.

реклама



Оценка различных режимов химиолучевой терапии локализованного мелкоклеточного рака легкого

А.Е. Кузьминов, В.А. Горбунова, М.Б. Бычков, Т.Н. Борисова,
С.Г. Багрова, А.А. Кузнецова, И.Э. Кулиева, И.В. Фрай

Адрес для переписки: Александр Евгеньевич Кузьминов, alexkouzminov@mail.ru

Принцип лечения локализованного мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) основан на использовании химиолучевой терапии с препаратами платины. Однако оптимальные сроки начала лучевой терапии после старта химиотерапии с высокой достоверностью еще не установлены. В статье представлен опыт отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина в лечении больных локализованным МРЛ. Проведена ретроспективная оценка 30 пациентов с локализованным МРЛ, 22 из которых получили одновременную химиолучевую терапию (ХЛТ), восемь – последовательную. В группе одновременной ХЛТ пяти больным проведена ранняя ХЛТ (одновременно с одним или двумя курсами терапии). 24 (80%) пациента получили химиотерапию цисплатином в комбинации с этопозидом или иринотеканом, шесть (20%) – карбоплатином в комбинации с иринотеканом, этопозидом или паклитакселом. Медиана выживаемости до прогрессирования (ВДП) в группе одновременной ХЛТ составила 12,1 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 9,4–15), в группе последовательной – 7,5 месяца (95% ДИ 0–15,6) ($p = 0,2$). Медиана ВДП в группе ранней ХЛТ достигла 10,5 месяца, а отсроченной – 12,5 месяца (95% ДИ 4,5–19,7) ($p = 0,5$). Достоверных различий в медиане ВДП в зависимости от схем химиотерапии (цисплатин против карбоплатина и иринотекан против этопозиды) не выявлено. Медиана общей выживаемости в группе последовательной ХЛТ составила 37,6 месяца, в группе одновременной – 27,2 месяца (95% ДИ 15,2–39,2) ($p = 0,8$). Медиана продолжительности жизни в группе ранней ХЛТ достигла 27,9 месяца, в группе отсроченной – 20,4 месяца (95% ДИ 10,1–30,8) ($p = 0,2$). Переносимость одновременной ХЛТ хуже последовательной. В группе одновременной ХЛТ лучевой эзофагит 3–4-й степени развился у 18 (82%) больных, лучевой пневмонит 2-й степени – у двух (9%), лучевой дерматит 2-й степени – у двух (9%) пациентов. В группе последовательной ХЛТ эзофагит 2-й степени зафиксирован в трех (37,5%) случаях. Полученные данные свидетельствуют о преимуществе одновременной ранней ХЛТ над отсроченной. Достоверных различий не выявлено скорее всего вследствие недостаточного количества наблюдений. Хорошие показатели продолжительности жизни в группе последовательной ХЛТ, вероятно, обусловлены тем, что в данную группу не входят больные с первично рефрактерной к химиотерапии формой МРЛ. Преимущество последовательной ХЛТ над одновременной очевидно в отношении переносимости, в частности частоты лучевых эзофагитов и пневмонитов.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, препараты платины, химиолучевая терапия



Введение

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) относится к низкодифференцированному нейроэндокринному раку. Основными иммуногистохимическими маркерами МРЛ являются панцитокератин, синаптофизин, хромогранин А, TTF1 и CD56. Основная причина развития – курение. 80% пациентов с МРЛ имеют метастатическое (стадия IV, или распространенная форма) заболевание, 20% – МРЛ стадий I–III (локализованная форма). Лишь 5% больных МРЛ при первичном обращении имеют стадию I (T1N0M0). У таких больных наилучший долгосрочный прогноз – пятилетняя выживаемость достигает 50% при условии адекватного оперативного вмешательства и проведения адъювантной химиотерапии «этопозид + цисплатин» (четыре курса) [1].

При МРЛ стадий II–III проводится химиолучевая терапия (ХЛТ). При этом наиболее эффективны режимы ХЛТ с использованием препаратов платины. Последовательность применения химиотерапии и лучевой терапии с высокой степенью достоверности еще не установлена. Результаты ряда исследований свидетельствуют о лучшей общей выживаемости у больных, получавших раннюю ХЛТ, то есть когда лучевая терапия начинается в течение 30 дней от начала химиотерапии – с первым или вторым курсом химиотерапии [2–6]. Обоснованием подобной тактики лечения является тот факт, что через 30 дней после начала химиотерапии начинается ускоренное формирование резистентных к химиотерапии клонов опухоли, что может повлиять на чувствительность к лучевой терапии [7–9]. В то же время в ряде исследований не подтверждена эффективность тактики ранней ХЛТ [10, 11]. Подробный метаанализ проведенных исследований в отношении сроков начала лучевой терапии при локализованном МРЛ также не выявил статистически достоверного преимущества ранней ХЛТ [12].

Медиана выживаемости у пациентов с локализованным МРЛ после одновременной ХЛТ составляет около 20 месяцев, пятилетняя выживаемость – около 20%.

Материал и методы исследования

Проведена ретроспективная оценка 30 больных локализованным МРЛ, получивших ХЛТ. 22 больных получили одновременную ХЛТ, восемь – последовательную (лучевая терапия после завершения химиотерапии). В группе одновременной ХЛТ пяти больным назначалась ранняя ХЛТ. Оставшиеся пациенты получили ХЛТ одновременно с третьим и четвертым (десять больных), пятым и шестым курсами химиотерапии (семь больных). 11 (37%) пациентам проведена химиотерапия этопозидом и цисплатином, 13 (43%) – иринотеканом и цисплатином, троим (10%) – иринотеканом и карбоплатином, двоим (7%) – этопозидом и карбоплатином, одному (3%) – паклитакселом и карбоплатином. Из 30 больных четверо (13%) получили лучевую терапию с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, 18 (60%) – с РОД 2,5 Гр, семь (23%) – 3 Гр и один (3%) пациент – в режиме гиперфракционирования 1,5 Гр два раза в день. 18 больным проведена лучевая терапия с суммарной очаговой дозой (СОД) ≥ 40 Гр, 12 пациентам – с СОД менее 40 Гр.

Результаты

Медиана выживаемости до прогрессирования (ВДП) в группе одновременной ХЛТ составила 12,1 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 9,4–15), последовательной ХЛТ – 7,5 месяца (95% ДИ 0–15,6). Однако различие оказалось статистически недостоверным ($p=0,2$) скорее всего из-за недостаточного количества больных в группе последовательной ХЛТ (рис. 1).

При оценке ВДП в группе одновременной ХЛТ в зависимости от сроков начала ХЛТ – ранняя и отсроченная – также достоверных

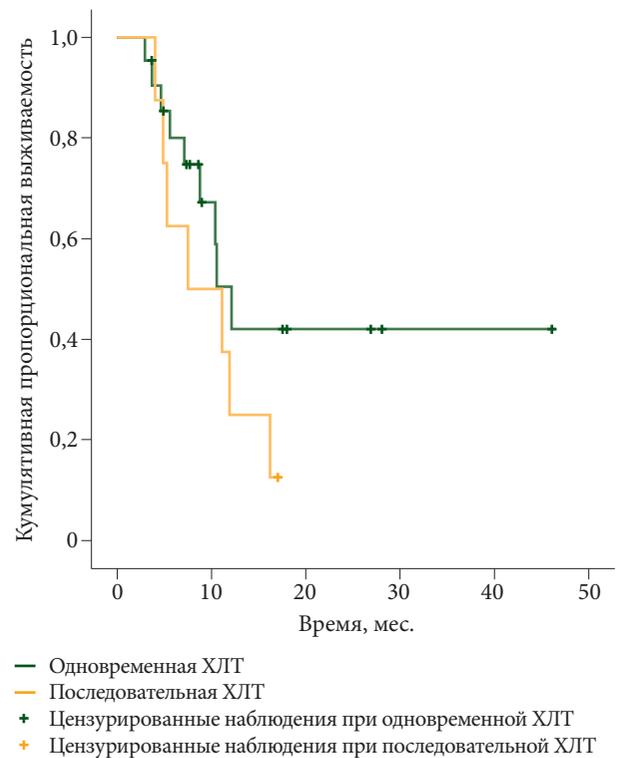


Рис. 1. Выживаемость до прогрессирования у больных МРЛ, получивших одновременную и последовательную ХЛТ

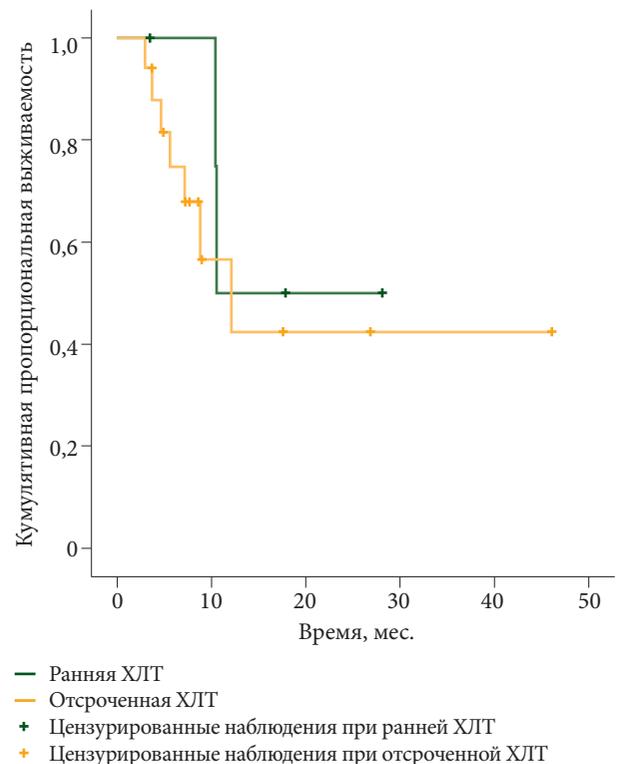


Рис. 2. Выживаемость до прогрессирования в группах ранней и отсроченной ХЛТ

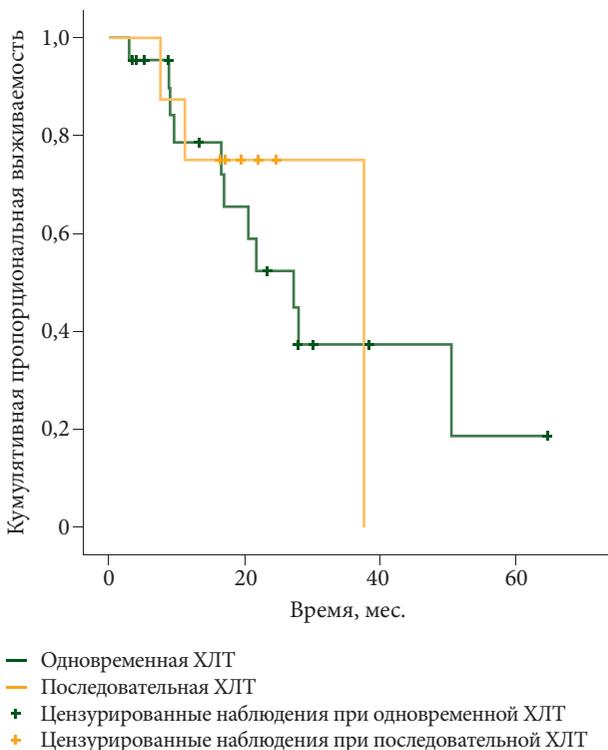


Рис. 3. Общая выживаемость в группах одновременной и последовательной ХЛТ

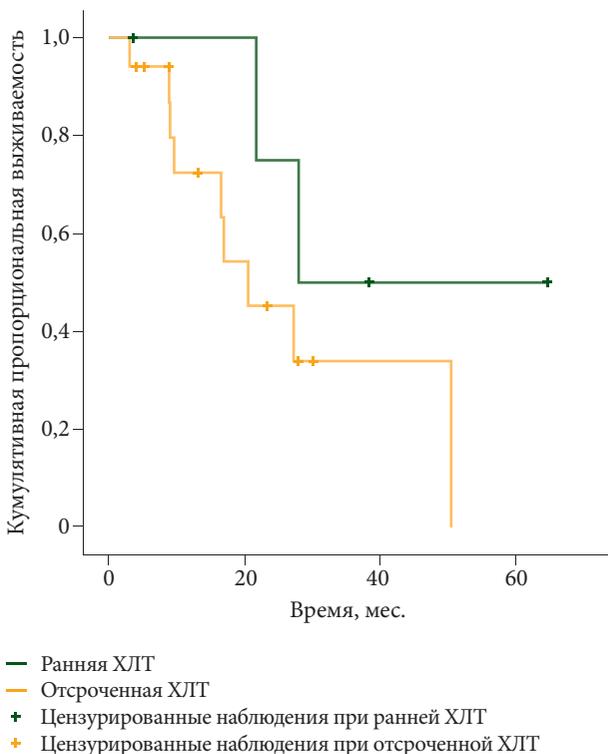


Рис. 4. Общая выживаемость у больных на фоне ранней и отсроченной ХЛТ

Хорошие показатели продолжительности жизни в группе последовательной химиолучевой терапии скорее всего обусловлены тем, что в данную группу не входят больные с первично рефрактерной формой мелкоклеточного рака легкого

различий не выявлено ($p = 0,5$). ВДП в группе ранней ХЛТ достигла 10,5 месяца, в группе отсроченной – 12,5 месяца (95% ДИ 4,5–19,7) (рис. 2).

ВДП также проанализирована в зависимости от схем химиотерапии. Так, медиана ВДП у больных, получавших комбинацию этопозиды с препаратами платины (цисплатин/карбоплатин) и иринотекана с препаратами платины (цисплатин/карбоплатин), составила 11,9 (95% ДИ 4,5–19,4) и 10,5 месяца (95% ДИ 9,4–11,6) соответственно. Статистически достоверных различий не выявлено ($p = 0,8$). Медиана ВДП у больных, получавших комбинацию цисплатина с этопозидом или иринотеканом и карбоплатина с этопозидом, иринотеканом или паклитакселом, оказалась одинаковой – 11,1 месяца.

Медиана ВДП в группе больных, получивших лучевую терапию с СОД ≥ 40 Гр, была больше, чем в группе с СОД < 40 Гр, – 11,9 (95% ДИ 7,6–16,3) и 10,5 месяца (95% ДИ 5,9–15,1) соответственно, но различие недостоверно ($p = 0,97$).

Из 22 пациентов группы одновременной ХЛТ прогрессирование отмечалось у девяти больных. Из них у двоих зарегистрирован местный рецидив, у семи выявлены отдаленные метастазы.

Медиана продолжительности жизни в группе последовательной ХЛТ достигла 37,6 месяца, в группе одновременной – 27,2 месяца (95% ДИ 15,2–39,2). Различия недостоверно ($p = 0,8$) (рис. 3).

Медиана продолжительности жизни в группе ранней ХЛТ составила 27,9 месяца, в группе отсроченной – 20,4 месяца (95% ДИ

10,1–30,8). Различия статистически недостоверно ($p = 0,2$) (рис. 4). Переносимость одновременной ХЛТ хуже последовательной. В группе одновременной ХЛТ лучевой эзофагит 1-й степени наблюдался у четырех (18%) больных, 2-й степени – у 17 (77%), 3-й степени – у одного (5%) пациента. Кроме того, лучевой пневмонит 2-й степени отмечался у двух (9%) больных, 2-й степени – у двух (9%), 1-й степени – у одного (5%) пациента. В группе последовательной ХЛТ эзофагит 1-й степени развился у троих (37,5%), 2-й степени – у троих (37,5%).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о преимуществе одновременной ранней ХЛТ над отсроченной. Достоверных различий не выявлено скорее всего вследствие недостаточного количества наблюдений. Хорошие показатели продолжительности жизни в группе последовательной ХЛТ, вероятно, обусловлены тем, что в данную группу не входят больные с первично рефрактерной формой МРЛ. Лучевую терапию получали больные без прогрессирования во время проведения химиотерапии. Преимущество последовательной ХЛТ над одновременной очевидно в отношении переносимости, в частности частоты лучевых эзофагитов и пневмонитов. Качество жизни у длительно живущих больных локализованным МРЛ играет не последнюю роль.

Для достижения статистической достоверности полученных результатов необходим дальнейший набор больных в исследовательские группы. ☺



Литература

1. Schreiber D., Rineer J., Weedon J. et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? // *Cancer*. 2010. Vol. 116. № 5. P. 1350–1357.
2. Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovic L., Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. № 3. P. 893–900.
3. Murray N., Coy P., Pater J.L. et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *J. Clin. Oncol.* 1993. Vol. 11. № 2. P. 336–344.
4. Skarlos D.V., Samantas E., Briassoulis E. et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12. № 9. P. 1231–1238.
5. Spiro S.G., James L.E., Rudd R.M. et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 24. P. 3823–3830.
6. Takada M., Fukuoka M., Kawahara M. et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104 // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 14. P. 3054–3060.
7. Bentzen S.M., Thames H.D. Clinical evidence for tumor clonogen regeneration: interpretations of the data // *Radiother. Oncol.* 1991. Vol. 22. № 3. P. 161–166.
8. Davis A.J., Tannock J.F. Repopulation of tumour cells between cycles of chemotherapy: a neglected factor // *Lancet Oncol.* 2000. Vol. 1. P. 86–93.
9. De Ruyscher D., Vansteenkiste J. Chest radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: facts, questions, prospects // *Radiother. Oncol.* 2000. Vol. 55. № 1. P. 1–9.
10. Perry M.C., Herndon J.E., Eaton W.L., Green M.R. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083 // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. № 7. P. 2466–2467.
11. Work E., Nielsen O.S., Bentzen S.M. et al. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. № 9. P. 3030–3037.
12. De Ruyscher D., Pijls-Johannesma M., Vansteenkiste J. et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17. № 4. P. 543–552.

Assessment of Various Chemoradiotherapy Protocols in Localized Small-Cell Lung Cancer

A.Ye. Kuzminov, V.A. Gorbunova, M.B. Bychkov, T.N. Borisova, S.G. Bagrova, A.A. Kuznetsova, I.E. Kuliyeva, I.V. Fray
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Aleksandr Yevgenyevich Kuzminov, alexkouzminov@mail.ru

Treatment of small-cell lung cancer (SCLC) is based on applying chemoradiotherapy with platinum-containing drugs. However, a proper high confidence onset for radiotherapy vs. chemotherapy has not been yet determined. Here, we share with the experience accumulated at the Department of Chemotherapy in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in treatment of patients with localized SCLC. There were retrospectively assessed 30 patients with localized SCLC, 22 of whom received simultaneous chemoradiotherapy (CRT; group 1), eight patients – sequential CRT (group 2). In group 1, five patients received early CRT (together with one or two CRT courses). 24 (80%) patients received chemotherapy with cisplatin in combination with etoposide or irinotecan, six (20%) – carboplatin in combination with irinotecan, etoposide or paclitaxel. Median progression-free survival (PFS) in group 1 was 12.1 months (95% confidence interval (CI) 9.4–15), in group 2 – 7.5 months (95% CI 0–15.6) ($p=0.2$). Median PFS in group with early CRT reached 10.5 months, whereas in group with delayed CRT – 12.5 months (95% CI 4.5–19.7) ($p=0.5$). No significant differences in magnitude of median PFS depending on chemotherapy regimen (cisplatin versus carboplatin and irinotecan versus etoposide) was found. Median total survival in group 1 was 37.6 months, in group 2 – 27.2 months (95% CI 15.2–39.2) ($p=0.8$). Median life expectancy in group with early CRT reached 27.9 months, group with delayed CRT – 20.4 months (95% CI 10.1–30.8) ($p=0.2$). Tolerability of simultaneous vs. sequential CRT was poor. In group 1, radiation esophagitis (Grade 3–4) was developed in 18 (82%) patients, radiation pneumonitis (Grade 2) – in two (9%) patients, radiation dermatitis (Grade 2) – nine (9%) patients. In group 2, esophagitis (Grade 2) was recorded in three (37.5%) cases. The data obtained evidence that simultaneous early vs. delayed CRT was more advantageous. Lack of significant differences was most probably due to insufficient number of clinical cases assessed in the study. Good range of life expectancy in sequential CRT was, probably, due to the fact that patients with primary chemotherapy-resistant SCLC were not included into this group. It seems that benefits of sequential vs. simultaneous CRT were observed in terms of tolerability, particularly, rate of radiation esophagitis and pneumonitis.

Key words: small-cell lung cancer, platinum-containing drugs, chemoradiotherapy



Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина

Десятилетняя полная регрессия при диссеминированном мелкоклеточном раке легкого с поражением центральной нервной системы после комбинированного лечения

И.В. Фрай, А.Е. Кузьминов, С.И. Резун

Адрес для переписки: Инесса Витальевна Фрай, inessa_frey@list.ru

Показана высокая эффективность комбинации иринотекана и цисплатина у пациента с диссеминированным мелкоклеточным раком легкого с поражением центральной нервной системы.

Ключевые слова: диссеминированный мелкоклеточный рак легкого, центральная нервная система, полихимиотерапия, иринотекан, цисплатин

Введение

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) относится к наиболее агрессивным формам рака легкого, в структуре которых на его долю приходится 15–20% [1–4]. Для МРЛ характерны быстрое развитие, раннее и обширное метастазирование. В подавляющем большинстве случаев МРЛ развивается у курящих пациентов, чаще у мужчин. Максимальные показатели заболеваемости отмечаются в возрастной группе 40–60 лет [1–3]. Обычно опухоль начинает развиваться как центральный рак легкого, однако очень скоро метастазирует в бронхопульмональные и медиастинальные лимфоузлы, а также отдаленные органы (кости скелета, печень, головной мозг). Без специального противоопухолевого лечения медиана выживаемости не превышает трех месяцев. Медиана продолжительности жизни на фоне химиотерапии диссеминированного процесса составляет девять месяцев. Пятилетняя выживаемость достигает 5–10% [1–3, 5]. Химиотерапию используют как в качестве самостоятельного ме-

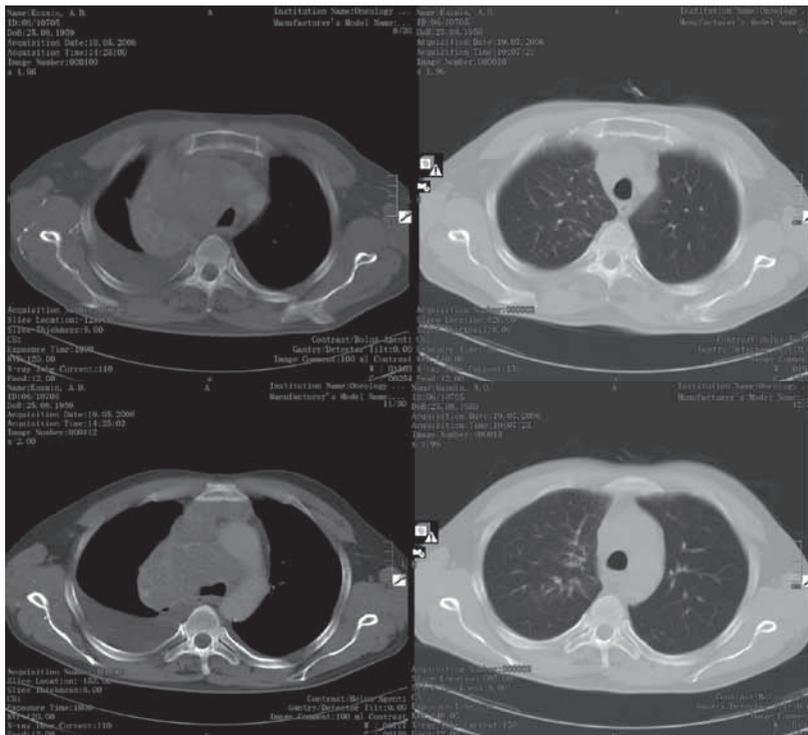


Рис. 1. КТ органов грудной клетки до лечения (19 мая 2006 г.) и после двух курсов ПХТ (19 июля 2006 г.) (выраженная положительная динамика: массивный конгломерат сократился до 4,5 × 2,5 см, локализуется претрахеально и в области трахеобронхиального угла, с мелкой кальцификацией. Просветы бронхов без видимой деформации. Сократились метастазы в лимфоузлах средостения. Перестал определяться плеврит)



тогда, так и в сочетании с лучевой терапией. Цель лечения – добиться полной ремиссии, которая должна быть подтверждена бронхоскопическими методами. Эффективность лечения оценивают через 6–12 недель после его начала. По этим результатам можно прогнозировать вероятность излечения и продолжительность жизни больного. Самый благоприятный прогноз у тех, кому за указанный период времени удалось достичь полной ремиссии. В эту группу входят больные, продолжительность жизни которых превышает три года.

У пациентов с распространенным МРЛ, у которых основным методом лечения является комбинированная химиотерапия, а облучение проводится только по специальным показаниям, общая эффективность химиотерапии составляет 70%, но полная регрессия достигается лишь в 20% случаев [6, 7].

Клинический случай

Больной А.Д. Кузмин, 46 лет (ID: 06/10705).

Диагноз. Центральный мелкоклеточный рак правого легкого, метастазы в лимфатические узлы корня, средостения, шейно-надключичные с обеих сторон, головной мозг. Двусторонний плеврит. Ателектаз верхней доли правого легкого. T4N2M1, стадия IV. Состояние после полихимиотерапии (ПХТ), профилактической лучевой терапии. Полная регрессия всех опухолевых проявлений. Ремиссия заболевания в течение десяти лет.

Гистология. 11624 от 12 мая 2006 г.: мелкоклеточный рак.

Сопутствующие заболевания: хронический простатит. Ремиссия.

Анамнез. С февраля 2006 г. увеличение надключичных лимфатических узлов справа. В апреле 2006 г. госпитализирован в ГКБ № 7 по поводу обострения хронического простатита. При обследовании выявлена опухоль правого легкого. Обратился в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Гистология: 11624 от 12 мая 2006 г.: мелкоклеточный рак (бронхоскопия).

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, головного мозга с внут-

ривенным контрастированием от 19 мая 2006 г. В правой плевральной полости значительное количество жидкости. Верхняя доля правого легкого в ателектазе, верхний долевого бронх не дифференцируется. Верхнее средостение и правая корневая зона заняты массивным опухолевым конгломератом 9,5×6,0 см, который распространяется паратрахеально справа, сдавливая и отгесняя трахею влево, достигает верхушки правого легкого. Конгломерат распространяется на оба овальных окна. Отдельные узлы определяются по дуге аорты и в области бифуркации, в переднем средостении слева 2,0×2,5×3,0 см. Просветы главного и среднего долевого бронхов деформированы. Небольшой выпот в левой плевральной полости. Брюшная полость, печень, почки, надпочечники – без особенностей. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены.

Головной мозг – в височных областях с обеих сторон очаги 0,5 и 0,6 см, без отека, не исключены более мелкие очаги в теменных областях.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных лимфатических узлов от 31 мая 2006 г. В шейно-надключичной области справа лимфатические узлы от 0,5 до 2,6 см, 3,6×3,9 см, в шейно-надключичной слева – от 1,2 до 1,8 см. В других областях – без особенностей. **Диагноз:** центральный мелкоклеточный рак правого легкого, метастазы в лимфатические узлы корня, средостения, шейно-надключичные с обеих сторон, головной мозг. Двусторонний плеврит. Ателектаз верхней доли правого легкого.

Лечение. С 25 мая по 25 октября 2006 г. проведено шесть курсов химиотерапии по схеме: иринотекан 65 мг/м² (120 мг) в первый и восьмой дни + цисплатин 80 мг/м² (150 мг) в первый день каждые три недели. Первый курс осложнился диареей 4-й степени, в связи с чем доза иринотекана была снижена на 30%.

После второго и четвертого курса отмечалась частичная регрессия, после шестого курса – полная регрессия. При контрольном обследовании через три месяца сохранялась полная регрессия опухолевого процесса.

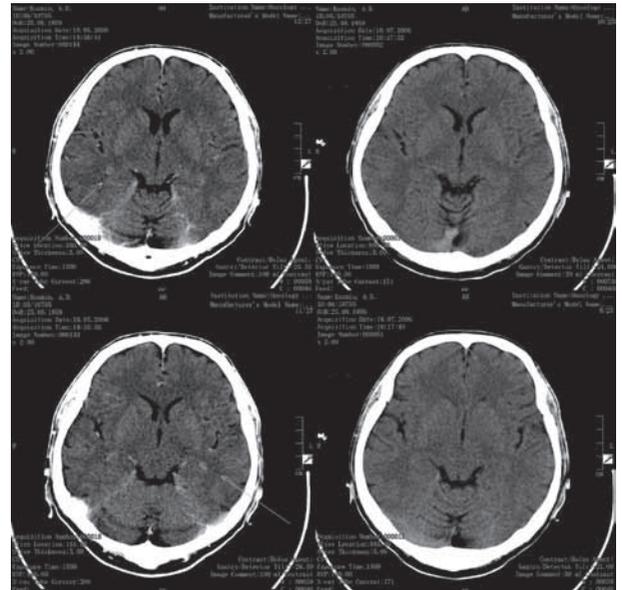


Рис. 2. КТ головного мозга с внутривенным контрастированием до лечения (19 мая 2006 г.) и после двух курсов ПХТ (19 июля 2006 г.). Полная регрессия (19 мая 2006 г. в височных областях с обеих сторон очаги 0,5 и 0,6 см, без отека, нельзя исключить более мелкие очаги в теменных областях. 19 июля 2006 г. перестали определяться выявляемые ранее очаги в структурах головного мозга)

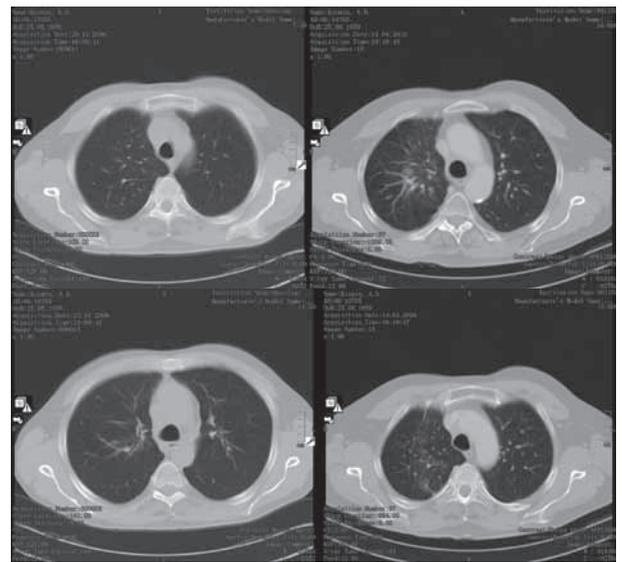


Рис. 3. КТ грудной клетки после шести курсов ПХТ (29 ноября 2006 г.) и через десять лет (14 апреля 2016 г.) (29 ноября 2006 г.: на месте опухоли справа от трахеи сохраняется уплотнение клетчатки. Признаков наличия увеличенных лимфоузлов не выявлено. В легких без очаговых и инфильтративных изменений. Проподимость бронхов не нарушена. Структура вещества мозга не изменена. Желудочки обычных размеров и формы. Смещения срединных структур не отмечено. Органической патологии в веществе и желудочках мозга не выявлено. 14 апреля 2016 г.: постлучевые изменения в правом легком. Плевральные синусы свободны. Клетчатка верхнего средостения резко уплотнена, лимфатические узлы на этом фоне четко не видны. Срединные структуры симметричны. Желудочки мозга обычных размеров и формы. Признаки объемного образования не выявлены)

Ежегодные декабрьские чтения

Достижения и перспективы клинической эндокринологии

20 декабря 2016, Москва

Председатели:

Петунина Нина Александровна - заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук, консультант КПО ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава РФ в ЦФО.

Мкртумян Ашот Мусаелович - заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук.

В программе конференции:

- Новые медицинские технологии в лечении сахарного диабета II типа
- Эволюция подходов к инсулинотерапии
- Пероральные методы лечения: новейшие препараты
- Современные возможности диагностики и лечения осложнений сахарного диабета
- Профилактика сахарного диабета и его осложнений
- Кардиозендокринология: новые подходы к профилактике и лечению
- Заболевания ЩЖ: современные возможности диагностики и лечения
- Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при различных эндокринных заболеваниях

Место проведения:

ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, адрес: г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28.

Вход с Калошина пер., д. 3, стр. 2

Проезд до ст. метро Арбатская, Смоленская, Кропоткинская.

Регистрация с 09.00. Научная программа в 10.00.

Регистрация и подробная информация: на сайте www.eecmedical.ru,
по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам:
+7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29



Тактика лечения больных диссеминированным раком желудка после эффективной химиотерапии: консервативный подход

Н.С. Бесова, Е.В. Трусилова, Е.С. Обаревич, О.А. Малихова

Адрес для переписки: Наталия Сергеевна Бесова, besovans@mail.ru

В статье представлены результаты клинического наблюдения за больным диссеминированным раком желудка. Химиотерапия оказалась эффективной и позволила достичь полной регрессии отдаленных метастазов и длительной ремиссии болезни. От предложенного хирургического лечения пациент отказался, в связи с чем ему была продолжена поддерживающая химиотерапия в течение 18 месяцев. Спустя два года после ее завершения зарегистрировано прогрессирование болезни в виде метастазов в легких, лимфатических узлах средостения. Химиотерапия была возобновлена. Продолжительность жизни больного к сентябрю 2016 г. составила 57 месяцев, выживаемость без прогрессирования болезни на первой линии химиотерапии – 48 месяцев, длительность частичной ремиссии – 46 месяцев. На фоне возобновления трехкомпонентного режима первой линии в современной модификации в качестве терапии второй линии также была достигнута и подтверждена частичная регрессия опухоли. Продолжительность жизни пациента с момента начала химиотерапии второй линии превышает девять месяцев.

Ключевые слова: диссеминированный рак желудка, полная регрессия метастазов, эффективная химиотерапия

Введение

Рак желудка занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в России, так и за рубежом. Ежегодно в мире выявляют свыше 1 млн новых случаев заболевания, около 700 000 больных умирают [1]. В России рак желудка на протяже-

нии многих лет занимает второе место в структуре смертности от онкологических заболеваний [2]. Согласно статистике, на момент установления диагноза операбельный процесс выявляется лишь у 20% пациентов, более чем у половины больных отмечаются отдаленные метастазы.

Тактика лечения

В настоящее время стандартным методом лечения больных диссеминированным раком желудка является лекарственная терапия. Химиотерапия позволяет увеличить продолжительность жизни до одного года при выживаемости без прогрессирования заболевания до шести месяцев и более, а также устранить или облегчить симптомы, связанные с опухолью, и тем самым улучшить качество жизни пациентов [3]. Сравнительный анализ эффективности двух- и трехкомпонентных режимов химиотерапии показал статистически достоверное увеличение продолжительности жизни больных при использовании трехкомпонентных комбинаций [4, 5].

Одной из наиболее эффективных схем химиотерапии при диссеминированном раке желудка признана комбинация DCF (доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил (5-ФУ) в режиме суточных инфузий) [6]. Однако ее применение ограничено высокой токсичностью. Так, нейтропения 3–4-й степени наблюдается у 82% больных, в том числе у 29% лечение сопровождается фебрильной лихорадкой.

С 1996 г. в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина



было начато изучение эффективности и токсичности доцетаксела в составе трехкомпонентных режимов в качестве первой линии химиотерапии при неоперабельном раке желудка. Первая изучаемая оригинальная комбинация включала Таксотер 75 мг/м² во второй день, цисплатин 75 мг/м² во второй день, 5-ФУ по 500 мг/м² в виде трехчасовой инфузии в первый – третий дни (режим TPF) [7–9]. В одной из последующих модификаций режима цисплатин был заменен на оксалиплатин. Химиотерапию по схеме «Таксотер 75 мг/м² во второй день, Элоксатин 100 мг/м² во второй день, лейковорин 50 мг внутривенно струйно с последующим введением 5-ФУ в дозе 500 мг/м² внутривенно капельно в течение трех часов в первый, второй, третий дни каждые 21 день (TOFL)» получили 39 пациентов. Объективный эффект зарегистрирован у 19 (48,7%) больных, стабилизация болезни – у 14 (35,9%), прогрессирование заболевания – у шести (15,4%). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,5 месяца, медиана общей продолжительности жизни – 14,9 месяца. Токсичность режима TOFL была умеренной.

Полная регрессия отдаленных метастазов зафиксирована у трех пациентов. Двум из них после достижения полной регрессии отдаленных метастазов по брюшине была выполнена паллиативная операция в объеме гастрэктомии с лимфодиссекцией D2. Продолжительность жизни этих пациентов составила 16 и более 31 месяца. Третий пациент после констатации полной регрессии отдаленных метастазов от хирургического лечения отказался, и ему была продолжена поддерживающая химиотерапия. Приводим выписку из его истории болезни.

Клинический случай

Больной М. 53 лет обратился в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в ноябре 2011 г. с жалобами на нару-

шение прохождения пищи по пищеводу (дисфагия 2-й степени), снижение веса на 10 кг в течение пяти месяцев.

При эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) выявлена бугристая опухоль, исходящая из желудка, распространяющаяся на пищевод, с проксимальной границей инфильтрации на уровне 35 см от резцов. Опухоль циркулярно охватывала стенки пищевода, деформируя и суживая его просвет до 1 см. Эндоскоп с трудом был введен в желудок, где на уровне субкардиального отдела визуализирована дистальная граница опухоли. Розетка кардии циркулярно занята изъязвленной опухолью, стенки ригидные, несмыкаемые. Гистологическое заключение: аденокарцинома.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства показало наличие множественных метастатически измененных лимфатических узлов в забрюшинном пространстве от уровня эпигастрия до бифуркации аорты размером 3,8 × 1,5 см. В шейно-надключичной области слева визуализировались множественные лимфатические узлы до 1,7 × 1,3 см (метастазы), справа – до 1,2 × 0,5 см.

Результаты магнитно-резонансной томографии брюшной полости: конгломерат увеличенных парагастральных лимфатических узлов общим размером до 5,5 × 4,5 см, увеличенные парааортальные, паракавальные и аортокавальные лимфатические узлы размером до 3,5 см. Утолщение стенок желудка. Асцит отсутствовал.

Диагностирован рак проксимального отдела желудка с переходом на пищевод (аденокарцинома) с метастазами в надключичные лимфатические узлы слева, забрюшинные лимфатические узлы, стадия IV, cTxNxM1.

Сопутствующие заболевания отсутствовали.

С декабря 2011 г. по май 2012 г. проведено восемь курсов химио-

Химиотерапия больных диссеминированным раком желудка позволяет увеличить продолжительность жизни до одного года при выживаемости без прогрессирования заболевания до шести месяцев и более, а также устранить или облегчить симптомы, связанные с опухолью, и тем самым улучшить качество жизни пациентов

терапии по схеме TOFL: доцетаксел 75 мг/м² во второй день + оксалиплатин 100 мг/м² во второй день + лейковорин 50 мг внутривенно струйно в первый – третий дни + 5-ФУ 500 мг/м² в первый – третий дни в виде трехчасовой инфузии. Значимых побочных явлений в ходе лечения не зарегистрировано.

На фоне терапии жалобы на дисфагию полностью исчезли после первого курса, пациент начал прибавлять в весе. При контрольном обследовании после трех курсов отмечалась выраженная положительная динамика. По данным УЗИ перестали определяться забрюшинные и шейно-надключичные лимфатические узлы с обеих сторон. При ЭГДС в пищеводе на уровне 35 см от резцов по заднеправой полуокружности обнаружено плоское изъязвление с подрывными относительно мягкими краями, от которого плоский инфильтрат в виде продольного участка распространялся до кардии и далее до границы с субкардией. Розетка кардии была эластичная, свободно проходима. Просвет пищевода на уровне опухоли расширился, стенки стали эластичными. При ретрофлексии осмотре выявлен небольшой участок опухолевой инфильтрации субкардии по задней стенке.

По окончании трех курсов лечения зарегистрирована частичная регрессия опухоли с полной регрессией забрюшинных и надключичных лимфатических узлов.



При прогрессировании диссеминированного рака желудка после длительной ремиссии целесообразна реиндукция той же схемы химиотерапии, при использовании которой был получен первый выраженный эффект

вичных лимфатических узлов. Пациент продолжал получать химиотерапию по прежней схеме. При обследовании по окончании шести курсов химиотерапии данных о наличии отдаленных метастазов при УЗИ не получено, что было подтверждено результатами компьютерной томографии (КТ) брюшной полости. Данные ЭГДС также подтвердили частичную регрессию опухоли.

В связи с нарастающей положительной динамикой было решено провести еще два курса химиотерапии по прежней схеме.

После завершения восьми курсов химиотерапии при ЭГДС в нижнегрудном отделе пищевода визуализировалась опухоль, которая занимала половину окружности стенки пищевода и половину диаметра просвета за счет экзофитного компонента. Дистальный край опухоли лоцировался на уровне 38 см от резцов, дистальнее на 2 см определялась плоская овальная язва 0,6 × 0,4 см, с выраженной краевой эпителизацией, без признаков неопластической перестройки. Розетка кардии располагалась на уровне диафрагмального сужения (41 см), эластичная, слизистая оболочка в зоне кардии не инфильтрирована.

Таким образом, после восьми курсов химиотерапии, по данным УЗИ и КТ, зарегистрированы полная регрессия отдаленных метастазов и значительное уменьшение первичной опухоли.

Для уточнения распространенности процесса с последующим выбором лечебной тактики на консилиуме с участием хирургов

пациенту предложили проведение лапароскопии. Однако и от лапароскопии, и от оперативного лечения он категорически отказался, в связи с чем ему назначили поддерживающую химиотерапию лейковорином по 50 мг внутривенно струйно в первый – третий дни в комбинации с 5-ФУ по 500 мг/м² в виде трехчасовой инфузии в первый – третий дни каждые 21–28 дней. С июня 2012 г. по декабрь 2013 г. проведено 20 курсов поддерживающей химиотерапии на фоне регулярного контрольного обследования каждые три курса.

При регулярном УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза в процессе поддерживающего лечения данных о метастазировании процесса не получено. При ЭГДС определялось лишь изъязвление в пищеводе на уровне 36 см от резцов размером от 0,5 до 1 см. При однократной биопсии слизистой оболочки в зоне изъязвления с последующим морфологическим исследованием биоптатов элементы опухоли не обнаружены. С января 2014 г. больному рекомендовано динамическое наблюдение.

В декабре 2015 г. во время очередного планового обследования при рентгеновской КТ грудной клетки в базальных отделах S2 верхней доли левого легкого у главной междолевой плевры выявлено узловое образование с бугристыми контурами диаметром 1,6 см. Паратрахеально справа определялись лимфатические узлы до 1,2 см в диаметре, паравазально и в аортопульмональном окне – множественные лимфоузлы до 0,9 см, в области бифуркации трахеи – конгломерат лимфатических узлов до 4,3 × 2,7 см. Корень левого легкого несколько расширен, в нем также определялись увеличенные лимфатические узлы размером до 1,5 см. Результаты рентгеновской КТ: метастатическое поражение легкого, лимфатических узлов средостения и корня легкого. При ЭГДС динамики не зафиксировано, по-пре-

жнему по задней полуокружности в области кардиоэзофагеального перехода определялось изъязвление, при гистологическом исследовании биопсийного материала – лейкоцитарно-некротические массы и мелкий кусочек грануляционной ткани.

Изменения, выявленные при рентгеновской КТ органов грудной клетки, были расценены как метастатические, констатировано прогрессирование рака желудка и возобновлена химиотерапия по схеме FLOT в виде реиндукции.

С декабря 2015 г. по апрель 2016 г. проведено девять курсов химиотерапии. Лечение больной переносило удовлетворительно.

При обследовании после шестого курса зарегистрирована частичная регрессия опухоли: образование в базальных отделах S2 верхней доли левого легкого практически перестало определяться (на его месте сохранялось небольшое уплотнение легочной ткани). Конгломерат лимфатических узлов в области бифуркации трахеи уменьшился вдвое: с 4,3 × 2,7 см до 2,2 × 1,1 см. Лимфатические узлы средостения уменьшились на 50%, лимфатические узлы корня левого легкого – с 1,5 см до 0,8 см.

При обследовании после девяти курсов химиотерапии в мае 2016 г. частичная регрессия сохранялась. Пациенту рекомендовано динамическое наблюдение.

Таким образом, в результате химиотерапии доцетакселом, оксалиплатином и 5-ФУ продолжительность жизни больного исходно диссеминированным раком желудка к сентябрю 2016 г. составила 57 месяцев, выживаемость без прогрессирования заболевания на первой линии химиотерапии – 48 месяцев, длительность частичной ремиссии – 46 месяцев. Эффективным оказалось и возобновление трехкомпонентного режима первой линии в современной модификации в качестве терапии второй линии, на фоне которой также была достигнута и подтверждена частичная регрессия опухоли.



Продолжительность жизни пациента с момента начала химиотерапии второй линии превышает девять месяцев.

Заключение

К сожалению, на современном этапе развития медицины мы не можем спрогнозировать ни эффективность определенного режима химиотерапии у конкретного больного диссеминированным раком желудка, ни вероятность достижения длительной ремиссии. Выбор химиотерапии обычно осуществляется эмпири-

чески. Однако появление эффективных режимов химиотерапии при диссеминированной аденокарциноме желудка или кардиоэзофагеального перехода позволило существенно улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность достижения длительной ремиссии на фоне применения современной трехкомпонентной химиотерапии с включением доцетаксела и оксалиплатина, а также ставит

перед врачами новые тактические вопросы. Одним из них является вопрос о целесообразности подключения хирургического лечения в случае полной регрессии отдаленных метастазов на фоне эффективной химиотерапии.

Данное наблюдение свидетельствует также о том, что при прогрессировании диссеминированного рака желудка после длительной ремиссии целесообразна реиндукция той же схемы химиотерапии, при использовании которой был получен первый выраженный эффект. ☺

Литература

1. International Agency for Research on Cancer (2013) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. М., 2015.
3. Ajani J.A., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 22. P. 3210–3216.
4. Ajani J.A., Fodor M.B., Tjulandin S.A. et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 24. P. 5660–5667.
5. Wagner A.D., Grothe W., Haerting J. et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 18. P. 2903–2909.
6. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 31. P. 4991–4997.
7. Gorbunova V., Orel N., Besova N. Combined chemotherapy with docetaxel in extensive advanced gastric cancer (pilot study). 10th International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, 2000.
8. Gorbunova V.A., Besova N.S., Orel N.F. et al. The efficacy and toxicity of Taxoter (T) + Cisplatin (P) + 5-FU (F) (TPF) as the first-line chemotherapy in advanced gastric cancer. Treatment possibilities in the elderly (aged 65 years). Final results // Ann. Oncol. 2004. Vol. 14. Suppl. 3. Abstr. 102.
9. Трусилова Е.В., Бесова Н.С., Лимарева С.В. и др. Эффективность и токсичность комбинированного режима «доцетаксел + цисплатин + лейковорин + 5-фторурацил» при диссеминированном раке желудка // Эффективная фармакотерапия. 2013. Вып. 19. Онкология, гематология и радиология. № 2. С. 6–13.

The Treatment of Patients with Disseminated Gastric Cancer after Effective Chemotherapy: Conservative Approach

N.S. Besova, Ye.V. Trusilova, Ye.S. Obarevich, O.A. Malikhova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Nataliya Sergeevna Besova, besovans@mail.ru

We presented the case of successful chemotherapy in patient with disseminated gastric cancer. We received the complete regression of distant metastases with prolonged remission. The patient refused from surgery and because that long maintenance chemotherapy was used during 18 months. After 2 years of chemotherapy completion the progression of disease was registered with new metastases in lung, mediastinal lymph nodes. And chemotherapy was restarted. The partial regression was received one more. The survival without disease progression made up on the first line 48 months, on the second line – over 9 months, the survival put together 57 months.

Key words: disseminated gastric cancer, complete regression of metastases, effective chemotherapy



Настоящее и будущее последовательной таргетной терапии мПМКР

Рассмотрению актуальных аспектов таргетной терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПМКР) был посвящен симпозиум, организованный компанией «Байер» в рамках XI конгресса Российского общества онкоурологов (Москва, 29 сентября 2016 г.). Ведущие отечественные эксперты проанализировали современные стандарты лекарственного лечения мПМКР, послужившие основанием для использования сорафениба в терапии ПКР первой и последующих линий, порядок назначения таргетных препаратов с позиции доказательной медицины и реальной клинической практики.



Профессор, д.м.н.
Б.Я. Алексеев

Доклад ученого секретаря Российского общества онкоурологов, заместителя директора по науке Национального медицинского исследовательского радиологического центра, д.м.н., профессора Бориса Яковлевича АЛЕКСЕЕВА был посвящен представленной в обновленных международных стандартах оптимальной последовательности применения при метастатическом почечно-клеточном раке (мПМКР) таргетных лекарственных средств из группы антиангиогенных.

Сегодня арсенал отечественного практического врача насчитывает семь зарегистрированных лекарственных агентов, применяемых в таргетной терапии при диссеминированном ПКР: ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) сорафениб, сунитиниб, пазопаниб и акситиниб, селективный ингиби-

Современные подходы к первой и второй линиям терапии мПМКР

тор сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) бевацизумаб, ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin – mTOR) темсиролимус и эверолимус. В стадии клинических испытаний находятся агенты, представляющие новую группу иммуноонкологических препаратов.

С появлением таргетных препаратов прогноз пациентов значительно улучшился. Результаты рандомизированных исследований эффективности лекарственного лечения мПМКР показали его преимущество перед цитокиновой терапией или плацебо. Протоколы исследований легли в основу стандартов Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) и Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN). Согласно этим стандартам, в первой линии терапии больных светлоклеточным мПМКР с благоприятным или промежуточным прогнозом применяют сунитиниб, бевацизумаб в комбинации с интерфероном (ИФН) альфа и пазо-

паниб, при неблагоприятном прогнозе – темсиролимус. Допустимо использование сорафениба.

По мнению профессора Б.Я. Алексеева, выбирая лекарственное средство для таргетной терапии первой линии, необходимо учитывать переносимость лечения, обусловленную токсичностью препарата. Например, все ИТК способны повышать риск артериальной гипертензии. Однако профиль токсичности у каждого ИТК сугубо индивидуален. Сунитиниб отличается тяжелой гематологической токсичностью, пазопаниб – печеночной токсичностью. Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) обычно наблюдается на фоне применения сорафениба. Следовательно, только персонализированный подход к лечению больных диссеминированным раком почки позволит добиться лучших результатов.

Сорафениб – первый ИТК, одобренный для лечения мПМКР после терапии первой линии цитокинами. В исследовании TARGET (фаза III) медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при использовании сорафениба после цитокиновой терапии была в два раза выше и достоверно превосходила таковую в группе плацебо¹. Сорафениб спо-



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

собствовал увеличению медианы не только безрецидивной, но и общей выживаемости у пациентов с мПКР. Как известно, при неэффективности терапии первой линии одним из ИТК (прогрессирование/непереносимость) пациентам в качестве терапии второй линии назначают другой ИТК или ингибитор mTOR. В этой связи важно уточнить, что особенностью сорафениба заключается в большем влиянии на показатели общей выживаемости при аналогичной или меньшей медиане ВБП, что и было продемонстрировано в ряде исследований.

В исследовании AXIS (фаза III), посвященном сравнительной оценке эффективности акситиниба и сорафениба во второй линии терапии мПКР, в группе акситиниба медиана ВБП достигла 6,7 месяца, в то время как в группе сорафениба – 4,7 месяца. Что касается общей выживаемости, ее показатели были сопоставимы в обеих группах – 20,1 и 19,2 месяца соответственно².

В рандомизированном исследовании INTORSECT сравнивали эффективность темсиролимуса и сорафениба в качестве терапии второй линии после прогрессирования заболевания у пациентов, получавших сунитиниб в первой линии. В группе сорафениба показатель ВБП оказался недостоверно ниже (3,9 против

4,28 месяца, $p=0,19$). Тем не менее медиана общей выживаемости была достоверно выше в группе сорафениба – 16,64 месяца. В группе темсиролимуса данный показатель составил 12,27 месяца ($p=0,01$).

Результаты исследования RECORD-1 продемонстрировали, что медиана ВБП выше, если эверолимус применяется после сорафениба. Если терапии эверолимусом предшествует терапия сунитинибом, медиана ВБП ниже. Важный момент: 79% участников исследования получали эверолимус в третьей и последующих линиях терапии.

Профессор Б.Я. Алексеев отметил, что данные доказательной медицины в отношении появляющихся на фармацевтическом рынке уникальных лекарственных препаратов расширяются и обновляются. Это требует внесения соответствующих корректировок в алгоритмы ведения пациентов с мПКР.

Недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) зарегистрировало два препарата – ниволумаб и кабозантиниб в качестве второй линии терапии мПКР. Вполне вероятно, что кабозантиниб, эффективность которого в отношении продолжительности ВБП превысила таковую эверолиму-

са, сместит последний на позицию третьей линии лечения мПКР.

Докладчик также подчеркнул, что перспективным направлением при мПКР можно считать использование комбинации препаратов. Результаты клинических исследований подтвердили более высокую эффективность комбинации эверолимуса и лenvатиниба по сравнению с монотерапией этими препаратами, что позволило зарегистрировать в текущем году комбинированный препарат для лечения мПКР³.

Резюмируя сказанное, профессор Б.Я. Алексеев представил обновленные европейские и американские стандарты (EAU, ESMO, NCCN) 2016 г. первой и второй линий терапии светлоклеточного мПКР, согласно которым:

- в качестве первой линии терапии пациентам с благоприятным и промежуточным прогнозом назначают сунитиниб, бевацизумаб + ИФН-альфа, пазопаниб и сорафениб (у отобранных больных), при неблагоприятном прогнозе – темсиролимус;
- в качестве второй линии терапии после цитокинов применяют сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, после ингибитора VEGF/ИТК – акситиниб, ниволумаб, кабозантиниб, эверолимус, лenvатиниб + эверолимус.

Онкология

Последовательная терапия мПКР в клинической практике

Заведующий урологическим отделением Московской городской онкологической больницы № 62, д.м.н., профессор Валерий Иванович ШИРОКОРАД озвучил новые данные ретроспективного анализа по применению последовательной таргетной терапии в онкологических учреждениях г. Москвы. В московских онкологических клиниках к марту 2016 г. таргетную

терапию получали 806 пациентов (580 мужчин и 226 женщин, средний возраст – 60,5 года). Синхронные метастазы наблюдались в 50,12% случаев, метакронные – в 49,8%. При метакронных метастазах средние сроки прогрессирования превышали пять лет. Правая и левая почки поражались одинаково часто (49,3 и 48,6%), у 16 больных имело место поражение обеих



Профессор, д.м.н.
В.И. Широколад

¹ Bukowski R.M. Presented at: 43rd ASCO Annual Meeting. June 1–5, 2007, Chicago, IL.

² Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial // Lancet. 2011. Vol. 378. № 9807. P. 1931–1939.

³ Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 15. P. 1473–1482.



Нексавар, который сначала позиционировался как препарат второй линии терапии, может использоваться и в первой линии терапии больных диссеминированным раком

почек. Хирургическое лечение первичной опухоли в анамнезе отмечалось в 88% случаев.

Оценка морфологической структуры опухолей показала, что подавляющее большинство больных (90,8%) имели светлоклеточный ПКР, лишь у 3% выявлялся папиллярный рак, менее чем у 2% – хромофобный и другие виды опухоли почек.

Докладчик подчеркнул, что ИТК в первой линии терапии несветлоклеточного мПКР до прогрессирования заболевания не продемонстрировали высокой эффективности. Максимальный показатель ВБП, особенно при папиллярных формах рака, зарегистрирован в группе сорафениба (Нексавара) – 9,8 месяца. В группе сунитиниба (Сутента) он достиг 6,5 месяца.

Данные о локализации первичных метастазов в принципе не отличались от мировых. В 64% случаев зафиксированы метастазы в легких, в 30% – метастазы с поражением костей, в 5% – метастазы с поражением головного мозга. Метастазы с поражением лимфоузлов имели место в 36,1% случаев, что ниже мирового уровня – 60–65%. Хирургическое лечение метастазов выполнено 26,5% больных.

Примерно 20% пациентов получали таргетную терапию после цитокинов, около 45% пациентов – последовательную таргетную терапию, 23% больных проводилась неoadъювантная таргетная терапия перед операцией на почке. Таргетную терапию перестали получать 2% пациентов из-за отсутствия очагов, примерно столько

же (2,8%) – из-за отсутствия препарата. Причиной отказа от таргетной терапии в 7% случаев стали побочные эффекты. «На сегодняшний день продолжают лечение свыше 50% больных», – уточнил докладчик.

Препарат Нексавар (сорафениб) в качестве таргетной терапии первой линии получили 352 пациента, препарат Сутент (сунитиниб) – 217. Пазопаниб назначали 146 больным, бевацизумаб (Авастин) – 59. Пациенты четырех групп таргетной терапии первой линии были сопоставимы по всем значимым показателям (пол, возраст, морфологическая структура опухоли, количество метастазов и проч.).

Оценка эффективности терапии не показала статистически значимой разницы между препаратами по такому показателю, как выживаемость до прогрессирования: при использовании Нексавара медиана составила 51,9 месяца, Сутента – 59,9, пазопаниба – 52,6, Авастина – 50,8 месяца. «Нексавар, который сначала позиционировался как препарат второй линии терапии, может использоваться и в первой линии терапии больных диссеминированным раком», – констатировал профессор В.И. Широкоград.

В исследовании SWITCH изучали последовательность назначения сорафениба/сунитиниба и сунитиниба/сорафениба. Медиана суммарной ВБП не зависела от того, какой препарат – сорафениб или сунитиниб – назначали в первой линии терапии. Важно, что характеристики больных в исследовании SWITCH соответствовали таковым в повседневной клинической практике.

Проведенный анализ ретроспективных клинических данных эффективности последовательного применения препаратов сорафениб/сунитиниб (n = 85) и сунитиниб/сорафениб (n = 35) также не выявил статистически значимых различий при последовательности «сорафениб – су-

нитиниб» и последовательности «сунитиниб – сорафениб».

Кроме того, медиана суммарной ВБП при последовательности «пазопаниб – сорафениб» и последовательности «сорафениб – пазопаниб» была одинаковой – 12,5 месяца. Не получено статистически достоверного различия в медианах суммарной ВБП при последовательности «сорафениб – пазопаниб» и «сунитиниб – пазопаниб» (12,5 и 14,4 месяца, p = 0,049), а также последовательности «пазопаниб – сунитиниб» и «пазопаниб – сорафениб» (11,56 и 12,5 месяца).

В настоящее время профессор В.И. Широкоград вместе с коллегами изучает эффективность последовательной терапии ИТК в первой линии и ингибиторами mTOR во второй. Предварительная оценка последовательности «сорафениб – эверолимус» (n = 21) и последовательности «сунитиниб – эверолимус» (n = 14) продемонстрировала преимущество первой в отношении ВБП: 21,4 против 15,5 месяца. В завершение профессор В.И. Широкоград сформулировал несколько важных выводов.

1. Ретроспективный анализ не выявил предпочтений между ИТК в качестве препарата первой линии терапии светлоклеточного мПКР при благоприятном и промежуточном прогнозе.
2. В плане переносимости преимущество имеет сорафениб.
3. В ретроспективных наблюдениях не выявлено достоверной разницы в последовательности применения ИТК ни в одной группе.
4. В первой линии терапии несветлоклеточного мПКР, особенно при папиллярных формах, предпочтение следует отдавать сорафенибу.
5. Агрессивная тактика в отношении метастазов считается оправданной и позволяет увеличить выживаемость.
6. Неoadъювантная таргетная терапия помогает избежать необоснованных расширенных хирургических вмешательств.
7. Прерывистая таргетная терапия имеет право на существование.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

Индивидуальный подход к выбору последовательной схемы лечения мПКР

Индивидуальный подход к выбору препарата для таргетной терапии мПКР должен осуществляться с учетом его эффективности и переносимости, способствующих приверженности пациента лечению, увеличению продолжительности жизни и улучшению ее качества во время и после лечения. Президент Российского общества онкоурологов, заведующий отделением онкоурологии Российского онкологического научно-го центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор Всеволод Борисович МАТВЕЕВ рассмотрел возможности трех наиболее часто применяемых на практике ИТК сорафениба, сунитиниба и пазопаниба.

Если систематизировать имеющиеся на сегодняшний день данные о применении сорафениба, сунитиниба и пазопаниба в первой линии терапии мПКР, выяснится, что показатели общей выживаемости всех трех препаратов независимо от ВБП сопоставимы – 24–26 месяцев. Согласно обновленным рекомендациям NCCN 2016 г., сунитиниб, пазопаниб и сорафениб применяются в первой и второй линиях терапии светлоклеточного мПКР. Сорафениб может использоваться в первой линии терапии у отдельных больных.

Одним из первых прямых сравнительных исследований двух активных агентов в качестве первой линии терапии больных мПКР стало исследование фазы III TIVO-1, в котором оценивали эффективность сорафениба и тивозаниба⁴.

Медиана ВБП в группе сорафениба была на 20% меньше, чем в группе тивозаниба (9,1 против 11,9 месяца). Однако показатель общей выживаемости в группе сорафениба был на 25% выше, чем в группе тивозаниба (29,3 против 28,8 месяца).

В другом рандомизированном исследовании фазы III сравнивали эффективность сорафениба и акситиниба в первой линии таргетной терапии мПКР⁵. Результаты исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность сорафениба и акситиниба в отношении общей выживаемости.

Стратификация по соматическому статусу показала, что пациенты со статусом 0 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) имели преимущество от терапии акситинибом, а пациенты со статусом 1 по шкале ECOG – от терапии сорафенибом. Такие нежелательные явления, как диарея, артериальная гипертензия, снижение веса, тошнота, ЛПС, достоверно чаще наблюдались в группе акситиниба.

Аналогичные результаты были получены в исследовании AXIS (фаза III), посвященном сравнительной оценке эффективности акситиниба и сорафениба в терапии второй линии мПКР^{2, 6}. Медиана ВБП была выше в группе акситиниба, но общая выживаемость оказалась сопоставимой в обеих группах. Преимущество ИТК перед ингибитором mTOR в качестве терапии второй линии у пациентов с мПКР продемонстрировано в исследовании INTORSECT⁷. Показатели



Профессор, д.м.н.
В.Б. Матвеев

общей выживаемости в группе сорафениба достоверно превышали таковые в группе темсиrolимуса (16,64 против 12,3 месяца).

В исследовании SWITCH (фаза III) изучали эффективность в зависимости от последовательности назначения сорафениба и сунитиниба. После первой линии терапии медиана ВБП на фоне применения сорафениба была лишь на 16% ниже, чем при использовании сунитиниба⁸. Суммарная медиана ВБП при последовательности «сорафениб – сунитиниб» не отличалась от таковой при обратной последовательности. Анализ общей выживаемости не выявил различий между сорафенибом и сунитинибом в первой линии.

Индивидуальный подход предполагает, что при аналогичной эффективности лекарственных средств следует учитывать профиль их токсичности. Слабость, артериальная гипертензия, диарея – общие для таргетных препаратов нежелательные явления. Вместе с тем каждый класс отличается профилем токсичности.

⁴ Motzer R.J., Eisen T., Hutson T.E. et al. Overall survival results from a phase III study of tivozanib hydrochloride versus sorafenib in patients with renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. Suppl. 6. Abstr. 350.

⁵ Hutson T.E., Al-Shukri S., Stus V.P. et al. Overall survival analysis from a randomised phase III trial of axitinib vs sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma // Eur. J. Cancer. 2015. Vol. 51. Suppl. 3. P. S476–477. Abstr. 2509.

⁶ Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 6. P. 552–562.

⁷ Hutson T.E., Escudier B., Esteban E. et al. Temsirolimus vs sorafenib as second line therapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the INTORSECT trial // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Abstr. LBA22.

⁸ Eichelberg C., Vervenne W.L., De Santis M. et al. SWITCH: a randomised, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib – sunitinib versus sunitinib – sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer // Eur. Urol. 2015. Vol. 68. № 5. P. 837–847.



Для ИТК, например, характерны такие побочные эффекты, как сыпь, ЛПС, мукозит, нейтропения, анемия. На фоне применения ингибиторов mTOR, в частности темсиролимуса, развиваются гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия. В 54% случаев наблюдаются нежелательные явления, в том числе астения, анемия, миелотоксичность, 3–4-й степени. При использовании эверолимуса отмечаются пневмонит, стоматит, инфекционные осложнения. Перфорация желудочно-кишечного тракта, кровотечения, тромбоемболические осложнения, анорексия, протеинурия характерны для комбинации бевацизумаба и ИФН-альфа.

Гепатотоксичность пазопаниба следует учитывать при его назначении прежде всего пациентам с нарушенной функцией печени и гепатитом в анамнезе. Сунитиниб вызывает наибольшее число нежелательных явлений 3–4-й степени. По сравнению с другими ИТК сорафениб вызывает минимальное количество нежелательных явлений 3–4-й степени.

В клинической практике врачи чаще имеют дело с большими мПКР пожилого и старческого возраста, которые в силу низкого соматического статуса и сопутствующей патологии хуже переносят лечение. Поэтому при выборе таргетной терапии для пожилых пациентов предпочтение отдают препаратам с наименьшим профилем токсичности. Доказано, что сорафениб (Нексавар) характеризуется меньшей токсичностью по сравнению с другими таргетными препаратами.

Как показали результаты исследования TARGET, при использовании сорафениба после цитокиновой терапии показатели ВВП в два раза превышали таковые в группе плацебо. Причем возраст пациентов значения не имел. Важно, что показатели качества жизни больных

молодого и пожилого возраста на фоне терапии сорафенибом были сопоставимы⁹.

Конечной целью лечения больных мПКР является увеличение продолжительности жизни. Поэтому, как отметил профессор В.Б. Матвеев, чем больше линий терапии они получают, тем дольше будут жить.

В исследовании SWITCH после приема сорафениба в качестве первой линии терапии значительная часть больных (57%) получила вторую и последующие линии. При использовании сунитиниба в первой линии терапии этот показатель составил 42% ($p < 0,01$)⁸. Отличалось и качество ответа на терапию второй линии. Контроль над заболеванием (объективный ответ или стабилизация) зарегистрирован в 49% случаев при использовании сорафениба в первой линии терапии и лишь в 32% на фоне применения сунитиниба. Частота прекращения терапии первой линии из-за токсичности сорафениба составила 8%, сунитиниба – 13%. Во второй линии терапии эти показатели составили 4 и 7% соответственно.

Оценке эффективности сорафениба в качестве первой линии терапии в реальной клинической практике было посвящено многоцентровое проспективное неинтервенционное исследование PREDICT¹⁰. В нем участвовали более 2000 больных мПКР с различным соматическим статусом. У большинства (свыше 80%) пациентов отмечался светлоклеточный вариант рака почки, у 113 – метастазы в головном мозге. 11% пациентов имели высокий риск по прогностической шкале MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Согласно оценке, терапия сорафенибом достоверно увеличивала выживаемость пациентов во всех группах.

Таким образом, показатели общей выживаемости на фоне лечения сорафенибом как в первой, так

и последующих линиях не уступают либо превосходят показатели общей выживаемости на фоне применения других таргетных препаратов. Сорафениб отличается лучшим профилем переносимости. В силу высокой эффективности и хорошей переносимости сорафениб считается оправданным средством терапии ПКР первой и второй линий. Препарат может применяться в том числе у пациентов с несветлоклеточным раком почки, а также у пациентов с метастазами в головном мозге и сопутствующими заболеваниями.

Заключение

По мнению экспертов, основной целью таргетной терапии является увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с мПКР. Инструментом для достижения этой цели служит последовательное назначение таргетных препаратов. Выбор препарата для первой линии терапии определяется наличием ожидаемой эффективности и хорошей переносимости.

Данные рандомизированных исследований и реальный клинический опыт подтверждают способность сорафениба (Нексавара) обеспечивать лучшие показатели общей выживаемости за счет достижения большего контроля над заболеванием при более благоприятном профиле токсичности по сравнению с другими таргетными препаратами. В связи с этим сорафениб (Нексавар) в 2016 г. включен в ведущие европейские и американские (EUA, ESMO, NCCN) клинические рекомендации в качестве терапии светлоклеточного ПКР первой линии при благоприятном и промежуточном прогнозе и терапии второй линии после цитокинов. ☺

⁹ Eisen T, Oudard S, Szczylik C. et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial // J. Natl. Cancer Inst. 2008. Vol. 100. № 20. P. 1454–1463.

¹⁰ Sorafenib treatment of advanced renal cell carcinoma patients in daily practice: the large international PREDICT study // Clin. Genitourin. Cancer. 2014.



Нексавар – первый удар в эффективной последовательной терапии метастатического почечно-клеточного рака!¹⁻⁵

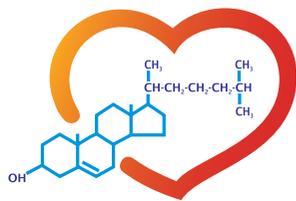


 **Нексавар**

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания). **Показания:** метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия. Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может потребовать временного прекращения и/или уменьшения дозы препарата. **Побочное действие:** очень часто ($\geq 1/10$): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела. Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, хроническая сердечная недостаточность, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда, приливы, ринорея, дисфония, кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, эксфолиативный дерматит, акне, шелушение кожи, гиперкератоз, фолликулит, стоматит (включая сухость слизистой оболочки полости рта и глоссодинию), диспепсия, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, депрессия, звон в ушах, миалгия, мышечные спазмы, почечная недостаточность, протеинурия, эректильная дисфункция; гипотиреоз, транзиторное повышение активности трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, астения, гриппоподобный синдром, воспаление слизистых оболочек. **Регистрационный номер:** ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 01.06.2015. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Eichelberg C. et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European Urology 2015 available at www.sciencedirect.com. 2. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под редакцией: В.М. Моисеенко. – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». 2015, стр. 284. 3. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii49–iii56, 2014. 4. NCCN Clinical guidelines in oncology. Kidney Cancer Version 3.2016. Retrieved at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf. 5. Матвеев В.Б., Черняев В.А. Сорафениб – первый таргетный агент для лечения метастатического рака почки. Онкоурология. 2015; 11(1): 73–78. DOI:10.17650/1726-9776-2015-1-73-78.

АО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru



ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе

7-й Санкт-Петербургской школы (с международным участием) по диагностике и лечению атеросклероза,

которая будет проходить с 16 по 17 февраля 2017 г. с 10.00 до 17.00

по адресу: Санкт-Петербург, Батайский пер., дом 3а,
гостиница «СокоС Олимпия Гарден»,
станция метро «Технологический институт»

16–17/02/2017
Санкт-Петербург

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Национальное общество по изучению атеросклероза
- Российское кардиологическое общество
- Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
- Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины
- Санкт-Петербургское отделение Национального общества по изучению атеросклероза

ТЕМАТИКА ШКОЛЫ

◀ РАЗДЕЛ 1

Современные парадигмы первичной и вторичной профилактики коронарной болезни сердца. Нарушения сердечного ритма и атеросклероз. Атеротромбоз и анти тромботическая терапия. Хроническая ИБС и острый коронарный синдром как клинические осложнения атеросклероза. Новые фармакологические возможности лечения коронарного атеросклероза и хронической сердечной недостаточности с позиций обновленной концепции сердечно-сосудистого риска

◀ РАЗДЕЛ 2

Ведущие направления научных и клинических исследований в области атеросклероза. Семейные гиперхолестеринемии. Регистр семейных дислипидемий в Российской Федерации. Гиполипидемические лекарственные средства последнего поколения. Комбинированная антиатерогенная и гиполипидемическая терапия

◀ РАЗДЕЛ 3

Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Ранняя профилактика инсульта. Атеросклероз и сопутствующие заболевания печени, почек и эндокринной системы. Метаболический синдром – рациональное соотношение медикаментозной терапии и здорового образа жизни. Диабетическая дислипидемия

◀ РАЗДЕЛ 4

Новейшие данные о липидных и нелипидных маркерах атерогенеза. Современная лабораторная и генетическая диагностика нарушений липидного обмена. Последние достижения инструментальных инвазивных и неинвазивных методов исследования атеросклеротического поражения сосудов. Опыт организации и функционирования липидных центров в Санкт-Петербурге

◀ РАЗДЕЛ 5

Новые направления научных и клинических исследований в области атеросклероза. Инструментальное структурно-функциональное тестирование прогрессирующего атеросклероза.

ТЕМЫ ДЛЯ ДИСКУССИИ

- Роль фиксированных лекарственных комбинаций в эффективной коррекции атерогенных дислипидемий и артериальной гипертонии
- Диабет 2 типа и сердечно-сосудистые риски – новое в фармакотерапии
- Атеросклероз периферических артерий – согласованные и несогласованные позиции

Зарегистрированным участникам школы предоставится возможность получить «кредиты» в рамках модели непрерывного медицинского образования

**Подробную информацию об условиях участия в школе и регистрации
вы можете найти на сайте**

www.scaf-spb.ru

Организационный комитет:

ООО «Семинары,
Конференции
и Форумь»

Телефоны:

+7-812-943-36-62

+7-812-339-89-70

e-mail:

conference@scaf-spb.ru

сайт:

www.scaf-spb.ru

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

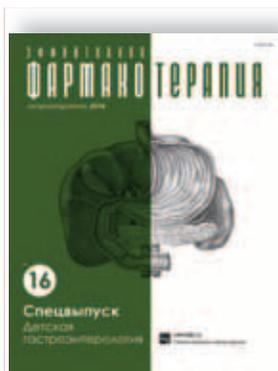
Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения

