

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ 2

2011

*онкология, гематология
и радиология*

Клинические исследования

Таксаны в терапии рака предстательной железы

ToGA: эффективность режимов комбинированной химиотерапии рака желудка

Обзор

Применение таргетных препаратов при распространенном немелкоклеточном раке легкого

Люди. События. Даты

50 лет клинической химиотерапии в России

План региональных научно-практических конференций группы компаний «Медфорум» на июнь – октябрь 2011 года

Название, тематика мероприятия	Участники	Дата проведения	Место проведения
Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, иммунологи, онкологи	16 июня	Сочи
Педиатрия (подростковый возраст)	Педиатры и узкие специалисты	17 июня	Сочи
ЛОР, аллергология	Оториноларингологи, иммунологи, терапевты, семейные врачи	18 июня	Сочи
Репродуктивное здоровье женщины: от безопасного аборта к эффективной контрацепции	Акушеры-гинекологи	6 сентября	Самара
Педиатрия	Педиатры, терапевты, семейные врачи	сентябрь	Самара
Педиатрия, неонатология	Педиатры, неонатологи	сентябрь	Калининград
Детская неврология	Неврологи, педиатры, терапевты, семейные врачи	8 сентября	Астрахань
Неврология, психиатрия	Неврологи, психотерапевты, терапевты, семейные врачи	9 сентября	Астрахань
Неагрессивные способы вскармливания и ухода за детьми раннего возраста	Педиатры, неонатологи, дерматологи	сентябрь	Астрахань
Конференция с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии»	Инфекционисты, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, терапевты, педиатры	30 сентября	Оренбург
Пульмонология, аллергология	Пульмонологи, аллергологи, иммунологи, семейные врачи	октябрь	Волгоград
Оториноларингология, аллергология	Оториноларингологи, аллергологи, семейные врачи	октябрь	Волгоград
Детская хирургия и реаниматология	Детские хирурги, реаниматологи, кардиологи, педиатры, семейные врачи	октябрь	Уфа
Педиатрия (ОРВИ, грипп)	Педиатры, оториноларингологи, пульмонологи, иммунологи, семейные врачи	октябрь	Уфа
Актуальные вопросы репродуктивного здоровья	Акушеры-гинекологи	октябрь	Уфа
Конференция с международным участием «Остеопороз»	Эндокринологи, ревматологи, травматологи, неврологи, рентгенологи, терапевты, семейные врачи	25 октября	Москва и Московская область
Международная школа «Герпес и ИППП»	Дерматовенерологи, инфекционисты, акушеры-гинекологи и неонатологи	19 октября	Москва и Московская область
ЛОР, аллергология	Оториноларингологи, аллергологи, семейные врачи	20 октября	Челябинск
Нейрокардиология (съезд)	Неврологи, кардиологи, терапевты, семейные врачи	27-28 октября	Самара

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

Эффективная
фармакотерапия.
Онкология, гематология
и радиология. 2/2011

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

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

Редакция журнала:
выпускающий редактор
Т. ЗОРНИНА

медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА
пишущий редактор Н. ТОКАРЕВА

ответственный секретарь
И. РЕПИНА

корректор Е. САМОЙЛОВА

набор Е. ВИНОГРАДОВА

дизайнер Н. НИКАШИН

фотосъемка М. БАЛТАБАЕВ,
А. ШАНИН, Д. ЖДАНОВИЧ

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

Редакционный совет:
М.Е. АБРАМОВ,

А.М. ГАРИН, А.К. ГОЛЕНКОВ,
В.А. ГОРБУНОВА, И.С. ДОЛГОПОЛОВ,
С.В. КОЗЛОВ, В.Б. МАТВЕЕВ,
Г.Л. МЕНТКЕВИЧ, И.В. ПОДДУБНАЯ,
П.Ю. ПОЛЯКОВ, В.В. ПТУШКИН,
Ю.С. СИДОРЕНКО, С.И. ТКАЧЕВ,
С.А. ТЮЛЯНДИН

**Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»:**
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru
Тираж: 10 тыс. экз.

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

- Александр ФЕДЕНКО:
«Цель объединения – помощь больным саркомами» 2
- Оральные контрацептивы предупреждают развитие рака 6
- «Женский конгресс» обсудил проблемы лечения
рака молочной железы 7
- Лента новостей** 8

Химиотерапия

- Э.К. ВОЗНЫЙ, А.Ю. ПОПОВ, М.М. ГАЛКИН
Таксаны в терапии рака предстательной железы 12

Антиангиогенная терапия

- М.Б. БЫЧКОВ
Таргетная терапия при распространенном
немелкоклеточном раке легкого 18

Рак молочной железы

- Е.М. ПОГОДИНА
Таксотер в комбинированном и комплексном
лечении больных раком молочной железы 22
- А.М. ГАРИН, Р.Ю. НАСЫРОВА
Капецитабин (Кселода) – удобная лекарственная форма
пиримидиновых антиметаболитов, завоевавшая важные
позиции на всех этапах лечения рака молочной железы 26

Опухоли органов пищеварения

- В.А. ГОРБУНОВА
Роль трастузумаба (Герцептина) в персонализации лекарственной
терапии рака желудка 32
- Н.Н. СЕМЕНОВ
Краткий обзор клинической программы исследований
по препарату Вектибикс (панитумумаб) 36

Терапия гормонозависимых опухолей

- А.С. ЛИСЯНСКАЯ, Г.М. МАНИХАС,
Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ, К.В. ФЕДОСЕНКО
Эндокринная терапия эндометриальной стромальной саркомы 40

Медицинский форум

- Современные возможности противоопухолевой терапии 44
- Интерактивный форум экспертов по гематологии ЛимФорум 48
- Инновационные методы в практической онкоурологии 50
- Вопросы лекарственной терапии в онкологии 52

Список литературы

55



Александр ФЕДЕНКО: «Цель объединения – помощь больным саркомами»



– Расскажите, пожалуйста, что собой представляет Восточно-Европейская группа по изучению сарком и чем она занимается. Какие цели, задачи вы ставите перед собой?

– В последние годы для онкологов все более очевидной становится необходимость создания комплексной системы оказания помощи пациентам, особенно с редкими заболеваниями, в том числе с саркомами. Дело в том, что состояние диагностики и лечения больных саркомами мягких тканей связано со многими нерешенными задачами. Среди них – поздняя обращаемость (у каждого третьего пациента уже при обращении определяются местнораспространенные опухоли, в том числе с отдаленными метастазами), низкая (3–5%) выявляемость при профилактических осмотрах, отсутствие единых стандартов лечения, неудовлетворительные результаты лечения. Наши больные – молодые люди, социально значимый контингент, и при грамотном подходе к лечению мы можем значительно увеличить их выживаемость, значительно улучшить качество их жизни. Собственно, поэтому в октябре 2009 г. и была создана Восточно-Европейская группа по изучению сарком (EESG – East-European Sarcoma Group), которая объединила ведущих специалистов в области лечения сарком России, Украины, Белоруссии, Молдавии, Азербайджана, Туркменистана, Киргизии, Армении, Грузии, Таджикистана, Казахстана.

На базе крупнейшего онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН создана Восточно-Европейская группа по изучению сарком (EESG). О ее работе с нашим корреспондентом беседует координатор группы Александр Александрович ФЕДЕНКО, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.



Актуальное интервью

Целями создания Восточно-Европейской группы были: организация и проведение мультицентровых клинических и лабораторных исследований, разработка и внедрение перспективных методов лечения больных саркомами костей и мягких тканей, применение инновационных технологий, повышение качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи, разработка единых стандартов лечения, проведение научно-образовательных программ, обучение и подготовка квалифицированных специалистов, обмен опытом, проведение симпозиумов, конференций, конгрессов, создание единого регистра больных саркомами костей и мягких тканей, информационная поддержка пациентов. То есть главная цель этого объединения – сделать все возможное для максимального улучшения качества оказания медицинской помощи больным саркомами в России и странах на постсоветском пространстве. Одним из первых наших шагов стало издание периодического журнала «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи». Позже для более подробного информирования специалистов о современных методах лечения сарком организацией EESG был создан сайт www.eesg.ru.

– Сейчас все больше говорится о необходимости мультидисциплинарного подхода к лечению онкобольных. Ваша область – не исключение?

– Саркома считается сложным в диагностике и лечении заболеванием. Сегодня уже совершенно ясно: необходимо создавать специализированные отделения (центры), с больными должны работать команды, объединяющие хирургов, химиотерапевтов, радиологов, морфологов и т.д. Действительно, только при мультидисциплинарном подходе можно достичь максимальной эффективности. И у нас уже есть серьезные изменения в результатах лечения (в настоящее время ежегодно ле-

чение получают около 1000 пациентов): частота метастазирования варьирует в пределах 20–50%, рецидивов – 10–25%. Показатели 5-летней выживаемости составляют 50–60%.

– Саркомы мягких тканей и саркомы костей встречаются нечасто. Какова их эпидемиология?

– Действительно, саркомы – сравнительно редкая группа опухолей. В России регистрируется около 3550 новых случаев (1% всех злокачественных новообразований) сарком мягких тканей (80% от всех сарком). В детском возрасте частота выше – 6,5%.

По особенностям роста, клиническому течению и прогнозу саркомы мягких тканей относятся к числу агрессивных злокачественных опухолей, при этом их гистогенез настолько разнообразен, что врачи постоянно сталкиваются с очень пестрой клинической картиной, частым рецидивированием, ранним появлением отдаленных гематогенных метастазов и, как правило, неблагоприятным прогнозом.

Сегодня мы наблюдаем несколько десятков различных гистологических подвидов. У них вариабельная чувствительность к многокомпонентному лечению, и это требует кардинально отличающихся лечебных подходов и алгоритмов. Более того, даже саркомы, объединенные в одном гистологическом варианте, но имеющие разную степень злокачественности G1–G3, представляют собой три абсолютно разные по течению, прогнозу и лечебной тактике опухоли. Так что сейчас без гистологического и иммуногистохимического определения типа саркомы с указанием степени злокачественности построение лечебной тактики просто невозможно.

В гистологическом отношении они имеют мезенхимальное и нейроэктодермальное происхождение и растут из мезодермальных тканей конечностей (50%), туловища и забрюшинного пространства (40%),

головы и шеи (10%). Крайне редко эти опухоли возникают в ЖКТ, и небольшой процент из них выделяют в так называемые GIST.

По данным Клиники общей онкологии РОНЦ, частота разных форм сарком мягких тканей такова: ЗФГ – 29,4%, липосаркома – 15%, синовиальная саркома – 10,5%, рабдомиосаркома – 4,8%, лейомиосаркома – 11,6%, ангиосаркома – 2,5%, нейрогенная саркома – 6,7%, редкие и неклассифицированные саркомы – 16%.

Саркомы мягких тканей – очень грозные и опасные заболевания, при неправильном лечении мы теряем около половины пациентов от прогрессирования заболевания. Первичные опухоли костей в структуре онкологических заболеваний составляют до 0,7% всех злокачественных новообразований. По разным данным, наиболее распространены среди них остеосаркома (56%), хондросаркома (10%) и саркома Юинга (34–36%). Пик заболеваемости костными новообразованиями приходится на социально значимый возраст. Чаще всего они встречаются во втором десятилетии жизни, когда их частота равна 3 на 100 тыс. населения; у людей старше 30 лет заболеваемость саркомами костей составляет 0,2 на 100 тыс. населения. Это одни из наиболее агрессивных злокачественных опухолей человека. Адекватным методом их лечения сегодня является комбинированный подход, включающий индукционную (системную, регионарную) полихимиотерапию в сочетании с методами локального контроля опухоли (оперативное вмешательство, лучевая терапия).

К этому надо добавить, что почти все злокачественные опухоли могут метастазировать в кости (рак молочной железы – в 73%, легкого – в 32%, почки – в 24%, прямой кишки – в 13%, опухоли желудка – в 11% случаев). Метастатические опухоли скелета встречаются в 2–4 раза чаще, чем первичные опухоли. И это также наши пациенты.

Онкология

Восточно-Европейская группа по изучению сарком

– Два года существования Восточно-Европейской группы по изучению сарком – срок, конечно же, небольшой, и тем не менее что удалось сделать за этот период?

– Сегодня в России работают уже 7 специализированных центров по диагностике и лечению сарком: 3 центра в Москве (РОИЦ РАМН им. Н.Н. Блохина, городская клиническая больница № 62, МНИОИ им. П.А. Герцена), остальные – в Иркутске, Обнинске, Казани, Барнауле. В их штаты входят патоморфологи, хирурги, химиотерапевты, лучевые терапевты и онкоортопеды, которые занимаются лечением именно больных с саркомами.

Мы стараемся максимально использовать проверенные данные, последние разработки, технологии наших коллег из Европы и Соединенных Штатов. Сегодня уже создана единая система сбора и обработки данных, включающая единый реестр пациентов (саркомы мягких тканей), саркомы костей и опухоли кожи), базу данных по эффективности лечения. Организуются онлайн-консультации и консилиумы; ведется база для проведения клинических исследований. Нашими специалистами созданы обучающие программы по онкоортопедии, химиотерапии сарком, стереотактической лучевой терапии, патоморфологии сарком. За прошедшее время на различных клинических базах EESG проведено обучение более 100 специалистов.

Не могу не упомянуть и мультицентровые клинические исследования. Так, мы представили данные II фазы изучения эффективности интенсивного высокодозного режима ифосфамида в комбинации с доксорубицином в качестве комбинированного лечения больных с операбельными саркомами мягких тканей (EESG-001-HD-AI). Проводится научное исследование, посвященное изучению эффективности трабектедина в качестве второй линии в лечении больных диссеминированными СМТ с наличием специфических трансло-

кций (EESG-002-TRS-YON). Еще один протокол в рамках группы посвящен изучению эффективности изолированной перфузии конечности с использованием мелфалана и TNF у больных местнораспространенными СМТ и меланомой (EESG-003-ILP-TNF-MEL).

Мы проводим также большую образовательную деятельность. На многих научно-практических мероприятиях работают наши сессии, семинары, звучат доклады наших специалистов.

Есть и сложности. Малочисленность данной нозологии, ее редкость серьезно затрудняют проведение полномасштабных клинических исследований.

Актуальны проблемы лекарственного обеспечения. Мы пытаемся добиться для наших пациентов такого же положения, как в западных промышленно развитых странах. Там больные имеют свободный доступ к новейшим зарегистрированным средствам по лечению сарком. Необходимо подобную ситуацию законодательно закрепить и в России. А также включить инновационные подходы в лечении сарком в российские стандарты лечения и запустить региональные программы по оказанию медицинской помощи пациентам с саркомами. Так что проблем, которые стоят перед нашей группой, еще много. И мы намерены их решать.

– Расскажите подробнее о химиотерапии в стандартах лечения сарком.

– Без сомнения, основным методом лечения сарком был и остается хирургический. Но тем не менее за последние 20 лет тактика лечения сарком костей и мягких тканей претерпела значительные изменения. Сегодня наряду с расширенными хирургическими вмешательствами достойное место заняли современные методы лучевой и лекарственной терапии.

В последние годы происходят значительные изменения в химиотерапии сарком мягких тканей: появляются новые и эффективные препа-

раты, меняются подходы к выбору лекарственных комбинаций в зависимости от строения сарком, пересматриваются дозировки, приобретает клинические перспективы таргетная терапия. Все чаще химиотерапию назначают для уменьшения массы опухоли, для предупреждения развития метастазов или при их наличии.

Первым препаратом, активным при саркомах мягких тканей, в 1970-е годы был доксорубин. Алкилирующий препарат ифосфамид стал вторым эффективным средством при саркомах мягких тканей, вызывая 7–41% объективных эффектов у больных, предварительно получавших доксорубин. Стандартом лечения для ряда сарком стала комбинация этих лекарственных средств. Но для ряда подтипов применяются другие препараты. Здесь уместно напомнить, что новые направления лекарственной терапии разрабатываются в четкой зависимости от морфологического типа и степени злокачественной дифференцировки опухоли.

Ряд исследований и клинический опыт показывают, что при ангиосаркомах эффективны таксаны (паклитаксел, доцетаксел); при гемангиоэпителиомах – темозоламид и бевацизумаб, при лейомиосаркомах – доцетаксел и гемцитабин. Синовиальная саркома наиболее чувствительна к ифосфамидсодержащим режимам, а миксоидная липосаркома – к антрациклинсодержащим схемам. При рабдомиосаркомах основными считаются режимы, содержащие винкристин. При эндометриальной стромальной саркоме может помочь гормонотерапия ингибиторами ароматазы и прогестинами. Эффективны такие лекарственные средства, как цисплатин, карбоплатин, эпидоксорубин, липосомальный доксорубин и комбинированные с ними режимы.

Многообещающие результаты, например, при липосаркомах и лейомиосаркомах, показал новый противоопухолевый препарат трабектедин (Йонделис), получивший



Актуальное интервью

одобрение Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМЕА) в качестве варианта терапии пациентов распространенными, ранее лечеными саркомами мягких тканей. Уже сейчас он зарегистрирован в России, и мы его используем в полной мере.

Возможно, новые знания о молекулярных механизмах патогенеза откроют и новые стратегии терапии иных типов сарком, нечувствительных к традиционным на сегодняшний день препаратам, как это, например, произошло с использованием Гливека и Сутента в лечении распространенных гастроинтестинальных опухолей (ГИСТ). Есть данные об эффективности иматиниба (Гливека) у больных с дерматофибромой протуберанес и десмоидными опухолями. Появились сообщения об активности сорафениба (Нексавар) при ангиосаркомах и некоторых подтипах лейомиосарком. Таргетные препараты при саркомах мягких тканей сегодня активно изучаются. Обнадеживающие результаты получены при использовании бевацизумаба, сорафениба, пазопаниба, мазатиниба. В настоящее время они проходят клинические испытания.

– **Есть еще одно направление деятельности вашей группы – онкоортопедия.**

– Онкологическая ортопедия – мультидисциплинарная наука,

появившаяся в конце прошлого века и объединившая новейшие достижения онкологии. Успехи этой дисциплины тесно связаны с достижениями школы академика Н.Н. Трапезникова. Химиотерапия, радиотерапия, ортопедия, травматология, общая хирургия, микро- и сосудистая хирургия, реконструктивная хирургия, нейрохирургия, патоморфология, лучевая диагностика – все это онкологическая ортопедия. Понятно, что специалисты, работающие в этой области, должны владеть самыми широкими знаниями и навыками в различных разделах фундаментальной и прикладной науки.

Органосохраняющие операции удается выполнить у 85% больных, в остальных 15% проводятся ампутации и экзартикуляции. Качество жизни данной группы пациентов удается улучшить в 91% случаев благодаря комплексной работе всей команды онкологов, в том числе и специализированных онкоортопедов. И именно это позволяет получить хорошие результаты всего лечения и реально улучшить качество жизни больных.

– **А каковы ближайшие прогнозы в вашей области?**

– Уже сегодня в диагностике и лечении одного из самых редких заболеваний – сарком – произошел реальный сдвиг в подходах к диагностике и лечению. Успехи по-



следних лет, связанные с развитием молекулярной биологии, появление новых препаратов, внедрение таргетной терапии, улучшение организации медицинской помощи и развитие мультидисциплинарных подходов значительно повышают эффективность лечения больных саркомами. Все это позволяет смотреть в будущее с большим оптимизмом. ☺

Беседовала Наталья Токарева

Анонсы

Конгресс ASCO 2011

3–7 июня 2011 г. в Чикаго (США) состоится ежегодный конгресс Американского общества клинической онкологии (ASCO), на котором представляются самые важные события в онкологии по итогам года, в том числе результаты крупных клинических исследований. В этом году планируется большое количество сообщений по лечению метастатического рака почки.

Источник: <http://chicago2011.asco.org>

Российская школа колоректальной хирургии

23–24 июня 2011 г. в Москве состоится Пятая международная конференция «Российская школа колоректальной хирургии». В рамках конференции будут обсуждаться различные вопросы мультидисциплинарного подхода в лечении рака прямой кишки.

Источник: <http://www.rsls.ru>

Оральные контрацептивы предупреждают развитие рака

При поддержке компании «Байер» в Москве 22 марта состоялся пресс-завтрак, посвященный вопросам репродуктивного здоровья женщин и его защиты с помощью контрацептивных препаратов.



Профессор Н.И. Тапильская

Как заявила главный спикер мероприятия, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии и кафедры онкологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии Наталья Игоревна ТАПИЛЬСКАЯ, в настоящий момент уровень знаний российского общества о гормональном методе предотвращения нежелательной беременности явно недостаточен. До сих пор широко распространены самые разнообразные, чаще всего абсурдные и опасные, мифы о контрацепции. А по уровню использования гормональных таблеток Россия стоит в одном ряду с Нигерией.

По мнению специалистов, чтобы эффективно бороться с такого рода заблуждениями, необходима систематическая образовательная работа со стороны государства и частных компаний. «На сегодняшний день польза от применения комбинированных оральных контрацептивов

несомненна и подтверждена многочисленными клиническими исследованиями и годами практического использования. За более чем 39 лет наблюдения установлено, что у долговременных пользователей контрацептивных таблеток гораздо ниже показатель смертности по сравнению с их сверстницами, никогда не получавшими эту терапию, – сообщила профессор Тапильская. – Статистически значимо ниже показатель смертности в результате рака эндометрия и яичников, а также рака толстого кишечника и прямой кишки».

«К сожалению, население настроено считать, что гормональная таблетка – это плохо. А между тем это профилактика такого распространенного заболевания, как рак яичника. Привожу следующие цифры: в Европе было предотвращено 200 тысяч новых случаев рака яичника, 120 тысяч человек избежали смерти от этого заболевания благодаря тому, что контрацепцией пользуются более 80% европейских женщин», – отметила Наталья Игоревна.

Исследования показали, что 5 лет приема оральных контрацептивов снижают риск развития рака яичника на 60%, а если женщина 10 лет непрерывно принимает контрацептивы, то риск снижается на 80%. Этот эффект сохраняется на ближайшие 20–30 лет. Использование комбинированных гормональных контрацептивов снижает риск развития рака эндометрия на 50%. У женщин, когда-либо применявших оральные контрацептивы, отмечается примерно 20-процентное снижение риска развития колоректального рака по сравнению с теми женщинами, кото-

рые их никогда не принимали. Исследования показали прогрессивное уменьшение фиброзно-кистозных изменений молочных желез – приблизительно на 40% – после 2 лет приема оральных контрацептивов. У женщин, принимавших контрацептивные таблетки, вероятность доброкачественных новообразований молочной железы на 75% ниже.

Все это служит неопровержимым доказательством того, что оральные контрацептивы оказывают существенное профилактическое влияние на репродуктивное здоровье женщины.

По мнению Н.И. Тапильской, широкое использование оральной контрацепции будет способствовать решению провозглашенной Президентом РФ Д.А. Медведевым задачи по повышению качества жизни российских граждан. Как отметила профессор Тапильская, качество жизни с медицинской точки зрения подразумевает не только своевременное выявление и лечение заболеваний, но и их успешную профилактику: «Мы в новом тысячелетии с уверенностью можем насаждать идею, что применение гормональных контрацептивов будет способствовать улучшению индивидуального здоровья и, как следствие, качества жизни. А с точки зрения здравоохранения – позволит снизить стоимость охраны здоровья».

В заключение Н.И. Тапильская напомнила, что решение о назначении гормональных контрацептивов должно приниматься врачом и быть основано на оценке индивидуального баланса пользы/риска с учетом противопоказаний и предостережений, указанных в инструкции по применению препарата. ☺

«Женский конгресс» обсудил проблемы лечения рака молочной железы

Каждый день в России 47 детей остаются без своих матерей, жизнь которых уносит рак молочной железы. В середине апреля общероссийская общественная организация «Женский конгресс» провела пресс-конференцию по проблемам лечения рака молочной железы в России.

В мероприятии приняли участие председатель «Женского конгресса» Т.В. Черторицкая; председатель Общественного совета по защите прав пациентов при Управлении Росздравнадзора по Москве и Московской области Д.А. Борисов; профессор кафедры онкологии Санкт-Петербургской медицинской академии постдипломного образования Р.В. Орлова; профессор, заведующая кафедрой организации лекарственного обеспечения с курсом фармакоэкономики Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова Р.И. Ягудина; профессор отделения медицинской онкологии Госпиталя Тенон (Париж, Франция) Жозеф Глигоров.

В ходе пресс-конференции медицинские эксперты подняли крайне важную проблему лечения пациенток с диагнозом «рак молочной железы» в России. Согласно статистике, это самая распространенная форма рака среди женщин (более 20% всех видов онкологических заболеваний среди женщин). Ежегодно в России свыше 52 тыс. женщин заболевают раком молочной железы, более 22 тыс. женщин погибают от него.

«Онкология молочной железы считается одной из наиболее поддающихся лечению, – комментирует Рашида Орлова. – Однако пятилетняя выживаемость женщин с данным диагнозом в нашей стране почти в 2 раза ниже, чем в развитых странах: она составляет всего 57%, в то время как в Европе – 80%, в США – 90%. Одна из причин такой ужасающей российской статистики в том, что, помимо поздней диагностики, основная масса больных не полу-

чают лечения по международным стандартам ввиду недостаточного финансирования. В России доступность современных высокоэффективных препаратов крайне низка, врачи вынуждены использовать старые дешевые схемы, которые, к сожалению, не гарантируют наилучший результат лечения рака молочной железы».

В сравнении, частота выявления рака молочной железы во Франции за последние 20 лет удвоилась, но при этом смертность не увеличилась и осталась на прежнем уровне. «Это означает, что мы наконец достигли значительного прогресса в лечении рака молочной железы, используя современные международные стандарты лечения и финансовую поддержку со стороны государства», – добавляет Жозеф Глигоров.

Мировой опыт показывает, что использование международных стандартов лечения с применением высокоэффективных химиотерапевтических препаратов позволяет полностью излечить пациентов от рака молочной железы при ранних стадиях обращения к врачу и значительно улучшить прогноз заболевания на поздних стадиях. Сегодня бюджетное финансирование, выделяемое на лечение пациенток с диагнозом «рак молочной железы», осуществляется неадекватно. К примеру, затраты на лечение одной женщины с раком молочной железы в 30 раз меньше, чем расходы на лечение одного пациента в рамках действующей федеральной программы лекарственного обеспечения высокозатратных заболеваний «7 нозологий». «Внимание государства к проблеме лечения рака молочной железы



в России крайне важно еще и потому, что с учетом структуры населения и множества социальных аспектов, исходящих из статистики разводов и неполных семей, где женщины, как правило, являются основными кормилицами детей и стариков, любые промедления в решении проблемы сохранения здоровья и жизни работающих женщин усугубляют социальную и демографическую ситуацию России, – говорит Татьяна Черторицкая. – Каждый день в России 47 детей остаются без матерей, жизнь которых уносит рак молочной железы! Наше право на здоровье должно стоять в числе приоритетных задач государства и общества».

Источник:
www.woman-congress.ru



Результаты исследования II фазы по применению висмодегиба у пациентов с распространенной базальноклеточной карциномой

Компания «Рош» объявила, что в ходе клинического исследования II фазы по изучению ингибитора сигнального пути хеджхог висмодегиба (RG3616/GDC-0449) были продемонстрированы положительные результаты терапии пациентов с распространенной базальноклеточной карциномой (БКК).

Исследование достигло своей основной цели (объективный ответ на терапию), показав, что висмодегиб уменьшает размер опухоли у заданного ранее относительно количества больных, включенных в исследование. Предварительный анализ профиля безопасности препарата подтвердил, что наиболее распространенные неблагоприятные явления соответствовали ранее полученным данным. Подробная оценка безопасности продолжается.

«Полученные результаты важны, поскольку в настоящее время отсутствуют стандартные методы лечения этой распространенной формы рака кожи, способной привести к существенному косметическому изъяну, а также потенциально угрожать жизни пациента, – сказал доктор Хал Баррон (Hal Barron), руководитель международного направления по разработке лекарственных препаратов и главный медицинский советник компании Рош. – Мы с нетерпением ждем возможности представить более подробные результаты исследования и обсудить их с представителями органов управ-

ления здравоохранением во всем мире».

Сигнальный путь хеджхог (hedgehog) играет важную роль в регулировании нормального роста и развития организма на ранних этапах, после чего становится менее активен у взрослых. Однако мутации, активирующие заново сигнальный путь хеджхог, определяются при различных видах рака. Аномальная передача сигнала по этому пути играет роль в большинстве случаев развития БКК.

В октябре 2010 г. компания «Рош» инициировала еще одно исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности терапии висмодегибом пациентов с операбельными формами БКК.

Напомним, что ERIVANCE BCC – это международное несравнимое многоцентровое когортное (с двумя группами) открытое исследование II фазы, в которое было включено 104 пациента с распространенной БКК, в том числе местнораспространенной и/или метастатической формой, определяемой как заболевание, при котором поражения кожи у пациента таковы, что хи-

рургическое вмешательство не показано или может привести к существенному косметическому изъяну. Пациенты принимали висмодегиб в дозе 150 мг ежедневно до прогрессирования заболевания. Основной целью исследования являлась оценка объективного ответа на терапию (уменьшение размеров опухоли) независимыми экспертами. Дополнительные цели исследования включали в себя оценку частоты объективного ответа на терапию самими исследователями, длительности ответа, выживаемости без прогрессирования заболевания, общей выживаемости и профиля безопасности. Предварительный анализ безопасности показал, что к наиболее распространенным нежелательным явлениям относились мышечные спазмы, потеря волос, расстройство вкуса, потеря веса, утомляемость, тошнота, снижение аппетита и диарея. Наблюдались в том числе и серьезные нежелательные явления, включая летальные исходы, которые, по-видимому, не связаны с применением висмодегиба. В настоящее время проводится оценка данных случаев. ☺

Справка

Базальноклеточная карцинома является наиболее распространенным видом рака кожи в Европе, Австралии и США. Заболеваемость составляет около 2 млн случаев в мире ежегодно. БКК излечима, когда опухоль ограничена небольшим участком кожи. Однако если заболевание не лечить или при отсутствии ответа на терапию у небольшого количества пациентов возможно распространение опухоли в более глубокие слои кожи, кости или другие ткани. Менее чем у 1% больных БКК опухоль может распространиться на другие части тела и тем самым представлять трудности для терапии и принимать жизнеугрожающий характер.



Исследования новых методов геномной диагностики рака

Международное объединение OncoTrack (более 60 ученых) под руководством Bayer HealthCare Pharmaceuticals и Института молекулярной генетики имени Макса Планка приступило к реализации одного из крупнейших в Европе исследовательских академико-отраслевых проектов, направленного на разработку и оценку новаторских подходов к выявлению новых маркеров рака толстой кишки.

Уникальный пятилетний проект «Методы систематического поиска биомаркеров онкологических заболеваний следующего поколения» объединил лучших ученых академических институтов Европы, работающих в самых разных областях знаний, и привлек партнеров в лице фармацевтических компаний.

В последние десятилетия были сделаны значительные успехи в разработке лечебных препаратов, позволяющих контролировать различные виды рака толстой кишки. Однако гетерогенность, присутствующая многим видам рака, означает, что даже инновационное лечение методами целенаправленной терапии молекулярного действия будет эффективно не для всех пациентов. Проблема точной постановки диагноза – определение вида опухоли и стадии развития заболевания – осложняется также необходимостью прогнозировать эффективность терапии. Так, использование опухолеспецифических маркеров признано ключевым фактором успеха для повышения точности постановки диагноза и отслеживания реакции пациентов на назначенное лечение. В этой связи более чувствительный, легко воспроизводимый и систематический подход к обнаружению и количественной оценке молекулярных маркеров, отражающих состояние опухолевых новообразований, и их последующая трансляция в клинически обоснованные методы диагностики являются абсолютно необходимыми для широкого применения современной целенаправленной терапии молекулярного действия. Основная цель OncoTrack заключается в разработке новых методов систематического поиска био-

маркеров онкологических заболеваний следующего поколения. Подробное описание высококачественных опухолевых тканей на молекулярном уровне станет настоящим кладом информации в поддержку нашего фундаментального понимания рака и влияния гетерогенности на восприимчивость к лечению рака толстой кишки. В ходе проекта планируется получить геномные и эпигенетические данные на базе клинически описанных опухолей и их метастазов, а также сравнить полученные данные с гаметическим набором хромосом пациентов. Эти данные будут дополнены подробным молекулярным описанием опухоли. Одновременно ученые создадут и опишут новейшую серию моделей ксенотранспланта опухоли и клеточных линий, забранных из тех же наборов опухолей, что поможет вести исследования в области биологии опухолей и ранних этапов квалификации биомаркеров.

Данные, полученные на всех этапах проекта, позволят OncoTrack обратиться к решению фундаментальных вопросов, касающихся отношений между генотипом и фенотипом опухоли, что в свою очередь станет отправной точкой для открытия и отбора кандидатов, подходящих в качестве биомаркеров рака прямой кишки.

Руководитель отдела корпоративных коммуникаций Bayer HealthCare в России Антон Пушкарев отметил: «OncoTrack – это яркий пример того, как частно-государственные партнерства открывают новые горизонты в области сотрудничества академических и отраслевых организаций и компаний. Компания Bayer собрала команду клинических вра-

чей, ученых, занимающихся молекулярными и биологическими исследованиями с применением последних компьютерных технологий, а также экспертов смежных отраслей, и создала общеевропейскую сеть, обладающую огромным потенциалом и выходящую далеко за пределы привычных закрытых академико-отраслевых партнерств».

Финансирование проекта осуществляется в рамках Инициативы в области инновационной медицины (IMI), нового уникального частно-государственного партнерства фармацевтических предприятий и Европейского союза.

Профессор Ганс Лирах, глава руководящего совета Института молекулярной генетики имени Макса Планка, заметил: «Широкая поддержка европейских фармакологических компаний в сочетании с опытом и знаниями, накопленными нашим институтом и партнерами, позволит выстроить систему, с помощью которой мы сможем плодотворно работать над этим непростым проектом. Кроме того, члены объединения OncoTrack будут иметь доступ к научным и коммерческим исследовательским центрам. Это позволит нам заранее определить пути работы над открытиями для академических исследовательских институтов. Я с надеждой смотрю на это сотрудничество и чувствую, что данная инициатива усилит европейские академические исследования и даст нашим отраслевым партнерам новые инструменты для работы по клиническим программам. И что особенно важно, результатом наших исследований станет ощутимая помощь в лечении и контроле течения заболеваний».

Онкология

Рак молочной железы и дигоксин

По данным исследования, включившего более 2 миллионов датских женщин, повышенный риск развития рака молочной железы имеют пациентки, принимающие дигоксин.

Оказывается, практически у 2% женщин, принимавших дигоксин в течение исследования, развился рак молочной железы.

Как известно, инотропный агент дигоксин по своей химической структуре похож на эстроген и вызывает эстрогеноподобные эффекты. Исследователи решили проверить гипотезу влияния лечения дигоксином на повышение риска развития рака у пожилых женщин.

Исследование, которым руководил доктор Robert Biggar (Statens Serum Institut in Copenhagen, Denmark), длилось 12 лет. Согласно полученным сведениям, около 100 тыс. женщин в возрасте 20 лет и старше в течение этого времени (в разные периоды) принимали дигоксин.

Риск развития РМЖ был самым высоким у женщин, находившихся на первом году терапии этим средством. Затем он начал снижаться, но после 3 лет лечения вновь повышался. Однако, по мнению самих авторов, исследование не может достоверно показывать, приводит ли дигоксин к развитию рака молочной железы у женщин. ☺

Источник:
abbottgrowth.ru

Электромагнитное лечение рака мозга

Рак мозга – один из трудно поддающихся лечению видов рака. Израильские ученые из компании NovoCure (г. Хайфа) после длительных исследований нашли способ, позволяющий останавливать рост опухоли.

Данная методика лечения, как показали клинические испытания, целенаправленно воздействует на опухоль, позволяя избежать значительной части побочных эффектов. Она заключается в воздействии на опухоль слабыми электромагнитными полями, направляемыми с помощью электродов.

Методика израильских ученых прошла все необходимые испытания и получила одобрение FDA. До этого в течение более чем тридцати лет для лечения рака головного мозга FDA рекомендовала только препарат эвастин.

Сегодня данное лечение уже разрешено проводить пациентам с агрессивной формой глиобластомы (наиболее распространенной формы опухоли мозга), уже прошедших традиционные курсы лечения. ☺

Источник: med.israelinfo.ru

Новое лекарство от данио-рерио

Исследователи выявили у популярных среди аквариумистов рыбок данио-рерио энзим SETDB1, который способствует росту меланомы и определяется в 70% случаев данного заболевания.

Соавтор изыскания Ярив Дж. Хоуврас из отделения хирургии, медицины, клеточной биологии и биологии развития медицинского колледжа Вейла Корнелла комментирует: «Мы специально создали вектор (молекулу нуклеиновой кислоты, используемую для передачи генетического материала другой клетке) на основе транспозонов – последовательностей ДНК, способных перемещаться внутри генома в результате транспозиции, – для «доставки» человеческих генов специально выведенной популяции рыбок данио-рерио, носящих мутировавший ген BRAF».

В работе было исследовано более 3000 рыбок. Ученые выяснили, что один из обнаруженных у них генов, кодирующий фермент гистоновой метилтрансферазы (SETDB1), способствовал образованию меланомы. Рыбы с повышенным уровнем этого энзима имели набор регулируемых генов. Такой же набор присутствует и в опухолях человека с высоким уровнем SETDB1. Исследователи считают, что этот энзим является удачной мишенью для лекарств нового поколения. ☺

Источник: Meddaily.ru





Не пей вина, Гертруда...

Исследование, которое было проведено в Европе, показало, что 1 из 10 случаев рака у мужчин и 1 из 33 случаев рака у женщин возникают из-за чрезмерного употребления алкоголя.

Исследователи из Cancer Epidemiology Unit в Oxford University уверены, что значительная часть случаев заболевания раком связана с превышением рекомендованной дозы употребления алкоголя.

«Наше исследование подтверждает существующие доказательства того, что алкоголь вызывает рак и что риск повышается даже при употреблении умеренного количества алкоголя», – комментирует доктор Наоми Ален из группы эпидемиологии рака Оксфордского университета.

Исследование проводилось во Франции, Италии, Испании, Греции и Дании. Эксперты изучали влияние различных доз алкоголя на риск заболевания раком. По их мнению, алкоголь вызывает в организме процессы, которые приводят к повреждениям в ДНК, увеличивая вероятность развития онкологических заболеваний. Прежде всего повышается риск развития рака ротовой полости, горла, кишечника, печени и молочной железы.

Согласно докладу, опубликованному учеными, в общей сложности в год возникает примерно 13 000 случаев рака, связанных со злоупотреблением алкоголем, из них 9000 заболеваний у мужчин и 4000 у женщин. ☺

Источник: MIGnews.com



А нужно ли лечение?

Как показало исследование, нередко врачи перестраховываются, назначая больным ранней стадией рака щитовидной железы (РЩЖ) лечение радиоактивным йодом, что не только не повышает их шансы на выживание, но и подвергает опасности вторичного рака.

Как отмечает один из авторов исследования доктор Ian Ganly из Мемориального центра Слоуна-Кеттеринга по борьбе с раком (Нью-Йорк), в рекомендациях Американской ассоциации по заболеваниям щитовидной железы указано, что радиоактивный йод внутрь следует назначать выборочно – лишь больным с умеренным и высоким риском. У них такое лечение оправдано, так как действительно уменьшает вероятность рецидива после операции по удалению опухоли щитовидной железы.

А вот данных о том, что радиоактивный йод помогает больным с низким риском рецидива, нет. Надо отметить, что благодаря развитию методов ранней диагностики в последнее время в США выявляется все больше и больше больных с ранней стадией РЩЖ. По мнению американских специалистов, этой категории больных достаточно хирургического удаления части или всего пораженного органа.

Исследование, проведенное американскими учеными, строилось на анализе национальной базы данных по РЩЖ, содержащей около 37 тыс. случаев (с 1973 по 2007

г.) этого вида злокачественной опухоли. Из них лечение радиоактивным йодом получали почти 15 тыс. больных, тогда как вторичный рак имел место лишь у 3 тыс. при наблюдении в течение 11 лет.

Как отметили исследователи, популярность этого метода росла со временем. Еще несколько лет назад радиоактивный йод применяли в лечении только 3% больных с ранней стадией РЩЖ, а в последние годы их доля составила 38%. Как оказалось, в начальном периоде исследования лечение радиоактивным йодом не стало причиной ни одного случая вторичного рака у больных РЩЖ, но в конце наблюдения таких случаев отмечалось уже около 14 на 10 тыс. больных в год. Самым распространенным видом вторичного рака был рак слюнных желез, в которых накапливается йод.

Доктор Ganly уверен, что причиной назначения радиоактивного йода без необходимости является незнание или непонимание врачами процессов, лежащих в основе этого лечения, и возможных осложнений. ☺

Источник: abbottgrowth.ru



Таксаны в терапии рака предстательной железы

Д.м.н., проф. Э.К. ВОЗНЫЙ, А.Ю. ПОПОВ, М.М. ГАЛКИН

Поиск эффективных лекарственных средств для преодоления гормонорезистентности рака простаты продолжается на протяжении почти 30 лет. В статье приведены сравнительные данные проспективного рандомизированного исследования по применению доцетаксела, эстрамустина и преднизолона. Описывается отечественный опыт применения Таксотера в терапии метастатического гормонорефрактерного РПЖ. Рассказывается о многоцентровом рандомизированном открытом международном исследовании нового препарата кабазитаксела, которое проводилось в 146 клиниках 26 стран, включая США и Россию.

На основании данных, полученных в первом российском кооперированном исследовании по применению химиотерапии метастатического гормонорезистентного РПЖ в повседневной практике, была подтверждена эффективность использования Таксотера в первой линии лечения. Решение для практики основано главным образом на результатах многоцентрового рандомизированного открытого международного исследования TROPIC [11], которое проводилось в 146 клиниках 26 стран, включая США и Россию.

В настоящее время существуют две линии химиотерапии гормонорезистентного РПЖ – доцетаксел и кабазитаксел, достоверно увеличивающие продолжительность жизни больных.

По данным статистики, во всех странах мира наблюдается рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ). Скрининг РПЖ основан на определении простатспецифического антигена (ПСА) у мужчин старше 45 лет. ПСА не только способствует выявлению

раннего и даже латентного рака простаты, но также является фактором контроля качества лечения и мониторинга данного контингента больных.

В США в 2010 г. было зарегистрировано 217 730 вновь выявленных случаев РПЖ, что составило 25% всех злокачественных новообразований, из них у 80% больных была выявлена локализованная стадия, у 12% – местнораспространенная и только у 4% – отдаленные метастазы. Общее количество больных ранними стадиями достигло 92%. Такие результаты получены благодаря хорошо организованному скринингу и информированию населения, благодаря чему пятилетняя выживаемость среди двух первых групп больных составила 100%. Умерли 32 050 больных РПЖ [1].

В странах ЕС заболеваемость РПЖ составляет, по стандартизованным показателям, 78,9, а смертность – 30,6 на 100 тыс. мужчин в год. Несмотря на то, что показатели заболеваемости и выживаемости в странах, входящих в Европейский союз, отличаются друг от друга, по-

казатели смертности одинаковы, что может свидетельствовать о разной степени внедрения в практику скрининга и о современной стандартизации лечения [2].

В России, по данным за 2008 г., зарегистрированы 29 129 вновь выявленных больных РПЖ. При этом I и II стадия зарегистрированы у 44% больных, III стадия – у 35,4%, IV – у 15%. Смертность на первом году заболевания составила 15%, а общая смертность – 9452 среди всех больных [3].

Согласно статистике, заболеваемость в Москве составила 3570 впервые выявленных случаев, смертность на первом году – 7,2%, а общая смертность среди всех больных достигла 1304. Распределение по стадиям было следующим: I–II стадия – 62,9%, III – 24%, IV – 13% [3]. Таким образом, можно предполагать, что при широком внедрении в практику скрининга мы сможем достичь американских показателей. Поиск оптимального метода лечения РПЖ продолжается. Существуют методы локального (хирургия, различные виды лучевой терапии) и системного (гормонотерапия и химиотерапия) воздействия. **Каждый случай заболевания требует обсуждения на консилиуме с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта.** В зависимости от распространенности процесса (локализованный, местнораспространенный или диссеминированный) и соответствующей степени риска разрабатывается план лечения.

В нашей статье мы рассматриваем вопросы химиотерапии гормонорезистентного рака предстательной железы.

Группа больных гормонорезистентным РПЖ включает как пациентов с опухолями, изначально рефрактерными к антиандрогенам, так и



Таблица 1. Анализ результатов двухгодичного мониторинга применения доцетаксела и митоксантрона

	Доцетаксел 1 раз в 3 недели	Доцетаксел еженедельно	Митоксан- трон	p (между доцетакселом 1 раз в 3 недели и митоксантроном)
Медиана выживаемости, мес.	18,9	17,4	16,5	0,009
Снижение уровня ПСА на 50% и более, %	45	48*	32	0,001
Уменьшение болевого синдрома, %	35	31	22	0,01
Улучшение качества жизни, %	22	23*	13	0,009
Снижение уровня ПСА на 50% и более, %	45	48*	32	0,001
Уменьшение болевого синдрома, %	35	31	22	0,01
Улучшение качества жизни, %	22	23*	13	0,009

* Разница достоверна.

пациентов с опухолями, ставшими гормонорезистентными в процессе терапии.

Выбор терапии основывается на наличии или отсутствии метастазов (в том числе висцеральных) и клинических симптомов болезни. При отсутствии метастазов больным может быть предложено наблюдение, участие в клинических исследованиях, гормонотерапия. Другой группе больных – с симптомами прогрессирования и бессимптомным диссеминированным процессом – показана химиотерапия. Во всех странах для лечения гормонорезистентного РПЖ рекомендуется химиотерапия доцетакселом или митоксантроном.

В истории химиотерапии РПЖ попытки использования цитостатиков предпринимались многократно. Представленный в 1985 г. анализ 17 рандомизированных исследований по применению различных цитостатиков показал, что ответ опухоли на терапию среди 1500 больных наблюдался в 4,5% случаев [4, 5]. Результаты исследования, опубликованные в 1993 г., показали, что эффективность противоопухолевых лекарств составляет 8,7% [5]. Таким образом, поиск лекарства для преодоления гормонорезистентности рака простаты продолжается на протяжении почти 30 лет.

Митоксантрон в комбинации с преднизолоном был рекомендован для терапии гормонорезистентного РПЖ до того момента, как была доказана эффективность доцетаксела. При этом указывалось, что ми-

токсантрон незначительно снижает болевой синдром у пациентов с метастазами в кости и снижает уровень ПСА на 50% от исходного, но не увеличивает продолжительность жизни.

В 2004 г. были опубликованы первые результаты клинического исследования III фазы (ТАХ327), которое включало 1006 больных с метастатическим гормонорезистентным раком простаты (набор больных проводился в марте 2000 г. – июле 2002 г.). Сравнились результаты применения митоксантрона и доцетаксела [6]. В исследовании сравнивались три методики лечения гормонорезистентного РПЖ. Пациенты были рандомизированы на три группы:

- I группа: митоксантрон 12 мг/м² 1 раз в 3 недели;
- II группа: доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 недели;
- III группа: доцетаксел 30 мг/м² еженедельно, каждые пять из шести недель.

Общим для всех пациентов был прием преднизолона по 5 мг 2 раза в сутки.

На основании полученных результатов клинического исследования (табл. 1) по применению доцетаксела и митоксантрона авторы сделали следующие выводы:

- доцетаксел уменьшает болевой синдром у одной трети больных, что ведет к улучшению качества жизни;
- лечение доцетакселом с преднизолоном достоверно увеличивает продолжительность жизни

мужчин, страдающих гормонорезистентным РПЖ, по сравнению с митоксантроном в сочетании с преднизолоном;

- доцетаксел достоверно снижает уровень ПСА на 50% и более.

Удалось также установить, что применение схемы «доцетаксел + преднизолон» не только улучшает качество жизни больных мужчин, но и уменьшает болевой синдром, снижает уровень ПСА и достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Опубликованный в 2008 г. анализ обновленных результатов ТАХ327 [7] подтвердил преимущество доцетаксела в сравнении с митоксантроном. Медиана продолжительности жизни составила:

- 19,2 месяца в группе пациентов, принимавших доцетаксел каждые три недели;
- 17,8 месяца в группе принимавших доцетаксел еженедельно;
- 16,3 месяца в группе принимавших митоксантрон.

Число мужчин, проживших 1–3 года, в группах лечения доцетакселом 1 раз в 3 недели и еженедельно составило 18,6% и 16,6% соответственно, в то время как в группе больных, принимавших митоксантрон, – только 13,5%. Аналогичные тенденции выживаемости наблюдались у молодых и пожилых людей, а также у тех, кто имел ПСА больше или меньше среднего значения 115 нг/мл.

Преимущества терапии доцетакселом сохраняются на протяжении ряда лет, что имеет существенное значение для практики.

Таблица 2. Исследования применения схем «эстрамустин + доцетаксел» и «митоксантрон + преднизолон»

	Эстрамустин + доцетаксел	Митоксантрон + преднизолон	p**
Общая выживаемость*	17,5	15,6	0,02
Медиана времени до прогрессирования*	6,3	3,2	0,001
Снижение ПСА на 50% и более, %	50	27	0,001
Частичный эффект	17	11	0,30

* Период исследования – месяц.

** Фебрильная нейтропения 3-й и 4-й степени (p = 0,01); тошнота и рвота (p < 0,001), сердечно-сосудистые осложнения (p = 0,001).

Таблица 3. Результаты рандомизированного исследования применения схем «доцетаксел + преднизолон» и «доцетаксел + эстрамустин + преднизолон»*

	Доцетаксел + преднизолон	Доцетаксел + эстрамустин + преднизолон	p
Медиана до прогрессии ПСА	7,3	6,9	Не достоверно
Медиана общей выживаемости	21	19,3	Не достоверно
ПСА ≥ 50%, %	25	41	0,05

* Период исследования – месяц.

В 2004 г. были опубликованы результаты исследования SWOG 9916 [8]. После рандомизации на две группы мужчинам с андроген-независимым раком простаты было проведено лечение:

- I группа: прием эстрамустина 280 мг 3 раза в день с первого по пятый день, доцетаксел 60 мг/м² на второй день, цикл – каждый 21 день;
- II группа: прием митоксантрона 12 мг/м² 1 раз в день, преднизолона 5 мг 2 раза в сутки.

Результаты исследования представлены в таблице 2. Такие нежелательные явления, как фебрильная нейтропения 3-й и 4-й степени (p = 0,01), тошнота и рвота (p < 0,001), сердечно-сосудистые осложнения (p = 0,001), чаще наблюдались среди пациентов, получавших доцетаксел и эстрамустин, однако медиана выживаемости была достоверно больше на 1,9 мес. по сравнению с митоксантроном и преднизолоном. Возможно, применение другого режима доцетаксела с эстрамустином приведет к желаемому результату при меньшей токсичности терапии. При анализе этих публикаций возникает вопрос: имеет ли смысл до-

бавление эстрамустина к комбинации «доцетаксел + преднизолон»? Позволит ли изменение режима доцетаксела уменьшить число побочных реакций без снижения эффективности терапии?

Ответом на этот вопрос являются результаты проспективного рандомизированного исследования сравнения комбинации доцетаксела, эстрамустина и преднизолона с комбинацией доцетаксела и преднизолона, опубликованные в 2008 г. [9]. Сто пятьдесят пациентов были рандомизированы на 2 группы:

- I группа – прием доцетаксела 35 мг/м² во второй и девятый дни каждые 3 недели;
 - II группа – прием доцетаксела 35 мг/м² во второй и девятый дни в сочетании с эстрамустином 280 мг внутрь 3 раза в сутки в дни с первого по пятый и с восьмого по двенадцатый каждые 3 недели.
- Все пациенты получали преднизолон 10 мг в сутки.

Главной целью исследования было определение влияния препаратов на уровень ПСА – снижение на 50% и более от исходного уровня. Результаты представлены в таблице 3. В полученных данных статистиче-

ские различия наблюдались только в уровне ПСА. Серьезные нежелательные явления чаще регистрировались в группе больных, принимавших эстрамустин. Авторы сделали вывод, что добавление эстрамустина к доцетакселу при еженедельном введении не имеет значимых преимуществ по сравнению со схемой «доцетаксел + преднизолон». В нашей стране также имеется опыт применения доцетаксела (Таксотер) в терапии метастатического гормонорефрактерного РПЖ (исследование TANDEM) [10]. В исследование было включено 146 пациентов с морфологически подтвержденным метастатическим РПЖ (аденокарцинома), у которых отмечалось:

- повышение уровня ПСА суммарно более чем на 50%, зафиксированное в 2 из 3 последовательных измерениях с интервалом между измерениями менее 2 недель;
- возрастание уровня ПСА, несмотря на выполнение вторичных гормональных манипуляций;
- прекращение терапии антиандрогенами как минимум за 4 недели до начала исследования;
- прогрессирование костных или мягкотканых очагов поражения.

Пациенты получали Таксотер 75 мг/м² 1 день и преднизолон 5 мг 2 раза в сутки ежедневно, интервал между введениями Таксотера составлял 21 день, всего 6 циклов. В результате удалось установить:

- снижение уровня ПСА на 50 и более процентов от исходного зарегистрировано у 47,5% пациентов;
- объективный эффект достигнут в 47% случаев (частичный эффект);
- снижение индекса болевого синдрома по ВОЗ на 1 пункт от исходного, сохраняющееся в течение как минимум 3 недель, отмечено у 18 (13,3%) человек;
- прогрессирование по костным метастазам на момент окончания лечения зарегистрировано всего у 7 (5,2%) больных;
- медиана времени до прогрессирования составила 10 месяцев (95-процентный доверительный интервал 9,3–15,7);
- общую выживаемость объективно оценить не удалось.

Проводить больше времени
с моим внуком —
это здорово. Спасибо.

Дорогой Доктор,
я боялся даже допустить
мысль о химиотерапии
рака простаты.

Но уже после нескольких
месяцев лечения я смог
проводить больше времени с
моим внуком. Это здорово!

реклама
RU.DOC.11.06.01.

Каждое
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ
бесценно...

sanofi aventis
Давное — здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.
www.sanofi-aventis.ru

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

ТАКСОТЕР[®]
ДОЦЕТАКСЕЛ

Время жить

лечение рака простаты

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2010

Гормонорезистентный рак предстательной железы (ГРРПЖ)

ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Уровень тестостерона на момент кастрации
Повышение уровня ПСА суммарно на > 50%, зафиксированное в 2 из 3 последовательных измерениях с интервалом между измерениями < 2 нед.
Прекращение терапии антиандрогенами как минимум за 4 нед.
Прогрессирование по содержанию ПСА, возникшее несмотря на выполнение вторичных гормональных манипуляций
Прогрессирование костных или мягкотканых очагов поражения

РУКОВОДСТВО И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГРРПЖ

В идеале пациентов с ГРРПЖ должна консультировать и лечить междисциплинарная команда специалистов	
У больных с неметастатическим ГРРПЖ цитотоксическая терапия должна проводиться только при их участии в клинических исследованиях	
У больных с изолированным ростом ПСА должно быть документально зафиксировано 2 последовательных повышения уровня ПСА в сыворотке крови по сравнению с контрольным уровнем	B
Перед началом лечения уровень ПСА в сыворотке крови должен быть > 2 нг/мл, чтобы гарантировать правильное определение эффективности терапии	B
Возможные преимущества цитотоксической терапии и ожидаемые побочные эффекты должны обсуждаться с каждым пациентом индивидуально	C
У больных с метастатическим ГРРПЖ, которым показана цитотоксическая терапия, доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 нед. позволяет существенно повысить показатели выживаемости	A
Для пациентов с костными метастазами вследствие ГРРПЖ эффективной может быть терапия доцетакселом, либо митоксантроном с преднизолоном, либо гидрокортизоном	A
Если пациенты, принимающие доцетаксел, демонстрируют ответ на терапию, должна рассматриваться возможность второй линии терапии доцетакселом . В ином случае метод лечения подбирается индивидуально для каждого пациента	B
Кабазитаксел должен рассматриваться как эффективная терапия второй линии после лечения доцетакселом	A





На основании данных, полученных в первом российском кооперированном исследовании по применению химиотерапии метастатического гормонорезистентного РПЖ в повседневной практике, была подтверждена эффективность использования Таксотера в первой линии лечения.

Снижение уровня ПСА более 50% отмечено в 47,5% случаев, что соотносится с результатами международного исследования TAX327, где показатель биохимического эффекта для трехнедельного режима химиотерапии был равен 45%. Медиана времени до прогрессирования в отечественном исследовании составила 10 месяцев.

Таким образом, проведенные в разных странах и различных клиниках независимые исследования показали сходные результаты оценки целесообразности применения доцетаксела в первой линии терапии гормонорефрактерного рака простаты.

На сегодняшний день расширен спектр противоопухолевых препаратов, активных в отношении клеточек, резистентных к гормонотерапии. Речь идет о новом препарате кабазитаксел (по состоянию на апрель 2011 г. препарат не был зарегистрирован в Российской Федерации). 17 июня 2010 г. он был утвержден FDA (США) для использования в комбинации с преднизолоном при лечении пациентов с метастатическим гормонорефрактерным раком простаты, ранее получавших лечение доцетаксел-содержащими режимами.

Химическая структура препарата отличается от таковой доцетаксела двумя радикалами, благодаря чему при лечении кабазитакселом не возникает перекрестная резистентность к таксанам. Механизм действия препарата основан на торможении деления и пролиферации опухолевых клеток за счет связывания и стабилизации тубулина – белка клеточных микротрубочек, необходимых для расхождения хромосом при делении клетки.

Разрешение возможностей практического применения препарата

Таблица 4. Исследования применения кабазитаксела* и митоксантрона в комбинации с преднизолоном*****

	Кабазитаксел	Митоксантрон	р
Медиана общей выживаемости, мес.	15,1	12,7	0,0001
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	2,8	1,4	0,0001
Объективный эффект, %	14,4	4,4	0,0005
Снижение ПСА ≥ 50%, %	39,2	17,8	0,0002
Медиана до прогрессии ПСА, мес.	6,4	3,1	0,0001
Уменьшение болей, %	9,2	7,7	0,63
Медиана времени до прогрессирования, мес.	8,8	5,4	0,0001

основано главным образом на результатах многоцентрового рандомизированного открытого международного исследования TROPIC [11], которое проводилось в 146 клиниках 26 стран, включая США и Россию. В исследовании участвовали 755 пациентов с метастатическим гормонорезистентным РПЖ, прогрессирующим после лечения доцетаксел-содержащими режимами. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: I группа получала кабазитаксел 25 мг/м² каждые три недели в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки, II группа получала митоксантрон 12 мг/м² каждые три недели в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, смерти, неприемлемой токсичности или завершения 10 циклов терапии.

Основным регистрируемым показателем являлась общая выживаемость. Результаты представлены в таблице 4.

Число случаев смерти, не связанных с прогрессированием заболевания, в течение 30 дней с момента приема последней дозы составляло 18 (5%) в группе кабазитаксела и 3 (< 1%) в группе митоксантрона. Наиболее распространенными причинами неблагоприятных реакций при лечении кабазитакселом у пациентов были инфекции и почечная недостаточность. Один больной умер в результате диареи, вызвавшей обезвоживание и электролитный дисбаланс.

Так как при дозе кабазитаксела 25 мг/м² имеет место высокая степень гематологических осложнений

(нейтропения 3-й и 4-й степени – 81,7%), в настоящее время проводится исследование по сравнению эффективности кабазитаксела 20 мг/м² и комбинации кабазитаксела 25 мг/м² с преднизолоном в лечении метастатического гормонорезистентного РПЖ (протокол: Cabazitaxel at 20 mg/m² Compared to 25 mg/m² With Prednisone for the Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer).

Пациенты будут лечиться до прогрессирования заболевания, неприемлемых проявлений токсичности или отказа от дальнейшего лечения.

Назначение кабазитаксела увеличивает общую выживаемость больных, что приводит к снижению риска смерти на 30% по сравнению с применением митоксантрона.

В настоящее время кабазитаксел включен в рекомендации Европейской ассоциации урологов как препарат второй линии химиотерапии гормонорезистентного РПЖ.

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время существует две линии химиотерапии гормонорезистентного РПЖ – доцетаксел и кабазитаксел, достоверно увеличивающие продолжительность жизни больных.

Проводимые в настоящее время клинические исследования целевых препаратов с доцетакселом и кабазитакселом, вакцин и новых антиандрогенных препаратов, возможно, откроют новые перспективы терапии рака предстательной железы. ☺

* 25 мг/м² каждые три недели.

** 12 мг/м² каждые три недели.

*** 10 мг в сутки.

Литература
← С. 55



Таргетная терапия при распространенном немелкоклеточном раке легкого

Д.м.н., проф. М.Б. БЫЧКОВ

Рак легкого в индустриальных странах мира занимает ведущее положение как по заболеваемости, так и по смертности среди всех злокачественных опухолей, что обуславливает острую необходимость разработки новых лекарственных препаратов. Расширение знаний о молекулярных законах онкогенеза привело к открытию лекарств, которые нацелены на процессы, участвующие в опухолевом росте. В статье приводятся данные клинических исследований препаратов Авастин, Иресса, Алимта и др., а также показания к применению отдельных таргетных препаратов при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ).

В России ежегодно раком легкого заболевают более 60 тыс. человек. Среди мужчин каждый четвертый больной со злокачественной опухолью – это больной раком легкого. К моменту установления диагноза более 75% всех больных раком легкого имеют местнораспространенный или метастатический процесс. По данным ВОЗ, на разных этапах лечения до 80% больных раком легкого нуждаются в химиотерапии (ХТ). Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ – плоскоклеточный рак, аденокарцинома, крупноклеточный рак) составляет 80–85% от всех форм рака легкого. Химиотерапия при НМРЛ проводится при распространенном процессе (III и IV стадии), а также как предоперационная (индукционная, неоадьювантная) при II–III стадиях и послеоперационная (адьювантная) – после радикально проведенного оперативного лечения.

До 90-х гг. прошлого столетия среди активных препаратов при НМРЛ были такие, как цисплатин, доксо-

рубицин, метотрексат и др. Их эффективность в монотерапии не превышала 20%. С введением в клиническую практику таких цитостатиков, как паклитаксел (Таксол), доцетаксел (Таксотер), гемцитабин (Гемзар), винорельбин (Навельбин), иринотекан (Кампто), медиана выживаемости с 6,5 мес. увеличилась до 1 года, однолетняя выживаемость при комбинации этих препаратов с платиновыми производными увеличилась почти в 2 раза – с 25% до 40–50%.

Стандартами современной химиотерапии при НМРЛ являются следующие комбинации:

- 1) Гемзар + цисплатин;
- 2) Гемзар + карбоплатин;
- 3) Таксол + цисплатин;
- 4) Таксол + карбоплатин;
- 5) Гемзар + Навельбин;
- 6) Таксотер + цисплатин;
- 7) Навельбин + цисплатин;
- 8) Этопозид + цисплатин;
- 9) Алимта + цисплатин.

Эффективность этих схем лечения 40–60%, при этом 10–15% больных

с распространенным НМРЛ живут 2 года и более. И хотя в настоящее время нет общего консенсуса о предпочтительном выборе схемы лечения для первой линии химиотерапии НМРЛ, однако в Европе и других странах используется чаще всего схема Гемзар + цисплатин, а в США – Таксол + карбоплатин.

Таргетная терапия НМРЛ

Острая необходимость разработки новых лекарственных препаратов с одновременным развитием знаний о молекулярных законах онкогенеза привели к открытию лекарств, которые нацелены на процессы, участвующие в опухолевом росте, такие как ангиогенез и рецептор эпидермального фактора роста.

Как известно, ангиогенез является важным фактором роста опухоли и ее метастазирования. При формировании новых кровеносных сосудов увеличивается скорость пролиферации опухолевых клеток и роста опухоли. Поэтому выявление различных ангиогенных факторов стало задачей онкологических исследователей. Одним из этих факторов является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который отвечает за стимуляцию формирования новых кровеносных сосудов. Усиление экспрессии VEGF отмечается при многих злокачественных опухолях, и в том числе при раке легкого. Увеличение концентрации VEGF коррелирует с неблагоприятным прогнозом, с уменьшением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [1–6].

1. *Бевацизумаб (Авастин)* – гуманизованное моноклональное анти-



тело, которое связывает VEGF, нейтритализуя его. Изучение Авастина в монотерапии при НМРЛ показало увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Было проведено рандомизированное исследование III фазы E 4599 (L. Sandler и соавт., 2007), в котором 878 больных НМРЛ, не получавших ранее химиотерапию, были разделены на 2 группы: первая группа получала Таксол 200 мг/м² и Карбоплатин АUC-6 в комбинации с Авастином в дозе 15 мг/кг, а вторая группа – ту же схему химиотерапии без Авастина. В результате исследования было показано, что добавление Авастина увеличило общую выживаемость с 10 до 12,3 мес., а при аденокарциноме – до 14,2 мес. (p = 0,003). Показатель выживаемости без прогрессирования также достоверно увеличился при добавлении Авастина с 4,5 до 6,2 мес. (p < 0,001). Частота объективного эффекта увеличилась с 15% до 35%, а двухлетняя выживаемость – с 15% до 23% [7]. L.O. Febrenbacher и соавт. показали, что у 120 больных добавление Авастина к схеме Таксофер + Алимта увеличивает число объективных эффектов с 39% до 52,5%, а медиану выживаемости без прогрессирования – с 3 мес. до 4,8 мес. [12]. Аналогичные результаты были получены другими авторами (С. Manegold и соавт., 2007; J. Schiller и соавт., 2008; E. Griesinger и соавт., 2008) [8, 9, 10, 11].

На основании проведенных исследований Авастин был рекомендован для первой линии лечения больных IIIВ–IV стадий НМРЛ в составе комбинированной химиотерапии – Гемзар + Цисплатин или Таксол + Карбоплатин.

2. *Эрлотиниб (Тарцева)* относится к числу наиболее активных ингибиторов EGFR, экспрессия которого сочетается с высоким риском развития метастазов, резистентности к химиотерапии, снижением общей и безрецидивной выживаемости. Механизм действия Тарцевы заключается в прямом ингибировании тирозинкиназного рецептора EGFR и подавлении пролиферации клеток, зависящих от EGFR, блокируя этим самым клеточный цикл в фазе G1.

При НМРЛ Тарцева изучалась в монотерапии в качестве второй линии лечения по сравнению с Таксофером и Алимтой. Результаты исследования показали, что Тарцева обладает одинаковой активностью с этими двумя цитостатиками. В двух крупных исследованиях – TRIBUTE и TALENT – Тарцеву применяли в комбинации с Таксолом и карбоплатином, а также Гемзаром и цисплатином. В этих исследованиях не было получено увеличения эффективности и выживаемости по сравнению с одной химиотерапией. Увеличение выживаемости было получено в исследовании BR.21, в котором 731 больной получал Тарцеву в дозе 150 мг ежедневно либо плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования, медиана общей выживаемости и однолетняя выживаемость были статистически достоверно большими в группе с Тарцевой (p < 0,001).

В большом исследовании TRUST было показано, что при приеме Тарцевы в дозе 150 мг в день до прогрессирования у 2724 больных НМРЛ в качестве второй линии лечения объективный эффект был достигнут у 14% пациентов, а стабилизация процесса – у 54%. Авторы рекомендуют прием Тарцевы как альтернативу второй линии лечения больных НМРЛ.

Различные исследования подтвердили хорошую переносимость и умеренную токсичность Тарцевы. Сыпь и диарея являются наиболее частыми побочными явлениями, но они бывают умеренными и слабо выраженными. При этом в высоком проценте случаев отмечается стабилизация заболевания, что в значительной степени влияет на увеличение выживаемости при лечении Тарцевой. Особенно этот факт актуален для пожилых пациентов, которые не могут перенести химиотерапию или химиолучевую терапию [13–21].

V. Miller и соавт. (2008) изучили эффективность Тарцевы при бронхоальвеолярном раке (БАР) и аденокарциноме у 101 больного. Общий эффект (частичная ремиссия) был отмечен у 22% больных. При чистом БАР эффект был получен у

20% с медианой выживаемости 4 мес., а при аденокарциноме и с подтипами БАР – у 23%, 19 мес. соответственно. У больных с мутациями EGFR частичная ремиссия была у 83% с медианой выживаемости 23 мес. Мутации EGFR ассоциировались с частотой объективного эффекта и выживаемостью без прогрессирования. Авторы указывают на роль гистологического диагноза и молекулярных характеристик при лечении НМРЛ [22].

На основании вышеуказанных данных Тарцева была разрешена к применению у больных НМРЛ IIIВ и IV стадий, лечившихся без эффекта в первой и второй линии.

Таблица 1. Наиболее популярные таргетные препараты, изучаемые при НМРЛ (обзор 2010 г.)

Ингибиторы ангиогенеза (VEGF и VEGFR)	<ul style="list-style-type: none"> • Бевацизумаб (Авастин) • Талидомид • Эндостатин
Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)	<ul style="list-style-type: none"> • Гефетиниб (Иресса) • Эрлотиниб (Тарцева) • Цетуксимаб (Эрбитукс)
Мультикиназные ингибиторы	<ul style="list-style-type: none"> • Сунитиниб (Сутент) • Сорафениб (Нексавар) • Вандетаниб (Зактима)

3. *Гефитиниб (Иресса)* является ингибитором тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора EGFR и не действует на тирозинкиназы других рецепторов. Лечебный эффект Ирессы во второй и третьей линиях лечения был показан в исследованиях IDEAL-1 и IDEAL-2 с объективным улучшением у 19% пациентов во второй линии и 9–12% – в третьей линии терапии. При сравнении активности Ирессы и Навельбина в исследовании INVITE у 99 больных, получавших Ирессу в дозе 250 мг или Навельбин в дозе 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, была показана одинаковая эффективность этих препаратов. В то же время частота побочных эффектов в первой группе была значительно ниже, что позволило рекомендовать Ирессу пожилым и ослабленным больным. На конгрессе в Сеуле в 2007 г. были представлены данные о лечении 1466 больных НМРЛ, где было показано, что выживаемость больных, получав-



ших Ирессу, не уступает выживаемости больных, лечившихся Таксотером внутривенно. Кроме того, частота побочных явлений в группе Ирессу была значительно ниже, а качество жизни – значительно выше. Таким образом, установлено, что применение Ирессу показано больным III и IV стадий НМРЛ в качестве препарата второй линии лечения, а также для пожилых и соматически ослабленных – в первой линии. Аналогичные результаты были получены другими исследователями [23–29]. Исходя из накопленного опыта, было проведено изучение эффективности Ирессу в специально отобранной группе больных с аденокарциномой, ранее не куривших и лиц монголоидной расы (F. Cappuzzo и соавт., 2007). Объективный эффект был достигнут у 47,6% пациентов, а при FISH-позитивных опухолях – у 64,3%. В азиатских странах Иресса изучалась также в специально отобранной группе пациентов с мутациями тирозинкиназы в домене 19 и 21. В этих исследованиях было отме-

аденокарциномой легкого были в III фазе клинического исследования рандомизированы на две группы – первая группа получала Ирессу (609 чел.), а вторая группа – Таксол с карбоплатином (608 чел.). В первой группе у 24,9% не было отмечено прогрессирования болезни в течение 1 года, а во второй группе – лишь у 6,7% ($p = 0,0001$). У пациентов с мутациями EGFR был большой безрецидивный период. Объективный эффект был соответственно 43% и 32% ($p = 0,0001$), а у больных с мутациями EGFR – 47,3% и 23,5% ($p = 0,0013$). Это исследование было основанием для рекомендации применения Ирессу в первой линии лечения у больных с аденокарциномой легкого с мутациями EGFR [36]. В последние годы была отмечена закономерность применения различных таргетных препаратов в зависимости от гистологического строения НМРЛ. Так, мультитаргетный препарат Алимта показал лучшие отдаленные результаты и рекомендован при неплоскоклеточном раке для первой и второй линии химиотерапии, а также для поддерживающей химиотерапии.

Алимта является новым многоцелевым препаратом из группы антифолатов с усовершенствованным механизмом действия: активируется преимущественно в клетках опухоли за счет процесса полиглутамации и блокирует несколько фолатзависимых ферментов по сравнению с антиметаболитами предыдущего поколения, которые ингибируют только один фермент [37]. Эффективность Алимты была продемонстрирована в крупномасштабном рандомизированном исследовании III фазы с участием 1725 пациентов по оценке комбинации Алимта (пеметрексед) + цисплатин по сравнению с комбинацией Гемзар (гемцитабин) + цисплатин в качестве первой линии терапии распространенного НМРЛ. Дизайн исследования был предусмотрен анализ зависимости результатов лечения от гистологического варианта НМРЛ. Результаты исследования показали, что в группах аденокарциномы и крупноклеточ-

ного рака комбинация Алимта + цисплатин продемонстрировала статистически значимое увеличение общей выживаемости по сравнению с комбинацией Гемзар + цисплатин. Медиана общей выживаемости у пациентов с аденокарциномой составила 12,6 мес. в группе Алимта + цисплатин по сравнению с 10,9 мес. в группе Гемзар + цисплатин ($p = 0,03$). Подобно этому у пациентов с крупноклеточным раком медиана общей выживаемости составила 10,4 мес. в группе Алимта + цисплатин по сравнению с 6,7 мес. в группе Гемзар + цисплатин ($p = 0,03$). В группе терапии Алимтой и цисплатином значительно реже регистрировались нейтропения, анемия и тромбоцитопения 3–4-й степени тяжести ($p \leq 0,001$), фебрильная нейтропения ($p = 0,002$) и алоpecia ($p < 0,001$) по сравнению с группой Гемзара/цисплатина. Кроме того, использование заместительной трансфузионной терапии (эритроцитарная масса и тромбоцитарная масса) и гемопоэтических факторов роста было достоверно ниже в группе Алимта + цисплатин по сравнению с группой Гемзар + цисплатин [38]. Алимта включена в стандарты терапии Европейского общества медицинской онкологии ESMO (2010) и в рекомендации Национальной образовательной сети по лечению рака NCCN (версия 2011 г.) в качестве первой линии терапии в комбинации с цисплатином, поддерживающей терапии и монотерапии второй линии у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ. Авамтин рекомендован для первой линии лечения в комбинированной химиотерапии Таксол + цисплатин (карбоплатин) также у больных с неплоскоклеточным раком. Иресса и Тарцева продемонстрировали лучший эффект при аденокарциноме легкого. Другие препараты (цетуксимаб, сорафениб, мотесаниб) еще не получили подтверждения для применения при НМРЛ. В заключение приводим таблицу 2 о показаниях к применению отдельных таргетных препаратов при НМРЛ. ☺

Таблица 2. Показания к применению отдельных таргетных препаратов при НМРЛ (сводные данные 2010 г.)

Название препарата	Рекомендации FDA или EМА
Алимта (пеметрексед)	В первой и второй линиях химиотерапии и для поддерживающей химиотерапии при неплоскоклеточном раке
Авамтин (бевацизумаб)	В первой линии химиотерапии (Таксол + карбоплатин или Алимта + цисплатин) при неплоскоклеточном раке
Тарцева (эрлотиниб)	Во второй и третьей линиях терапии при неплоскоклеточном раке, а также в первой линии у пожилых и ослабленных больных
Иресса (гефитиниб)	В первой линии лечения у больных аденокарциномой с мутациями EGFR и во второй линии при неплоскоклеточном раке

чено значительное увеличение эффекта лечения Ирессой у больных с мутациями EGFR (37,5%) по сравнению с больными без мутаций (2,6%) [30–35]. Сенсационной стала работа T.S. Mok и соавт., в которой 1217 больных, никогда не куривших, с

Литература
→ С. 55

АЛИМТА[®]
пеметрексед

СТРАТЕГИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ НА УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ

АЛИМТА[®] + ЦИСПЛАТИН В ЛЕЧЕНИИ НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО:

- Увеличение общей выживаемости у пациентов с аденокарциномой **более 1 года в 1-й линии терапии***
- Снижение гематологической токсичности в среднем **в 2 раза по сравнению со стандартными платиносодержащими схемами***

* Scagliotti G.V., et al. J Clin Oncol 2008; 26:3543-3551.

Торговое название препарата: АЛИМТА[™]

Международное непатентованное название (МНН): пеметрексед

Показания к применению

- Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный неплоскоклеточный рак легкого (аденокарцинома, крупноклеточный рак).
- Злокачественная мезотелиома плевры.

Противопоказания

Гиперчувствительность к пеметрекседу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
Беременность, лактация.

Способ применения и дозы

Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный неплоскоклеточный рак легкого

(аденокарцинома, крупноклеточный рак), злокачественная мезотелиома плевры

Первая линия терапии. Комбинированное лечение с цисплатином:

Рекомендованная доза препарата АЛИМТА[™] – 500 мг/м² в первый день каждого 21-дневного цикла.

Цисплатин вводится в дозе 75 мг/м² на фоне гидратации приблизительно через 30 мин после введения препарата АЛИМТА[™] в первый день каждого 21-дневного цикла.

Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный неплоскоклеточный рак легкого

(аденокарцинома, крупноклеточный рак)

Вторая линия терапии. Монотерапия:

Рекомендованная доза препарата АЛИМТА[™] – 500 мг/м² в первый день каждого 21-дневного цикла.

Особые указания

Пеметрексед может угнетать функцию костного мозга, что проявляется нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией; обычно миелосупрессия является дозолимитирующей токсичностью. Перед каждым введением пеметрекседа необходимо проводить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. Для оценки функции почек и печени необходимо периодически проводить биохимический анализ крови. Перед началом применения препарата абсолютное количество нейтрофилов должно составлять ≥ 1.500 в мкл, тромбоцитов ≥ 100.000 в мкл. Назначение фолиевой кислоты и витамина В12 снижает токсичность пеметрекседа и необходимость reductions дозы при гематологической и негематологической токсичности 3/4 степени. Больным с клиническими проявлениями асцита и плеврита необходимо дренирование выпота перед началом применения пеметрекседа, так как влияние этих состояний на действие пеметрекседа не известно.

Побочное действие

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии пеметрекседом с добавлением фолиевой кислоты и витамина В12, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечасто ($< 1\%$ и $\geq 0.1\%$), редко ($\leq 0.1\%$).

Со стороны системы кроветворения: очень часто – лейкопения, нейтропения, анемия; часто – тромбоцитопения.

Со стороны органов пищеварения: очень часто – тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея, повышение уровня АЛТ и АСТ; часто – запоры, боль в животе.

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – сыпь/шелушение; часто – кожный зуд, alopecia; нечасто – мультиформная эритема.

Со стороны периферической нервной системы: часто – сенсорная или моторная нейропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – повышение уровня креатинина.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – суправентрикулярная тахикардия.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость; часто – лихорадка, фебрильная нейтропения, аллергические реакции и присоединение вторичных инфекций без нейтропении.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении комбинации пеметрекседа и цисплатина с добавлением фолиевой кислоты и витамина В12, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечасто ($< 1\%$ и $\geq 0.1\%$), редко ($\leq 0.1\%$).

Со стороны системы кроветворения: очень часто – лейкопения, нейтропения, анемия; тромбоцитопения.

Со стороны органов пищеварения: очень часто – тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея, запор; часто – диспепсия, повышение уровня АЛТ, АСТ и ГГТ.

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – сыпь/шелушение, alopecia.

Со стороны периферической нервной системы: очень часто – сенсорная нейропатия, часто – нарушение вкуса; нечасто – моторная нейропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто – повышение уровня креатинина, снижение клиренса креатинина; часто – почечная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – аритмия.

Со стороны органов дыхания: часто – боли в грудной клетке.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость; часто – конъюнктивит, обезвоживание, фебрильная нейтропения, инфекция, повышение температуры, крапивница.

Постмаркетинговые данные:

Со стороны органов дыхания: редко – интерстициальные пневмониты.

Со стороны органов пищеварения: редко – колиты.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий по 500 мг во флаконе.

По одному флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Список Б. При температуре 15-25°C в местах, недоступных для детей.

Приготовленный раствор: при температуре 2-8°C или 15-25°C не более 24 часов.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Lilly МедИнфо: медицинская/научная информация для врачей по препаратам Eli Lilly, e-mail: medinfo_ru@lilly.com, тел.: +7 (495) 258 5001 доб.275

ONC-PM-181-240910

На правах рекламы

Эли Лилли Восток С.А.

123317, Москва, Пресненская набережная, 10

Тел.: +7 (495) 258 50 01, факс +7 (495) 258 50 05

Lilly



Таксотер в комбинированном и комплексном лечении больных раком молочной железы

Д.м.н. Е.М. ПОГОДИНА

В статье приводятся данные клинических исследований по применению Таксотера в комбинированном и комплексном лечении рака молочной железы, в том числе и у больных с высоким риском прогрессирования. Препарат продемонстрировал высокую эффективность как в антрациклинсодержащих схемах, так и в составе режимов, не содержащих антрациклин, в том числе с трастузумабом. В статье также приводятся наиболее часто употребляемые и широко используемые схемы адъювантной химиотерапии.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает третье место в мире среди злокачественных новообразований после рака легких и желудка и первое – среди онкологических заболеваний у женщин, составляя 23% всех случаев неоплазий. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы неуклонно растут.

Несмотря на значительные успехи в диагностике, смертность от рака молочной железы в России не снижается вследствие выявления заболевания в поздние сроки. Рак молочной железы I–II стадий диагностируется у 62,1% больных, IV стадии – у 11,5%. У значительной части больных к моменту установления диагноза заболевание носит системный характер (концепция Фишера, 1983 г.).

Основным этапом комплексной комбинированной терапии РМЖ является хирургическое лечение. В настоящее время применяется радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц (аналог операции Маддена) и ра-

дикальная резекция в объеме ту-морэктомии с последующей лучевой терапией. Возможно также выполнение так называемых первично-реконструктивных оперативных вмешательств.

Большинству пациенток, включая случаи раннего рака, показано дополнительное лекарственное лечение, включающее в себя химиотерапию или гормонотерапию в предоперационном (неoadъювантном или индукционном) и адъювантном режимах. Предоперационная химиотерапия проводится как при первично-операбельном раке молочной железы (неoadъювантная), так и при местнораспространенном (индукционная).

Предоперационная химиотерапия более эффективна при высокой степени злокачественности, опухолях, отрицательных по рецепторам эстрогенов и прогестерона, высокой пролиферативной активности опухоли [1]. Основная цель неoadъювантной химиотерапии заключается в соз-

дании условий для выполнения органосохраняющих операций. Дополнительные задачи – воздействие на микрометастазы и оценка чувствительности опухоли к проводимому лечению по степени лечебного патоморфоза. Эффективность химиотерапии операбельного рака молочной железы в неoadъювантном и адъювантном режимах одинакова – показатели общей и безрецидивной выживаемости совпадают. При достижении полной регрессии опухоли (pCR или IV степень лечебного патоморфоза) выживаемость достоверно увеличивается (исследование NSABP B-18) [2].

Оптимальными режимами неoadъювантной химиотерапии являются антрациклин- и/или таксансодержащие комбинации, рекомендуемые для адъювантной химиотерапии. Обычно используют 6 курсов химиотерапии с оценкой эффекта каждые 2 цикла. При сравнительном исследовании эффективности антрациклинсодержащих схем и доцетаксела (Таксотер) (NSABP B-27) [3] было показано, что Таксотер приводит к достоверному увеличению в 2 раза частоты полной патоморфологической регрессии. Изучение отдаленных результатов выявило только тенденцию к улучшению показателей DFS и RFS у больных, получавших Таксотер, по сравнению с пациентами, получавшими лечение антрациклинами.

В случае недостаточного эффекта от первого режима неoadъювантной химиотерапии переход



Таблица. Схемы адъювантной химиотерапии

CMF (6 циклов каждые 4 недели):	
▪	циклофосфан 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни;
▪	метотрексат 40 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни;
▪	5-фторурацил (5-ФУ) 600 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни.
АС (4–6 циклов каждые 3 недели):	
▪	доксорубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	5-ФУ 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день.
ЕС (6–8 циклов каждые 3 недели):	
▪	эпирубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	5-ФУ 600 мг/м ² внутривенно в 1-й день.
FAC (6 циклов каждые 3 недели):	
▪	5-ФУ 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	доксорубин 50 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	циклофосфан 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день.
FEC 100 (6 циклов каждые 3 недели):	
▪	5-ФУ 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	эпирубин 100 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	циклофосфан 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день.
CEF-120 (6 циклов каждые 4 недели):	
▪	циклофосфан 75 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни;
▪	эпирубин 60 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни;
▪	5-ФУ 500 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни.
CAF (6 циклов каждые 4 недели):	
▪	циклофосфан 100 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни;
▪	доксорубин 30 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни;
▪	5-ФУ 500 мг/м ² внутривенно в 1-й и 8-й дни.
TAC (6 циклов каждые 3 недели):	
▪	доцетаксел 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	доксорубин 50 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	циклофосфан 500 мг/м ² внутривенно в 1-й день.
Целесообразна поддержка гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).	
АТ (6 циклов каждые 3 недели):	
▪	доксорубин 50 мг/м ² внутривенно в 1-й день;
▪	доцетаксел (Таксотер) 75 мг/м ² внутривенно в 1-й день.
АС→Т:	
▪	АС (см. выше) 4 цикла каждые 3 недели, затем паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день 4 цикла каждые 3 недели.
АС→Т (Г-КСФ):	
▪	АС (см. выше) 4 цикла каждые 2 недели, затем паклитаксел 175 мг/м ² внутривенно в 1-й день 4 цикла каждые 2 недели. С поддержкой Г-КСФ.
FEC→D:	
▪	FEC (см. выше) 3 цикла каждые 3 недели, затем доцетаксел 100 мг/м ² внутривенно в 1-й день 3 цикла каждые 3 недели.
A→CMF:	
▪	доксорубин 4 цикла каждые 3 недели, затем CMF 4 цикла каждые 4 недели.
A→D→CMF:	
▪	доксорубин 3 цикла каждые 3 недели, затем доцетаксел 3 цикла каждые 3 недели, затем CMF 4 цикла каждые 4 недели.



Использование различных вариантов адъювантного системного лечения, включающего в себя химиогормонотерапию после радикально проведенных операций, значительно улучшает отдаленные результаты, снижая риск рецидивирования и метастазирования.

на другие схемы не улучшает результаты лечения (исследование GEPARTRIO) [4].

Проведение дополнительной адъювантной химиотерапии после эффективного и достаточного по количеству курсов (6 и более) лечения не улучшает выживаемость. Для больных HER2-положительным РМЖ показано добавление трастузумаба в неoadъювантном режиме (исследование NOAH) [5].

Неoadъювантная гормонотерапия показана только больным в постменопаузе с высоким уровнем рецепторов эстрогенов в опухоли.

Основными причинами смерти больных раком молочной железы являются метастазирование и рецидивирование. Использование различных вариантов адъювантного системного лечения,

Основные стандарты адъювантной терапии рака молочной железы рассматриваются на конференции в Сан-Галлене и принимаются в результате консенсуса экспертов.

включающего в себя химиогормонотерапию после радикально проведенных операций, значительно улучшает отдаленные результаты, снижая риск рецидивирования и метастазирования. В таблице приведены наиболее употребляемые и широко используемые схемы адъювантной химиотерапии.

Доказано достоверное снижение 10-летнего риска смерти при использовании режима CMF (циклофосфан, метотрексат, фторурацил) по сравнению с контрольной группой на 4,3%, антрациклинов по сравнению с CMF – на 4,3%, таксанов по сравнению с антрациклинами – на 5,1% (EBCSTCG) [7, 8].

Основные стандарты адъювантной терапии рака молочной железы рассматриваются на конференции в Сан-Галлене и принимаются в результате консенсуса экспертов. Принятые ранее категории по консенсусу 2009 г. значительно упрощены. Так, адъювантная гормонотерапия показана при любом количестве эстрогенных рецепторов в опухоли; высокой эндокриночувствительностью считается наличие рецептороположительных клеток $\geq 50\%$. По консенсусу 2009 г. при принятии решения о назначении системной адъювантной терапии необходимо рассматривать 3 вопроса. Кому показана гормонотерапия? Кому показана антиHER2+ терапия? Кому показана химиотерапия? [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

При лечении больных с HER2+ опухолями, определяемыми иммуногистохимическим методом (HER+++), или в результате FISH-реакции (FISH+), стандартно используется трастузумаб (Герцептин), который обеспечивает достоверное снижение риска развития рецидива и метастазов (HERA, NCCTG – N9831, BCIRG 006, Fin HER) [16–19]. Рекомендуются продолжительность лечения – 1 год. Трастузумаб может применяться по окончании всего курса адъювантной химиотерапии или одновременно с таксанами после антрациклинов. Не следует использовать трастузумаб одновременно с антрациклинами.

Адъювантная химиотерапия проводится при метастатическом поражении не менее 4 лимфатических узлов, высокой степени злокачественности опухоли, высоком уровне маркеров пролиферации, большом размере первичной опухоли или обширной перитуморальной сосудистой инвазии, не-

чувствительности к гормонотерапии, HER2-позитивном и трижды негативном раке молочной железы. Адъювантное лечение начинают с химиотерапии и по показаниям переходят на гормонотерапию. При высоком риске возникновения рецидивов и метастазов, особенно при опухолях, отрицательных на рецепторы эстрогенов и прогестерона, необходимо применение таксанов.

В настоящее время 572 пациента включено в 50 рандомизированных исследований для оценки эффективности Таксотера (USO 9735, BCIRG 001, GEICAM 9805, CALGB 9344, PACS 01) [20–24]. В ходе этих исследований удалось установить, что включение Таксотера в режим адъювантной химиотерапии достоверно улучшает как безрецидивную, так и общую выживаемость, особенно у больных с метастазами в регионарные лимфоузлы. Использование Таксотера у больных без метастазов при наличии неблагоприятных факторов прогноза также приводило к достоверному улучшению безрецидивной выживаемости. Результаты применения Таксотера не зависят от возраста, рецепторного статуса опухоли и поражения регионарных лимфоузлов.

Безрецидивная выживаемость (медиана наблюдения 5 лет) у больных, получавших паклитаксел 1 раз в 3 недели, достоверно хуже по сравнению с пациентами, получавшими Таксотер 1 раз в 3 недели: Таксотер превосходит паклитаксел по безрецидивной выживаемости, снижая риск возврата болезни на 19%.

Таким образом, Таксотер является важным компонентом комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы, особенно у больных с высоким риском прогрессирования. Препарат продемонстрировал высокую эффективность как в антрациклинсодержащих схемах, так и в составе режимов, не содержащих антрациклин, в том числе с трастузумабом. По сравнению с паклитакселом Таксотер не обладает высокой степенью нейротоксичности. ☺

Литература
→ С. 57

междисциплинарная научно-практическая конференция
**«Актуальные вопросы онкодерматологии,
косметологии и дерматовенерологии»**

30 мая 2011 года, г. Калининград

Место проведения: пл. Победы, 10, отель «Рэдиссон»

Начало регистрации в 9:00. Начало конференции в 9:30

- Министерство здравоохранения Калининградской области
- ФГУ «Институт онкологии им. Н.П. Петрова» Минздравсоцразвития РФ
- Общество дерматоскопии и оптической диагностики кожи
- Отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
- ГК «Медфорум»

В программе конференции:

9:30–11:30 Злокачественные новообразования кожи

Ситуация и статистика в регионе – Коренев С.В., профессор, д.м.н., заведующий кафедрой клинической медицины Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта;

Принципы диагностики и лечения первичных меланом – Барчук А.С., д.м.н. профессор, руководитель хирургического отделения НИИ им. проф. Н.Н. Петрова, заслуженный врач РФ, главный онколог С.-Петербурга и СЗФО;

Меланоцитарные невусы кожи – Молочков А.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ МОНИКИ

11:30–13:30 Мастер-класс по оптической диагностике новообразований ведет Хлебникова А.Н., д.м.н., профессор ФУВ МОНИКИ

13:30–14:00 Кофе-брейк

14:00–15:30 Дерматокосметология

Фотозащита кожи. Терапия склеродермии – Гуреева М.А., ассистент кафедры дерматовенерологии ФПКМР РУДН;

Клинический разбор: уменьшение пятен витилиго применением препарата ЭЛТАМИН – Максимова Л.Н., к.м.н., зам. директора по клинической фармакологии НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, клинический фармаколог;

Грибковые инфекции кожи. Современные подходы к лечению – Сухарев А.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии СПбВМА

15:30–17:00 Дерматовенерология

Диагностика и стандарты терапии ИППП – Рахматуллина М.Р., д.м.н., профессор, руководитель отдела урогенитальных инфекций ФГУ «ГНЦД»;

Современные методы диагностики сифилиса – Толстых Н.С., начальник отделения по производству диагностических препаратов сифилиса и лихорадок ЗАО «ЭКОЛАБ»

Зарегистрированные участники конференции имеют возможность выиграть дерматоскоп

Дополнительная информация по телефонам: **(4012) 534 528, (4012) 464 467**

Во время работы конференции состоится выставка лекарственных и косметических средств, профессиональной медицинской техники и оборудования



Капецитабин (Кселода) – удобная лекарственная форма пиримидиновых антиметаболитов, завоевавшая важные позиции на всех этапах лечения рака молочной железы

Д.м.н., проф. А.М. ГАРИН, Р.Ю. НАСЫРОВА

Рак молочной железы (РМЖ) – важная проблема для нашей страны. В России РМЖ III и IV стадий при первичной диагностике выявляется у 36,8% больных, в то время как, например, в США – только у 12%. В этой стране благодаря скринингу у 60 тыс. женщин выявляют предрак молочной железы, у 80% первичная опухоль имеет размеры менее 2 см.

Пятилетняя выживаемость больных РМЖ в США – 85%, в России нет такой статистики. Разумеется, проблема РМЖ остается важной и для США. Больные с III и II стадиями нередко становятся диссеминированными (более 50%) и погибают спустя 5 лет после диагностики и первичного лечения. В США смертность от РМЖ составляет 15% от общих онкологических показателей, уступая только раку легкого [5]. Темой обзора в этой статье является капецитабин (Кселода) – препарат, который был создан с целью сохранить или повысить эффективность фторурацила, уменьшить его гастроинтестинальную токсичность [8].

литов взят в онкологию из химиотерапии инфекции. Белый стрептоцид – парааминосалициловая кислота (ПАСК) – имел большое химическое сходство с парааминобензойной кислотой (ПАБК), необходимой для размножения микробов, что позволяло ему конкурировать с ПАБК за связывание ферментов в бактериальной клетке и прекращать их рост.

Один из первых антиметаболитов – фторурацил – был синтезирован в Мэдисоне в 1950-х гг. Это фтористый аналог урацила. В основу его синтеза были положены наблюдения, свидетельствующие о большей утилизации урацила опухолевыми клетками, нежели нормальными.

В механизме действия фторурацила главным является не прямое торможение фермента тимидилатсинтетазы (ТС), который необходим для синтеза предшественников пиримидина (одного из 4 нуклеотидов, образующих ДНК). Метаболит фторурацила – фтордезоксиуридин монофосфат – расходуется на синтез фторпиримидинов вместо физиологических тимидилатов, что приводит к на-

Антиметаболиты в онкологии – это вещества, химическая структура которых напоминает субстраты, вовлеченные в синтез ДНК опухолевых клеток. Будучи имитаторами этих субстратов, антиметаболиты разрушают ДНК, изменяют ее функции, что ведет к гибели опухолевых клеток. Принцип антиметабо-



рушению функции ДНК опухолевых клеток. Фторурацил широко используется для лечения новообразований желудочно-кишечного тракта, опухолей головы и шеи, рака яичников, рака молочной железы и других опухолей [1].

Общепризнанным фактом является неизлечимость больных с метастатическим РМЖ, их медиана выживаемости в развитых странах – 3 года [6]. РМЖ гетерогенен по молекулярно-генетическому статусу, различен по скорости роста и клиническому течению, по характеру метастазирования, по ответу на эндокринную терапию, химиотерапию, таргетную терапию, по срокам выживаемости и другим параметрам [7]. РМЖ – давний объект лекарственной терапии опухолей. Увеличивается набор опций, препаратов, схем комбинированной терапии, изменяются методы введения, дозовые режимы, лекарственные формы (например, созданы липосомальные антрациклины, альбуминсвязанный паклитаксел, пероральные формы фторпиримидинов и т.д.). Важной целью лекарственной терапии остается улучшение баланса противоопухолевого действия лекарств и их токсичности. Капецитабин (Кселода) – фторпиримидиновый карбамат – является неактивной продраг-формой фторурацила, всасывается в ЖКТ (100%-ная биоэквивалентность). В печени Кселода, благодаря ферменту карбоксил-эстеразы, превращается вначале в 5-дезоксифторпиримидин, а затем в печени и опухолях – в 5-дезоксифторуридин. Важнейший этап метаболизма происходит в опухолях при посредстве тимидин-фосфарилазы (ТФ) – превращение дезоксифторуридина в 5-фторурацил. Поскольку экспрессия ТФ в опухолях значительно выше, чем в нормальных тканях, концентрация 5-фторурацила в них в 100 раз больше, чем в слизистых желудка, кишечника и других тканях. Противоопухолевое действие оказывает фторурацил, который приводит к торможению тимидилат-синтетазы и выключению ди- и трифосфатных метабо-

литов в ДНК и РНК с нарушением их синтеза и функции [9].

В заголовке мы отразили основную мысль нашего обзора – Кселода «работает» на всех этапах лечения и развития РМЖ: при второй и первой линиях химиотерапии метастатического рака, при агрессивном и неагрессивном течении болезни, с Her2-позитивным и с Her2-негативным РМЖ в качестве неоадъюванта и адъюванта, при лечении пожилых больных. Проанализированы токсичность препарата и варианты его дозирования. Обычной практикой изучения эффективности новых препаратов является их оценка сначала во второй линии химиотерапии и лишь после – доказательства их активности при применении в первой линии.

В метаанализе [10] приведены результаты 5 крупных исследований Кселоды в монотерапии 1476 больных, леченных ранее антрациклинами и таксанами. Противоопухолевый эффект регистрировался в диапазоне 14–29%, медиана времени до прогрессирования варьировала от 3,8 до 5 месяцев, медиана общей выживаемости – от 11,1 до 15,6 месяца. В ряде исследований эффективность Кселоды сравнивалась с противоопухолевым действием винорелбина (этот препарат резервирован для второй линии терапии метастатического рака молочной железы). Во время III фазы исследования было показано, что эффект в группе получавших Кселоду ($n = 54$) был 24%, время до прогрессирования – 5 месяцев, общая выживаемость – 14,6 месяца, 1-летняя выживаемость – 29%. В группе, леченной винорелбином, эффект составил 28%, время до прогрессирования – 3,7 месяца, общая выживаемость – 12,5 месяца, 1-летняя выживаемость – 17%. При сравнении Кселоды и гемцитабина и винорелбина во второй линии терапии РМЖ выживаемость до прогрессирования после применения одного препарата составила 21 месяц, после комбинации – 13,5 месяца [11]. Комбинация капецитабина (1 г/м², 1–14-й

дни, каждые 3 недели) и винорелбина (25 мг/м², 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели) оценена в 4 исследованиях, эффект регистрировался во второй линии терапии у больных с Her2-негативным метастатическим РМЖ в 33–50%, время до прогрессирования составило 5–8 месяцев, общая выживаемость при разных исследованиях – от 11 до 27 месяцев [10].

Кселода вместе с трастузумабом или лапатинибом изучалась во второй линии терапии больных Her2-позитивным РМЖ. В немецком рандомизированном исследовании Her2-позитивные больные, прогрессирующие на комбинациях таксанов с трастузумабом, получали Кселоду в комбинации с трастузумабом или только Кселоду. Время до прогрессирования составило 8,5 и 5,6 месяца соответственно, HR = 0,69 в пользу комбинации препаратов ($p = 0,034$). Общая выживаемость после комбинации – 25,5 месяца, после монотерапии Кселодой – 20,3 месяца (тоже высокий показатель). Комбинация Кселоды и лапатиниба эффективна у Her2-позитивных больных после терапии таксанами, антрациклинами и трастузумабом. Время до прогрессирования при применении комбинации – 6,2 месяца, при монотерапии Кселодой – 4,3 месяца, HR = 0,57, $p < 0,001$ [13].

Информация об эффективности Кселоды во второй линии терапии больных метастатическим РМЖ послужила основанием для оценки препарата в первой линии терапии. Удовлетворительная переносимость, низкая токсичность, прием внутрь – свойства препарата, которые побудили исследователей оценить его эффективность у женщин старше 65 лет. У таких больных было показано, что разовые дозы 2500 мг/м² и 2000 мг/м² капецитабина (последние были снижены из-за токсичности) приводят к одинаковым показателям противоопухолевого эффекта и времени до прогрессирования [14]. Дальнейшее снижение суточной дозы до 1600 мг/м² не уменьшило противоопухолевого эффекта Кселоды у пожилых больных [15].

Представляет интерес исследование, проведенное в 35 медицинских центрах Германии, включавшее 160 нелеченых больных, 76,4% (Карновский 90–100%), 23,6% – 70–80%. После радикальной операции у них прошло менее 2 лет (93,3%), ЭР+ в 59%, ЭР- в 40,4%, адъювантная терапия в 59,6% (таксаны, антрациклины), метастазы в печень – в 43,5%, в кости – 57,1%, в легкие – 32,2%, в лимфатические узлы – 26%, в кожу – 5,6%. Больные получали Кселоду по 1000 мг/м² 2 раза в день с 1-го по 14-й день, до прогрессирования. Общие результаты исследования следующие: контроль болезни – 64%, общий эффект – 26,1%, полный эффект – 8,1%, медиана времени до прогрессирования – 31,6 недели, общая выживаемость – 74,2 недели. При стратификации результатов оказалось, что в отношении результативности лечения прогностическое значение имеют два фактора: возраст старше 65 лет и развитие ладонно-подошвенного синдрома, совпадающее с большей эффективностью. Так, у пожилых больных медиана времени до прогрессирования составляла 38 недель, у более молодых – 26,8 недели (p = 0,002); эффект у пожилых – 33,3%, у лиц моложе 65 лет – 19,8% (p = 0,05). Среди пациентов с развившимся синдромом «кисть – стопа» время до прогрессирования составило 40,8 недели, без этого синдрома – 20,4 недели (p = 0,05), общая выживаемость – 99,7 и 61,7 недели соответственно (p = 0,02) [16]. Яркое и результативное исследование роли Кселоды при малоагрессивном течении метастатического РМЖ выполнили французские авторы [17]. Они проанализировали результаты применения Кселоды в первой линии химиотерапии у 226 больных (гормонотерапия, возможно, применялась ранее). Целями исследования были продление жизни пациентов, контроль симптомов, сохранение качества жизни. Выбор Кселоды для терапии диктовался слабым миелотоксическим и эметогенным эффектами препарата, удобной лекарственной формой, без развития флеби-

тов и возможностей эксвазации, отсутствием среди осложнений алопеции (тягостного побочного эффекта и частой причины полного отказа от химиотерапии), возможностью лечения в амбулаторном режиме. Характеристика больных: среднее время от первичной диагностики до появления метастазов – 52 месяца, гормональные рецепторы положительные в 82%, Her2+ – в 7% случаев, получали адъювантную химиотерапию (без капецитабина) 48%, адъювантную эндокринотерапию – 33%, эндокринотерапию по поводу метастатического рака – 53% больных, химиотерапия для метастатического рака не применялась. Кселода назначалась больным в возрасте 67,7 лет в дозе 1000 мг/м² 2 раза в день с 1-го по 14-й день, в дозе 500–900 мг/м² – 2 раза в день (24% больных с медианой возраста 75,8 лет). Висцеральные метастазы присутствовали у 131 больной (57,9%), метастазы в кости – в 29%, в мягкие ткани – в 13% случаев. Объективный эффект зафиксирован в 56%, продолжительность эффекта – 13,2 месяца, стабилизация – в 20%, ее продолжительность – 7,3 месяца. Среднее время до прогрессирования составило 8,8 месяца. Медиана общей выживаемости – 23,6 месяца от начала приема капецитабина. Выжили в течение 1, 2, 3, 4, 5 лет – 77%, 49%, 32%, 24%, 9% больных соответственно. Ладонно-подошвенный синдром II степени наблюдался в 23% случаев, III степени – в 9%, диарея IV степени – в 1%, I и II степеней – в 13%, тошнота III и IV степеней – в 2,5% случаев. Авторы считают, что при медленной прогрессии заболевания капецитабин является препаратом выбора. В арсенале адъювантной терапии многие годы лучшим считался режим CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил), разработанный в Милане в 1970-х гг. Bonadonna и соавт. Уже известны 30-летние результаты лечения менструирующих пациенток с поражением 1–3 лимфатических узлов: выжили после CMF 37,7%, в хирургическом контроле 24,5% [18]. Позднее стали использоваться режимы

на основе доксорубина и таксанов, вытеснивших из онкологической практики схему CMF. Японские авторы заметили, что таксаны и циклофосфамид повышают экспрессию тимидин-фосфорилазы в раковых и стромальных клетках, и предложили добавлять в этот режим капецитабин, который активизируется в опухолевых клетках благодаря ТФ [19]. Финские исследователи, опираясь на приведенные выше данные японских исследователей, включили в состав режима DEC (доцетаксел, эпирубицин, циклофосфамид) капецитабин в надежде, что более длительная экспозиция фторурацила (из капецитабина) позволит повредить медленно пролиферирующие, циркулирующие опухолевые клетки. В исследование включались больные с поражением регионарных лимфоузлов или без них, но в этом случае первичная опухоль должна была быть более 2 см в диаметре, рецепторы прогестерона отрицательные, ECOG – 0 или 1, нормальные почечная и сердечная функции, разрешалось включение больных с 1,5 XN печеночных ферментов и с 2,5 XN щелочной фосфатазы. Критерии исключения: отдаленные метастазы, больные без поражений лимфоузлов – с муцинозными, медулярными, папиллярными и тубулярными формами РМЖ. Адъювантная терапия начиналась через месяц после операции. Выполнялось 6 адъювантных трехнедельных курсов химиотерапии. Больные первой – исследовательской – группы (n = 753) получали режим DX – 3 трехнедельных цикла, а затем режим CEX – 3 трехнедельных цикла:

- | | |
|------------|--|
| DX | <ul style="list-style-type: none"> • доцетаксел 60 мг/м² 1 день; • Кселода 900 мг/м² 2 раза в день с 1-го по 15-й дни (в 1-й день вечером, в 15-й день утром); |
| CEX | <ul style="list-style-type: none"> • циклофосфамид 600 мг/м² 1 день; • эпирубицин 75 мг/м² 1 день. |



Больные во второй – контрольной – группе (n = 744) получали 3 трехнедельных цикла доцетаксела, а затем 3 трехнедельных цикла СЕФ (циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил):

- доцетаксел** • 80 мг/м² 1 раз в 3 недели (доза выше, чем в опытной группе), 3 цикла;
- СЕФ**
- циклофосфамид 600 мг/м² 1 день;
 - эпирубицин 75 мг/м² 1 день;
 - фторурацил 600 мг/м² 1 день;
- циклы повторяют каждые 3 недели.

Приводим основные результаты этого крупного исследования. Отдаленные метастазы возникли в контрольной группе в 10%, в опытной группе – в 6% случаев, HR = 0,64, p = 0,014. Локальные рецидивы возникли в 1% случаев в контрольной и в 0,6% в опытной группе, HR = 0,5, смертность от РМЖ в группе контроля – 5%, в опытной группе – 2%, HR = 0,51, p = 0,021. Осложнения III и IV степеней, частота которых выше в опытной группе: диарея – 6% и 3%, ладонно-подошвенный синдром – 11% и 1%, поражение ногтей – 5% и 1%. Осложнения III и IV степеней, частота которых выше в контрольной группе: нейтропения – 98% и 86%, фебрильная нейтропения – 9% и 4%, миалгия – 8% и 4%. Тошнота, рвота, стоматиты, тромбоцитопения, повышение печеночных ферментов отмечались с одинаковой частотой в обеих группах. Исследование демонстрирует полезность включения капецитабина в программы адъювантной терапии РМЖ [20].

К моменту завершения этого большого кооперированного исследования стали известны данные O`Shaghessy и соавт. о большей эффективности режима DX, чем доцетаксела, при метастатическом РМЖ. Медиана общей выживаемости при второй линии терапии составила у больных, получавших доцетаксел, 11,5 месяца,

а доцетаксел в комбинации с Кселодой – 14,5 месяца (p = 0,0126) [21]. Неoadъювантная терапия при РМЖ может назначаться первично неоперабельным больным из-за местного распространения или операбельным больным из-за невозможности выполнить им сохранный операцию. Доказана полезность антрациклиновых комбинаций, применяемых неoadъювантно, но в то же время констатируется частое развитие кардиотоксичности, мешающей в последующем назначению Герцептина при показаниях или лучевой терапии при левосторонней локализации опухоли [22]. Таксаны (доцетаксел и паклитаксел) улучшили результативность неoadъювантных комбинаций на основе доксорубина [23, 24].

Наше внимание привлекла недавняя работа бельгийских авторов, оценивших эффективность неoadъювантного режима «доцетаксел + Кселода» у пациентов с Her2-негативным местнораспространенным раком и режим «доцетаксел + Кселода + трастузумаб» у больных Her2-позитивным раком. Пациенты с Her2-негативным раком получали Кселоду 900 мг/м² 2 раза в день 14 дней каждые 3 недели + доцетаксел 36 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели, всего 6 циклов. Пациенты с Her2-позитивным раком получали ту же схему + Герцептин 6 мг/кг 1 раз в 3 недели, 6 циклов, а затем этот препарат еще адъювантно 6 циклов. Большинство больных были в IIIа и IIIб стадиях. Сохраненные операции выполнены в 17% случаев в группе DX и в 16% в группе TDX, полный гистологический эффект (pCR) отмечен в 15% и 40% в соответствующих группах. При стратификации pCR зафиксирован при ER- в 26,1% и 52,2% случаев, при ER+ – в 6,7% и 29,6%, при T4 (больших опухолях) – в 9,1% и 47,4% случаев, общий эффект – 79% и 88%. При анализе спустя 22 месяца живы 86% больных в группе Her2+ и 75% в группе Her2-.

На небольшом материале проанализирован неoadъювантный эф-

фект Кселоды и облучения, после неэффективного применения режима на основе антрациклинов у 27 больных с местнораспространенным РМЖ. Больные получали Кселоду 850 мг/м² 2 раза в день 14 дней каждые 3 недели и лучевую терапию (25 фракций, 50 Гр). Объективный эффект зарегистрирован в 37,5%, радикальная операция выполнена в 85% случаев. Время до прогрессирования – 10 месяцев, общая выживаемость еще не достигнута, спустя 2 года выжили 69,5% [26].

I и II фазы исследования капецитабина были проведены на больных раком толстой кишки, определена стандартная доза Кселоды 1250 мг/м² 2 раза в день в течение 14 дней, 7 дней перерыв. При превышении ее наблюдались ладонно-подошвенный синдром и диарея на втором месяце лечения у ряда больных [27, 28]. Во время II и III фаз исследования Кселоды на больных РМЖ оказалось, что у 27–50% пациентов потребовалось снижать дневную дозу на 25%. При этом эффект сохранился, а токсичность была лучше у больных, получавших препарат в дозе 1000 мг/м² [14, 29].

Были проведены рандомизированные исследования III фазы, и оказалось, что при сниженной до 1000 мг/м² дозе (2 раза в день) опухолевый контроль сохранялся в 61–66% случаев, медиана времени до прогрессирования составила 5,7–6 месяцев, общая выживаемость – 21,2–24 месяца [29, 30]. В последующих исследованиях суточная доза капецитабина была уменьшена до 650 мг/м² 2 раза в день. Так, Stockler и соавт. сравнивали 2 режима монотерапии капецитабина со схемой CMF в первой линии терапии диссеминированного РМЖ. В первой группе пациенты получали монотерапию капецитабином 1000 мг/м² 2 раза в день 14 дней каждые 3 недели, во второй группе – капецитабин 650 мг/м² 2 раза в день непрерывно 21 день и более. Третья группа получала классический режим CMF. Эффект и время до прогрессирования в трех группах были одинаковы – 18–22%,

время до прогрессирования после CMF – 7 месяцев, после капецитабина при каждом режиме – 6 месяцев ($p = 0,2$). Но общая выживаемость была выше в группах с капецитабином – 22 месяца, в группе с CMF – 18 месяцев. Лечение с Кселодой продолжалось более 6 месяцев у 40–41% и более года у 17–19%, с CMF – более 6 месяцев у 22% и более года у 5% [29, 30].

Приводим результаты 24 ретроспективных исследований (оценивались время до прогрессирования и частота ЛПС). Больные во второй линии терапии получали дозы 1250 мг/м²; 1125 мг/м² и менее 1000 мг/м² 2 раза в день. Эффект одинаков, время до прогрессирования – 2,8; 4,6 и 3,5 месяца. ЛПС наиболее часто развивался при дозе 1250 мг/м² [30].

При первой линии терапии ($n = 226$) сравнивались дозы капецитабина > 1000 мг/м² и < 1000 мг/м², не была найдена разница в эффекте, время до прогрессирования – 9,2 и 8,6 месяца, толерантность лучше при меньшей дозе [17]. Снижение начальной дозы капецитабина до 650 мг/м² позволяет провести большее число циклов терапии (до 35). По данным Rossi, среднее число циклов у больных, ответивших эффектом, было 13 [31].

В испанском анализе токсичности III/IV степеней при дозах 1250 мг/м² 2 раза в день и 1000 мг/м² 2 раза в день частота ЛПС – 25% и 20%, диареи – 18% и 5%, стоматитов – 13% и 4%, рвоты – 7% и 4%, астении – 10% и 13%. Авторы утверждают, что доза 1000 мг/м² 2 раза в день предпочтительнее, чем 1250 мг/м² 2 раза в день, доза 650 мг/м² лучше переносима, возможно более длительное применение, эффекты и сроки выживаемости близки к регистрируемому при дозе 1000 мг/м² 2 раза в день 14 дней [32].

Обзор токсичности капецитабина, выполненный Mikhail и соавт. (2010), содержит ряд ценных советов по использованию дозовых режимов при нарушении функции почек, печени, кардиотоксичности, при приеме у пожилых [33]. При исходных показателях кли-

ренса креатинина до 30–50 мл/мин доза Кселоды должна снижаться на 25%, при падении показателя < 30 мл/мин прием препарата противопоказан.

Указание по поводу ограничения назначения капецитабина при повышении билирубина, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы не столь категорично, как при изменениях клиренса креатинина. Однако больные с печеночными нарушениями должны чаще мониторироваться. Кардиотоксичность капецитабина сравнима с токсичностью фторурацила (от 1 до 18%), проявления ее – кардиоспазм или прямой токсический эффект на миокард. Эффект реверсируется в течение 48 часов после прекращения приема Кселоды (возможно снижение доз в зависимости от степени кардиотоксичности и полное прекращение приема препарата) [34].

Для лиц старше 70 лет более приемлемой является доза капецитабина < 1000 мг/м² 2 раза в день. При дозе 1250 мг/м² 2 раза в день частота осложнений у лиц пожилого возраста гораздо выше [35].

Выводы

1. Пероральный фторпиримидин – капецитабин избирательно активируется в опухолях, потому что в них выше экспрессия ТФ, чем в нормальных тканях. Концентрация фторурацила в опухолевых клетках увеличивается во много раз по сравнению с его внутривенным введением.

2. Капецитабин – удобный партнер в комбинациях с таксанами или алкилирующими агентами, поскольку указанные группы препаратов усиливают экспрессию ТФ в опухолевых клетках и профиль их токсичности отличается от своеобразных осложнений фторпиримидиновых лекарств.

3. Эффект Кселоды по показателям общей выживаемости во второй линии терапии выше, чем от применения винорелбина или его комбинации с гемцитабином.

4. Комбинация Кселоды и винорелбина считается активной во

второй линии терапии метастатического РМЖ, поскольку эффект регистрируется до 50%, а общая выживаемость составляет от 13 до 27 месяцев.

5. Кселода хорошо сочетается с трастузумабом или лапатинибом во второй линии терапии Her2-позитивных больных, общая выживаемость – 20,3 месяца.

6. Капецитабин является лекарством выбора первой линии терапии при медленном прогрессировании метастатического РМЖ из-за слабой миелотоксичности и эметогенности и высокой активности. Во французском исследовании медиана общей выживаемости этих больных – 23,6 месяца от начала приема препарата.

7. Включение Кселоды в адъювантный режим «доцетаксел + эпирубицин + циклофосфамид» повысило при сравнении эффект режима «доцетаксел + эпирубицин + циклофосфамид + фторурацил».

8. Включение Кселоды в адъювантный режим DECF (доцетаксел, эпирубицин, циклофосфамид, фторурацил) вместо фторурацила достоверно сократило частоту отдаленных метастазов (с 10 до 6%) и изменило профиль токсичности (повысило вероятность ЛПС и диареи, уменьшило миелотоксичность, фебрильную нейтропению, нейропатию, миалгию).

9. Эффект неoadъювантного введения Кселоды и доцетаксела при Her2-негативных опухолях и Кселоды, доцетаксела и трастузумаба при Her2-позитивных опухолях IIIa и IIIb стадий привел к возможности выполнения сохраненных операций в 15% при Her2- и 40% при Her2+.

10. Используется сравнительно новый режим Кселоды 1000 мг/м² 2 раза в день с 1-го по 14-й день с семидневным интервалом. Эффективность не изменилась в сравнении с дозой с 1250 мг/м² 2 раза в день, но уменьшилась токсичность.

11. Доза Кселоды 650 мг/м² 2 раза в день позволяет увеличить продолжительность терапии, сохранить эффективность больших доз и уменьшить токсичность. ☺

Терапия Кселодой высокоэффективна¹⁻³ при раке молочной железы, обеспечивает увеличение выживаемости, сохраняя привычный образ жизни пациентки.

- © Монотерапия Кселодой в 1 линии увеличивает выживаемость на 33% по сравнению с трехкомпонентной схемой CMF при метастатическом раке молочной железы¹
- © Комбинация Кселоды с доцетакселом в 1 линии – терапия выбора для больных агрессивными формами рака молочной железы^{*2-3}

*1) Молодые пациентки с впервые выявленным метастатическим раком молочной железы, с отрицательным статусом HER2;

2) Пациентки с быстро рецидивирующим раком молочной железы.

реклама



1. O'Shaughnessy J et al. Ann Oncol 2001;12:1247-54;
2. O'Shaughnessy J et al. J Clin Oncol 2002;20:2812-23;
3. Leonard R et al. Semin Oncol 2004;31(Suppl. 10):21-8;

ID _ 2010-0104

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

почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин). Исходное содержание нейтрофилов <1,5 x 10⁹/л и/или тромбоцитов <100 x 10⁹/л. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** При ИБС, почечной недостаточности средней степени тяжести или печеночной недостаточности, возрасте старше 60 лет, одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда, наследственном дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Побочные действия:** Следующие нежелательные реакции возникли у ≥10% пациентов: *Со стороны обмена веществ:* анорексия; *Со стороны системы пищеварения:* диарея, рвота, тошнота, стоматит (в том числе язвенный), боли в животе; *Со стороны кожных покровов:* ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей), дерматит. *Прочие:* повышенная утомляемость, повышенная сонливость. Подробная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению, РУ ПН-016022/01

Кселода
капецитабин

Эффективная химиотерапия
для полноценной жизни

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





Роль трастузумаба (Герцептина) в персонализации лекарственной терапии рака желудка

Д.м.н., проф. В.А. ГОРБУНОВА

Лекарственное лечение рака желудка за последние годы претерпело значительные изменения. В статье обсуждаются возможности повышения эффективности химиотерапии за счет применения комбинированных режимов. Основной акцент сделан на применении таргетного препарата Герцептин в комбинации с химиотерапией у больных HER2-положительным раком желудка.

Рак желудка занимает второе место в структуре онкологической смертности в мире. Восточная Европа по заболеваемости находится на третьем месте после Японии и Китая. В России ежегодно регистрируются 40 000 новых случаев и 25 000 смертей от рака желудка.

В развитии лекарственного лечения рака желудка наблюдаются тенденции, характерные для лечения чувствительных к химиотерапии опухолей.

Метаанализ рандомизированных исследований при раке желудка показал, что комбинированная химиотерапия приводит к существенному повышению показателей общей выживаемости по сравнению с монохимиотерапией или наилучшей поддерживающей терапией [1].

Режим DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил (5-ФУ)) при-

знан стандартом лечения на современном этапе в США. Однако этот режим обладает выраженной миелотоксичностью: по зарубежным данным, нейтропения 3–4-й степени развивается в 82,3% случаев. Была предложена следующая модификация режима DCF: доцетаксел (Таксотер) 75 мг/м² во 2-й день, цисплатин 75 мг/м² во 2-й день, 5-ФУ

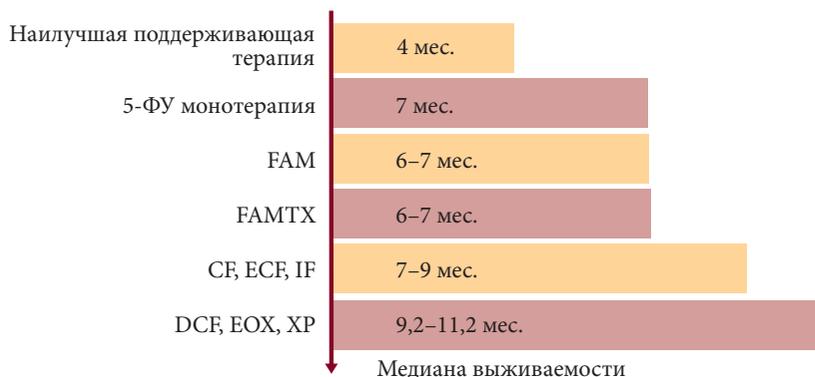
500 мг/м² – 3-часовая инфузия в 1, 2, 3-й дни каждые 21 день (TRF), что позволило сохранить эффективность терапии (ОЭ = 48,1%, МВДП = 5,5 мес.; МОВ = 11,5 мес.; 1-годичная выживаемость – 46,6%) и снизить частоту побочных эффектов: нейтропения 3–4-й степени – с 82,3% до 57,1%, фебрильная нейтропения 3–4-й степени – с 30% до 10,3% [2].

Наиболее эффективные режимы комбинированной химиотерапии, такие как DCF, EOX (эпирубицин, оксалиплатин, капецитабин), XP (капецитабин, цисплатин), позволили увеличить медиану выживаемости больных с диссеминированным раком желудка до 9,2–11,2 мес. (рис. 1) [2, 3, 4].

Фундаментальные исследования подтвердили наличие амплификации и гиперэкспрессии гена HER2

Таблица 1. Гиперэкспрессия HER2 при различных опухолях

Тип опухоли	Гиперэкспрессия HER2
Рак молочной железы	15–25%
Рак яичников	32%
Рак желудка	12–55%
Немелкоклеточный рак легкого	27–56%
Мезенхимальные опухоли	37%
Рак мочевого пузыря	36%
Рак пищевода	60–73%
Рак слюнных желез	32–62%



FAM – 5-фторурацил, доксорубин, митомин.
 FAMTX – 5-фторурацил, доксорубин, метотрексат.
 CF – цисплатин, 5-фторурацил.
 ECF – эпирубидин, цисплатин, 5-фторурацил.
 IF – иринотекан, 5-фторурацил, лейковорин.
 DCF – доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил.
 EOX – эпирубидин, оксалиплатин, капецитабин.
 XP – капецитабин, цисплатин.

Рис. 1. Рак желудка. Динамика выживаемости больных при различных режимах химиотерапии

не только при раке молочной железы, но и при ряде других солидных опухолей (табл. 1) [5].

Учитывая усиливающийся интерес к возможностям таргетной терапии и известные с 1994 г. данные о частоте гиперэкспрессии HER2 при раке желудка (по разным данным, у 12–55% больных), начато изучение Герцептина у больных с HER2-положительным раком желудка.

С этой целью было организовано международное рандомизированное исследование III фазы ToGA (Trastuzumab for Gastric Adenocarcinoma) [6]. В качестве схемы химиотерапии был выбран режим: 5-фторурацил или капецитабин с цисплатином ± трастузумаб (Герцептин). Данный режим был выбран как один из наиболее эффективных, хорошо переносимых, универсальных, используемых в качестве схемы сравнения во многих исследованиях.

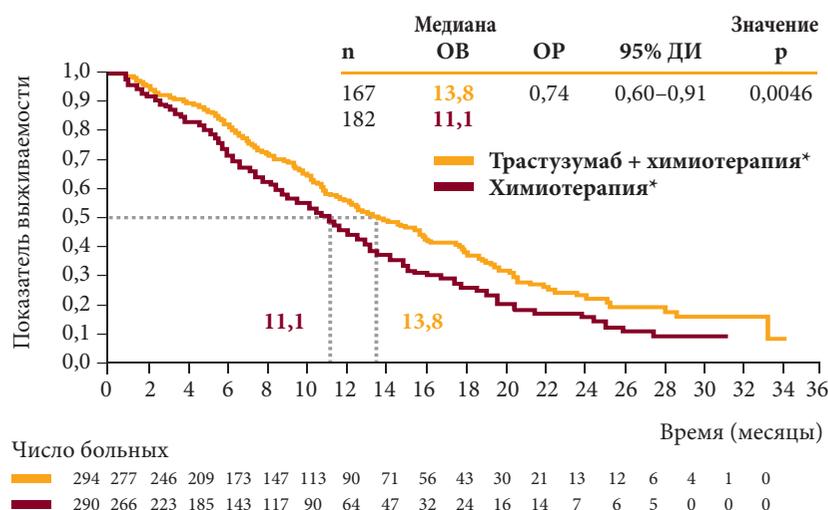
В качестве факторов стратификации рассматривались: распространенность процесса, локализация опухоли (желудок или пищеводно-желудочный переход – ПЖП), измераемая или неизмеряемая опухоль, общее состояние больного по шкале ECOG (0–2), какой фторпиримидиновый препарат был использован – 5-фторурацил или капецитабин.

Критериям включения соответствовали мужчины и женщины старше 18 лет с гистологически подтвержденной неоперабельной местнораспространенной рецидивной или метастатической аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода; с общим статусом пациента 0–2 по критериям ECOG; с ненарушенной функцией печени, измеряемыми или неиз-

меряемыми очагами. HER2-статус опухолей определялся централизованно с помощью иммуногистохимии (HercepTest, Dako, Denmark) и флуоресцентной гибридизации in situ (FISH; HER2 FISH pharmDx, Dako). Вследствие биологических различий, характерных для опухолей молочных желез и желудка, особенно из-за гетерогенности опухолей, для рака желудка была разработана новая классификация иммуногистохимических критериев, специфичных для рака желудка. Эти критерии были скорректированы согласно исследованию Hofmann и соавт. [7].

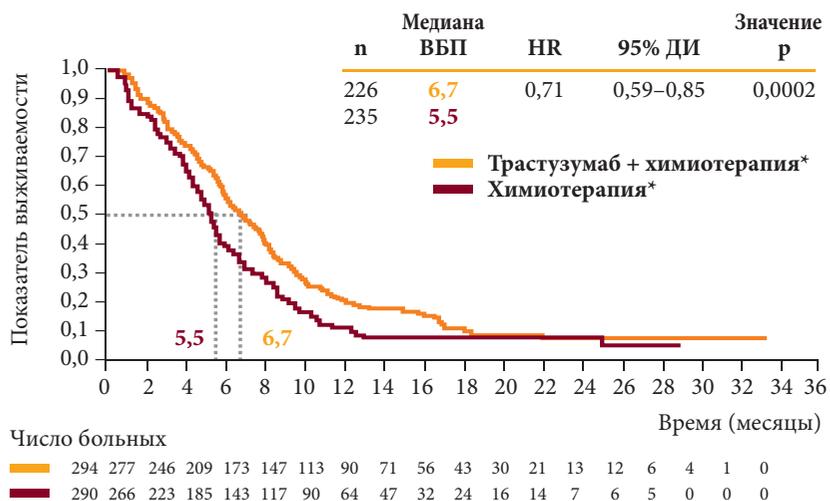
Главной целью исследования ToGA являлось сравнение общей выживаемости больных. Был проведен скрининг 3807 больных, у 810 из них (22,1%) выявили HER2-положительный статус опухоли. В исследовании участвовали 584 пациента, удовлетворявшие всем критериям включения. Больные были рандомизированы на 2 группы: 290 больных получали 5-фторурацил или капецитабин с цисплатином, а 294 пациента – те же схемы + трастузумаб.

Главная цель исследования была достигнута: улучшились как общая выживаемость, так и выживаемость без прогрессирования



* Фторпиримидин + цисплатин. Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ОВ – общая выживаемость.

Рис. 2. Медиана общей выживаемости при первичном анализе выборки в исследовании ToGA



* Фторпиримидин + цисплатин.

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ВВП – выживаемость без прогрессирования.

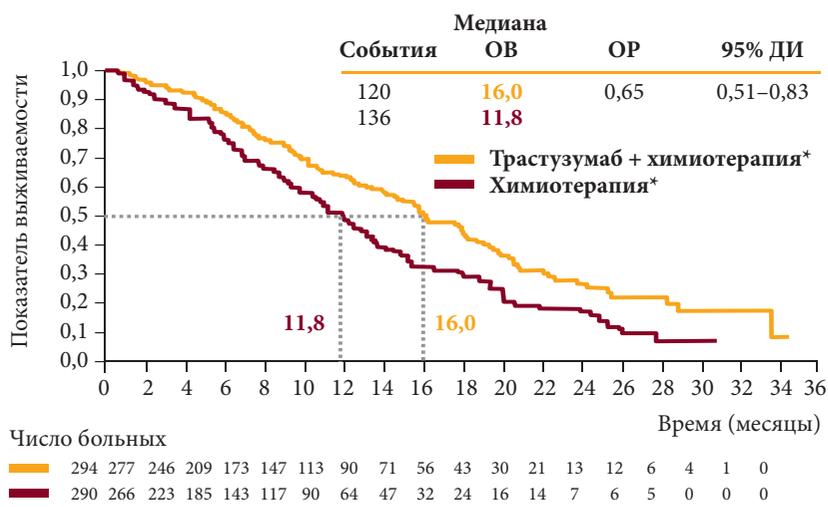
Рис. 3. Медиана выживаемости без прогрессирования при первичном анализе выборки в исследовании ToGA

ния у больных, получавших лечение трастузумабом (Герцептином). Медианы общей выживаемости составили: 13,8 мес. у больных, получавших трастузумаб в комбинации с химиотерапией, и 11,1 мес. у больных, получавших химиотерапию ($p = 0,0046$) (рис. 2). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) – 6,7 мес. и 5,5 мес. соответственно ($p = 0,0002$) (рис. 3). Объективный эффект (ОЭ) был также достоверно лучше у больных, получавших лечение Герцептином. Полная регрессия опухоли составила 5,4 и 2,4% ($p = 0,0599$), частичная регрессия – 41,8 и 32,1% ($p = 0,0145$), объективный эффект – 47,3 и 34,5% ($p = 0,0017$) в группах с Герцептином и без него соответственно. Анализ общей выживаемости (ОВ) в подгруппах стратификации с учетом разновидностей морфологического типа рака желудка (диффузный, интерстициальный, смешанный), числа зон метастазирования, статуса HER2 опухоли, региона проведения исследования и др. продемонстрировал улучшение результатов с помощью Герцептина практически во всех подгруппах, за исключением худших показателей в подгруппах больных с ECOG-2 и диффузной формой рака. От-

дельно проанализирована ОВ в зависимости от статуса HER2. При этом было показано, что при FISH-положительных опухолях, которые имели иммуногистохимический показатель HER2 (1+), пользы от применения Герцептина получено не было, она была также минимальной при ИГХ0/FISH+. При объединении этих подгрупп общий показатель был отрицательным. В то же время медианы общей выживаемости для больных с ИГХ2/FISH+, получавших лечение с Герцептином и без него, составили 17,3 и 10,8 мес., для больных с ИГХ3+/FISH+ – 17,9 и 12,3 мес. соответственно. Для больных с ИГХ3+/FISH(-) медиана ОВ была высокой независимо от применения Герцептина – 17,7 и 17,5 мес. Таким образом, данная характеристика является прогностически наиболее благоприятной. Общая выживаемость у больных с ИГХ2+/FISH+ или ИГХ3+ была значительно лучше в группе больных, получавших химиотерапию с Герцептином: 16 мес. по сравнению с 11,8 мес. (рис. 4). Частота подобной экспрессии HER2 составила 16%. В ходе анализа переносимости используемой комбинации препаратов не было отмечено увеличения частоты побочных эффектов (как гематологической, так и негемато-

логической токсичности) у больных, получавших лечение Герцептином.

В ходе исследования тщательно контролировали возможную кардиотоксичность. С этой целью оценивали фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), проявления сердечной недостаточности и других возможных осложнений. Случаи сердечной недостаточности были единичными: 2 человека в группе без Герцептина и 1 – в группе с Герцептином. Бессимптомное снижение ФВЛЖ < 50% зафиксировано у 14 (5,9%) больных в группе с Герцептином и у 2 (1,1%) – в группе без него, ФВЛЖ < 50% и $\geq 10\%$ отмечена у 11 (4,6%) и 2 (1,1%) больных соответственно. В качестве примера успешного лечения больного, получавшего в соответствии с протоколом лечение Герцептином в комбинации с Кселодой и цисплатином, приводим выписку из истории болезни. Больной А., 71 год, обратился в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в январе 2006 г. с жалобами на чувство жжения в эпигастральной области, болезненность в правом подреберье. Был поставлен диагноз рака желудка $T_3N_2M_1$ IV стадии с метастазами в печени и забрюшинных лимфоузлах. Гистологически опухоль представляла собой высокодифференцированную аденокарциному HER2+++ (ИГХ3+). С марта по июль 2006 г. проведено 6 курсов химиотерапии Кселодой и цисплатином в комбинации с Герцептином. В результате 4 курсов терапии отмечена частичная регрессия опухоли: при ЭГДС от 24.04.2006 на месте изъязвленной опухоли в средней трети тела желудка определяется рубцующийся дефект 1,0 x 1,2 см. ФВЛЖ – 55%. Метастаз в левой доле, размер которого до лечения составлял 6,5 x 3,8 см, распался на 2 очага – 1,2 x 1,2 см и 1,2 x 0,8 см. Метастаз в правой доле 7,8 x 7,0 см уменьшился до 4,2 x 2,2 см. Забрюшинные лимфоузлы уменьшились с 1,2 см в диаметре до 0,8 см. С июня 2006 г. больному продолжена поддерживающая терапия Герцептином по 6 мг/кг 1 раз в 3 недели.



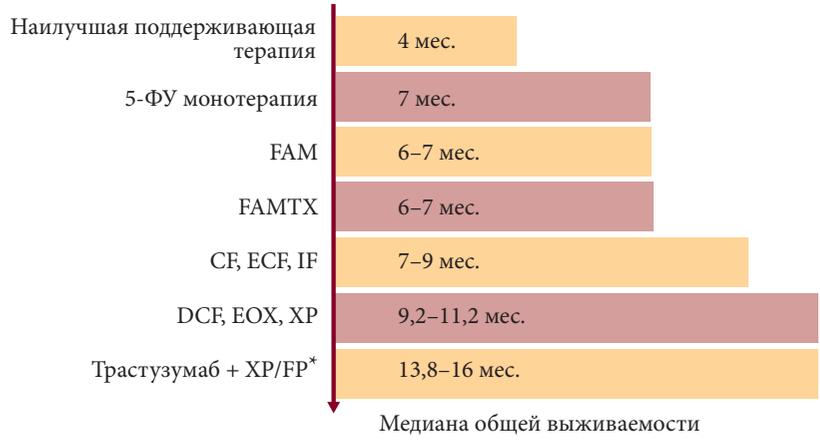
* Фторпиримидин + цисплатин.

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ОВ – общая выживаемость.

Рис. 4. Медиана общей выживаемости при ИГХ2+/FISH+ или ИГХ3+ (поисковый анализ) в исследовании ToGA

При ЭГДС от 24.11.2007 на месте опухоли определяются рубцовые изменения, при цитологическом и гистологическом исследованиях элементов опухоли не получено. При КТ от 18.08.2008 сохраняется частичная регрессия: метастазы в левой доле печени – 0,7 x 0,7 см и 0,2 x 0,3 см (контуры нечеткие, возможен фиброз), метастаз в правой доле – 2,0 x 1,1 см (контуры нечеткие и тяжистые, возможен фиброз). В связи с острым инсультом, случившимся 20.01.2009, лечение Герцептином было прекращено. После восстановления состояния пациента с 05.02.2009 возобновлена поддерживающая терапия Герцептином, и 26.02.2009 выполнена пункционная биопсия очагового образования в печени. При цитологическом исследовании получены клетки рака, что подтвердило частичную, но не полную ремиссию заболевания у пациента. Однако 10.06.2009 при КТ выявлено прогрессирование процесса. В дальнейшем проводилась химиотерапия Кселодой (со стабилизацией процесса), от которой больной был вынужден отказаться в связи с плохой переносимостью лечения. Продолжительность частичной ремиссии составила 36 мес.

Продолжительность жизни от момента начала лечения – более 60 мес. Таким образом, итоги исследования ToGA показали, что в результате добавления Герцептина к комбинированной химиотерапии 5-фторурацилом или капецитабином



FAM – 5-фторурацил, доксорубин, митомин.
 FAMTX – 5-фторурацил, доксорубин, метотрексат.
 CF – цисплатин, 5-фторурацил.
 ECF – эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил.
 IF – иринотекан, 5-фторурацил, лейковорин.
 DCF – доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил.
 EOX – эпирубицин, оксалиплатин, капецитабин.
 ХР – капецитабин, цисплатин.
 ФР – 5-фторурацил, цисплатин.

*Для больных раком желудка с опухолевой гиперэкспрессией HER2.

Рис. 5. Неоперабельный рак желудка. Динамика выживаемости больных при различных режимах химиотерапии

Онкология



Краткий обзор клинической программы исследований по препарату Вектибикс (панитумумаб)

К.м.н. Н.Н. СЕМЕНОВ

В обзоре рассмотрена эффективность Вектибикса – моноклонального антитела против рецепторов эпидермального фактора роста у больных с метастатическим колоректальным раком. Особое внимание уделено эффективности препарата при самостоятельном применении у резистентных больных (в III линии лечения).

Освещены аспекты эффективности препарата в зависимости от ключевой мутации гена KRAS в опухолях. Также обсуждена эффективность Вектибикса в сочетании с химиотерапией в I и II линиях лечения. Оценены возможности лечения и профилактики основного побочного эффекта Вектибикса – кожной токсичности.

Освещены перспективные исследования Вектибикса при различных опухолях в сочетании с химиотерапией, лучевой терапией и препаратами таргетной терапии.

Эффективность Вектибикса у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне или после химиотерапии, оценивали в ран-

доминированном контролируемом исследовании (463 пациента) и в открытых односторонних исследованиях (384 пациента). Безопасность Вектибикса у пациентов с мКРР, получивших не менее одной дозы препарата, оценива-

лась для 920 пациентов. Проведены исследования Вектибикса в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией у пациентов с другими солидными опухолями, а также в комбинации с химиотерапией у пациентов с мКРР.



Вектибикс в монотерапии мКРР

В 2006 г. M. Peeters и соавт. [1] впервые представили результаты исследования, в которое были включены 463 больных распространенным колоректальным раком с прогрессированием после режимов с оксалиплатином, иринотеканом и фторпиримидинами. В этом исследовании пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы Вектибикса 6 мг/кг 1 раз в 2 недели в сочетании с наилучшим поддерживающим лечением (best supportive care – BSC) или только одного наилучшего поддерживающего лечения (контрольная группа). Лечение проводили до прогрессии заболевания или до появления признаков непереносимой токсичности. В случае прогрессии заболевания пациенты из контрольной группы наилучшего поддерживающего лечения имели возможность перейти в дополнительное исследование и получать Вектибикс в дозе 6 мг/кг 1 раз в 2 недели (такой переход был у 75% больных после прогрессирования на лучшей поддерживающей терапии).

Взаимосвязь между наличием мутаций гена KRAS и результатами лечения была оценена в ретроспективном исследовании по архивным парафинированным образцам опухолевой ткани. Из 427 (92%) пациентов, у которых проводилась оценка гена KRAS, у 184 были обнаружены мутации гена. По результатам анализа через 8 недель среди пациентов с KRAS дикого типа прогрессирование не было отмечено у 59,7% больных, получавших Вектибикс, и только у 21,0% в группе с наилучшим поддерживающим лечением (различие 38,7%; 95% ДИ 27,4–50,0). Различие в медиане времени без прогрессирования для пациентов с мутациями KRAS не было отмечено в исследуемых группах. К 8-й неделе прогрессирование не было отмечено у 21,4% больных в груп-

пе Вектибикса и у 28,0% в группе наилучшего поддерживающего лечения. Различий по общей выживаемости между группами также не было отмечено.

Среди больных с KRAS дикого типа объективный эффект составил 17% для группы Вектибикса и BSC с медианой времени продолжительности ответа 19,7 недель и 0% для группы наилучшего поддерживающего лечения.

У пациентов с мутациями KRAS ни в одной группе объективных противоопухолевых эффектов зафиксировано не было. Стабилизация заболевания у пациентов с KRAS дикого типа отмечена у 34% пациентов в группе, получавшей Вектибикс, и у 12% пациентов в группе наилучшего поддерживающего лечения.

Таким образом, контроль заболевания в группе больных с немутированным (диким) типом гена KRAS, получавших Вектибикс, составил 51%.

Отсутствие объективного эффекта у больных с мутантным геном KRAS, получавших Вектибикс и BSC, продемонстрировало 100% положительную прогностическую ценность в отношении отсутствия эффективности терапии Вектибиксом у этой группы больных. Эти результаты обуславливают необходимость генотипирования KRAS перед началом лечения.

На основании этого исследования Вектибикс был разрешен к применению сначала FDA в США у больных мКРР с диким типом гена KRAS, а в дальнейшем в Европе и в России.

Вектибикс в комбинации с химиотерапией в терапии мКРР

Позднее были представлены результаты применения Вектибикса в I и II линиях терапии в сочетании с иринотеканом и оксалиплатином.

I линия терапии мКРР

J.-Y. Douillard и соавт. в ноябре 2010 г. представили окончатель-

ные результаты исследования эффективности Вектибикса в сочетании с FOLFOX4 против терапии FOLFOX4 в I линии химиотерапии распространенного колоректального рака [2]. В исследование были включены 1183 пациента, у 93% которых проспективно было оценено наличие мутации гена KRAS. Мутация гена была обнаружена у 40% больных в обеих группах. Анализ эффективности был проведен в соответствии со статусом KRAS.

Отсутствие объективного эффекта у больных с мутантным геном KRAS, получавших Вектибикс и BSC, продемонстрировало 100% положительную прогностическую ценность в отношении отсутствия эффективности терапии Вектибиксом у этой группы больных.

У больных с отсутствием мутации добавление к лечению Вектибикса достоверно увеличивало время до прогрессирования (9,6 мес. против 8,0 мес.) и частоту объективного ответа (55% против 48%). Также была отмечена и тенденция к увеличению общей выживаемости (23,9 мес. против 19,7 мес., $p = 0,07$). У больных с мутированным геном KRAS различий в эффекте не отмечалось. Время до прогрессирования составило 7,3 мес. против 8,8 мес., общая выживаемость – 15,5 мес. против 19,3 мес.

C.H. Köhne и соавт. в 2010 г. представили результаты исследования эффективности Вектибикса в комбинации с режимом FOLFIRI у 152 больных распространенным колоректальным раком в I линии терапии [3]. Также, как и в предыдущем исследовании, эффективность зависела от статуса гена KRAS. При сравнении больных с наличием и отсутствием мутации было пока-



зано значительное превосходство комбинации химиотерапии и Вектибикса по всем критериям у больных без мутации. Время до прогрессирования составило 8,9 мес. против 7,2 мес., частота полной и частичной ремиссии составила 56,5% против 37,9%.

II линия терапии мКРР

M. Peeters и соавт. в 2010 г. представили результаты исследования Вектибикса в сочетании с режимом FOLFIRI против химиотерапии FOLFIRI [4]. В исследовании были включены 1186 больных, у 55% которых был обнаружен дикий (немутированный)

Установленное в результате проведенных клинических исследований значение статуса гена KRAS привело к тому, что в настоящее время применение Вектибикса рекомендовано только у больных с отсутствием мутации этого гена.

Сравнительно небольшое исследование активности Вектибикса в сочетании с монотерапией иринотеканом было проведено A. Carrato и соавт. [5]. Оценивался режим введения каждые 3 недели, доза иринотекана составила 350 мг/м², доза Вектибикса – 9 мг/кг. В исследовании были включены 85 больных с прогрессированием после оксалиплатин-содержащих режимов. Время до прогрессирования у 53 больных с нативным KRAS составило 5,5 мес., общий эффект 22,6%, контроль болезни (полная, частичная ремиссии, стабилизация) 62,3%.

Ответ на вопрос об эффективности Вектибикса после прогрессирования на цетуксимабе был рассмотрен в исследовании PANERB [6]. В исследование были включены 32 пациента с распространенным колоректальным раком с нативным KRAS и прогрессированием после иринотекан-содержащих режимов и цетуксимаба. На фоне монотерапии Вектибиксом общий эффект составил 21,9%, и у 9,4% больных была отмечена стабилизация болезни. Время до прогрессирования составило 3,6 мес.

Среди больных, имевших эффект на иринотекане/цетуксимабе, общий эффект составил 54,5% и стабилизация дополнительно у 18,2%. Среди первично-резистентных к цетуксимабу больных эффективность была на уровне 7,7%, и дополнительно 7,7% больных имели стабилизацию болезни.

Это одно из первых исследований по изучению перекрестной резистентности двух ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста, демонстрирующего по меньшей мере их неполную перекрестную резистентность.

L.S. Schwartzberg и соавт. [7] анонсировали исследование по сравнению эффективности I линии химиотерапии mFOLFOX6 в сочетании с Вектибиксом или бевацизумабом у 280 больных метастатическим колоректальным раком с нативным статусом KRAS.

Помимо колоректального рака активность ингибиторов EGFR установлена при плоскоклеточном раке в области головы и шеи. Исследование I фазы с использованием Вектибикса в сочетании с химиотерапией карбоплатином/паклитакселом и лучевой терапией проведено L.J. Wirth и соавт. [8]. 19 больных получили лечение фиксированными еженедельными введениями карбоплатина и Вектибикса. 3 пациента получали паклитаксел 15 мг/м² еженедельно, остальные 16 – паклитаксел 30 мг/м² и лучевую терапию. При оценке было установлено 95% клинических полных ремиссий, и при медиане наблюдения в течение 21 мес. у этих больных рецидива болезни не отмечено.

Помимо исследований при распространенном колоректальном раке и раке в области головы и шеи проводится оценка активности Вектибикса при раке желудка (исследование REAL-3) [9], холангиокарциноме [10] и раке яичников [11].

Также довольно активно исследуются комбинации Вектибикса с другими препаратами таргетной терапии. Несколько исследований проводятся по изучению комбинации Вектибикса, мотесаниба (AMG 706, пероральный ингибитор ангиогенеза) и химиотерапии: FOLFIRI, FOLFOX [12]; карбоплатин/паклитаксел [13]; цисплатин/гемцитабин [14].

Интересное исследование комбинации Вектибикса и AMG 102 (моноклонального антитела против фактора роста гепатоцитов) проводится С. Eng и соавт. [15]. В исследование включены 18 больных с распространенным колоректальным раком и диким

При оценке результатов в группе с профилактическим применением средств было отмечено двукратное уменьшение частоты кожных реакций II и более степени и значительное улучшение качества жизни на фоне лечения Вектибиксом.

тип гена KRAS. При оценке эффективности, проведенной раздельно в зависимости от наличия мутации гена, было показано значительное улучшение результатов лечения при добавлении Вектибикса у больных с отсутствием мутации гена KRAS. В этой категории больных время до прогрессирования достоверно увеличивалось с 3,9 мес. до 5,9 мес., частота достижения полной и частичной ремиссии – с 10% до 35%, в то время как общая выживаемость увеличивалась с 12,5 мес. до 14,5 мес. (p = 0,12). У больных с мутированным геном различий в эффективности в исследуемых группах также отмечено не было. Время до прогрессирования составило 5,0 мес. и 4,9 мес., а полная и частичная ремиссия была отмечена у 13% и 14% соответственно.



(немутированным) типом гена KRAS. Максимальная переносимая доза на 6 дозовых уровнях не достигнута, и для исследования выбран режим Вектибикс 6 мг/кг и AMG 102 10 мг/кг каждые 2 недели.

J. Sarantopoulos и соавт. [16] в исследовании IV фазы оценили побочные эффекты комбинации AMG 479 (моноклонального антитела против инсулиноподобного фактора роста) и Вектибикса 6 мг/кг каждые 2 недели или гемцитабина 1000 мг/м², в дни 1, 8, 15-й каждые 4 недели у 18 больных рефрактерными солидными опухолями. Дозой AMG выбрано 12 мг/кг каждые 2 недели. У одного больного раком толстой кишки и диким (немутированным) типом гена KRAS отмечена частичная ремиссия после прогрессирования на цетуксимабе.

Основным побочным эффектом Вектибикса является кожная токсичность, имеющая различные проявления.

M. Peeters и соавт. [17] обобщили побочные эффекты применения Вектибикса на основе проведенных ранее исследований, включавших 902 больных. Помимо проявлений кожной токсичности у больных отмечались

тошнота/рвота, диарея и лабораторный феномен, выражавшийся в гипомагнемии. Данные представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, кожная токсичность отмечалась у подавляющего большинства больных, однако выраженной степени она достигала редко (13%).

В анализе исследований, включавших 2503 пациентов, проведенном A. Shaker и соавт. [18], было показано, что сочетание с химиотерапией значительно повышает риск развития выраженной кожной токсичности (III–IV степени) ($p < 0,001$). В то же время было отмечено отсутствие различий в развитии кожных проявлений любой степени как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией.

В этой связи были разработаны средства терапии и профилактики кожной токсичности, включавшие в себя использование увлажняющих кремов, кремы от ультрафиолетового излучения, местные стероиды и в некоторых случаях доксизиклин.

В исследовании E.P. Mitchell и соавт. [19] оценена эффективность этих средств (исследование STEPP). Больные на фоне моно-

терапии Вектибиксом были рандомизированы на профилактическое применение (сразу после 1 дозы Вектибикса) и на терапию возникших проявлений кожной токсичности.

Вектибикс показал свою эффективность на всех этапах лечения больных распространенным колоректальным раком с диким (немутированным) типом гена KRAS, определение которого является обязательным при решении вопроса о терапии с включением Вектибикса.

При оценке результатов в группе с профилактическим применением средств было отмечено двукратное уменьшение частоты кожных реакций II и более степени и значительное улучшение качества жизни на фоне лечения Вектибиксом.

Заключение

Таким образом, можно отметить, что в настоящее время Вектибикс показал свою эффективность на всех этапах лечения больных распространенным колоректальным раком с диким (немутированным) типом гена KRAS, определение которого является обязательным при решении вопроса о терапии с включением Вектибикса.

Исследования по его применению при других злокачественных опухолях продолжаются, одновременно изучается взаимосвязь эффективности Вектибикса и статуса гена KRAS при других опухолях. Вероятнее всего, профилактика дерматологической токсичности позволит уменьшить клинические проявления и тяжесть основного побочного класс-связанного эффекта Вектибикса. ☺

Литература
← С. 59

Таблица 1. Побочные эффекты Вектибикса

Побочный эффект	Все степени (%)	III степень (%)
<i>Кожная токсичность</i>	92	13
Угревой дерматит	53	6
Эритема	52	5
Зуд	52	2
Сыпь	37	3
Шелушение	24	2
Паронихии	20	1
<i>Желудочно-кишечные</i>		
Тошнота	30	2
Диарея	27	2
Анорексия	22	2
Гипомагниемия	41	7



¹Городской
клинический
онкологический
диспансер,
Санкт-Петербург

²ГОУ ВПО Санкт-
Петербургский
государственный
медицинский
институт
им. акад.
И.П. Павлова

Эндокринная терапия эндометриальной стромальной саркомы

К.м.н. А.С. ЛИСЯНСКАЯ^{1,2}, д.м.н. Г.М. МАНИХАС^{1,2},
д.м.н., проф. Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ¹, к.м.н. К.В. ФЕДОСЕНКО¹

В статье рассматриваются вопросы гормональной терапии редко встречающейся опухоли – эндометриальной стромальной саркомы. Приводятся результаты исследования, продемонстрировавшего эффективность применения ингибитора ароматазы третьего поколения Веро-анастрозола у пациенток с рецидивом ЭСС.

В исследование на данный момент включены 6 пациенток с III стадией заболевания в возрасте от 52 до 65 лет. Рецидив заболевания выявлен в сроки от 8 до 14 месяцев после комплексного лечения. Четыре пациентки получают Веро-анастрозол в дозе 1 мг 1 раз в сутки до момента выявления прогрессирования заболевания, у всех них эффект от лечения был расценен как стабилизация болезни. У одной пациентки лечение прекращено в связи с прогрессированием заболевания через 3 месяца от начала терапии. Одна пациентка получала Веро-анастрозол в течение 6 месяцев, после чего был получен полный ответ, ремиссия составляет 3 года 5 месяцев. В совокупности наши исследования и предыдущие наблюдения свидетельствуют о перспективности подобного подхода в лечении больных ЭСС.

Эндометриальная стромальная саркома (ЭСС) – сравнительно редкое заболевание (рис. 1), что создает определенные трудности в ее изучении и выработке стандартов лечения. Течение ЭСС непредсказуемо – даже опухоли с низкой митотической активностью и минимальной клеточной атипией в 45–60% случаев рецидивируют, а отдаленные метастазы приводят к летальному исходу [1].

Этиология и патогенез ЭСС пока не установлены. Многие авторы считают: ЭСС возникают из полипотентных стромальных клеток, специализированных мезенхимальных клеток с иммунофенотипическими признаками миобластов. Существует предположение, что гладкомышечная дифференцировка является результатом метаплазии неопластических эндометриальных стромальных клеток. V. Canzonieri и соавт. полага-

ют, что ЭСС низкой СЗ развиваются непосредственно из гладкомышечной стенки крупной вены. Немецкие морфологи обнаружили в культуре опухолевых клеток ЭСС, содержащей виментин, различные варианты цитокератина. Предполагают, что одним из факторов риска развития ЭСС может быть нарушение секреции половых гормонов. В последние годы появились сообщения о возникновении ЭСС у женщин, получавших тамоксифен в течение нескольких лет по поводу рака молочной железы [15, 16].

Биосинтез эстрогенов, в том числе в ткани некоторых новообразований, катализируется ферментным комплексом ароматазы, который является изоформой цитохрома P450, содержащего монооксигеназную систему, участвующую в биосинтезе стероидных гормонов из холестерина (гидроксилирование по C22 и C20 при отщеплении боковой цепи 11β и 18). Монооксигеназная система состоит из трех компонентов, локализованных на внутренней митохондриальной мембране на границе с матриксом: НАДФ-специфичного (никотинамидадениннуклеотид-фосфат), ФАД (флавинадениндинуклеотид), содержащего флавопротеин, и гемопротейна (адренодоксин) [2]. Цитохром P450 является продуктом гена CYP19. У человека ароматазы обнаружены в яичниках, яичках, адипоцитах, плаценте, головном мозге,



мышцах, фибробластах кожи и костных остеобластах. Андрогены являются основной С19-стероидной субстанцией для биосинтеза эстрогенов в этих тканях. Ферментный комплекс ароматазы связывается с андрогенной стероидной субстанцией и катализирует определенную ступень синтеза эстрогенов, образующихся из андростендиона и тестостерона через три гидроксилационные ступени. Третья ступень ароматизации характеризуется как окислительная реакция, в которой цитохром Р450 конвертирует С19-андрогены в С18-эстрогены (рис. 2).

В неизменном эндометрии экспрессия СYP19 не выявляется. У человека ген СYP19 содержит промоторы, которые управляют тканево-специфичной экспрессией ароматазы. Полиморфизм гена СYP19 увеличивает риск развития рака эндометрия вследствие нарушения механизмов ингибирования экспрессии ароматазы или сверхэкспрессии рецепторов фермента, которая приводит к гиперэстрогении. Сверхэкспрессия СYP19 при раке эндометрия особенно часто отмечается у женщин, несущих А6 и А7 аллели [3].

Иммунореактивность ароматазы была обнаружена в клетках стромы при эндометриоидной эндометриальной карциноме [4, 5]. Этот факт продемонстрировал, что внутриопуховая ароматаза при малигнизации эндометрия была ассоциирована со стромальной инвазией. Не было обнаружено корреляции между экспрессией или активностью ароматазы и стероидным статусом, клинической стадией заболевания или степенью дифференцировки опухоли, хотя экспрессия ароматазы чаще определялась при низкой степени дифференцировки опухоли, чем при высокодифференцированных стромальных эндометриальных саркомах [6].

Расширение использования ингибиторов ароматазы в клинической практике было обуслов-

лено тем, что ингибитор цитохрома Р450 аминоглутетимид является эффективным в лечении распространенного рака молочной железы у пациенток в постменопаузе. Уже в 1984 г. в ряде исследований сообщалось об объективном ответе и уменьшении ароматазной активности в результате применения ингибиторов ароматазы. Так, объективный ответ после применения аминоглутетимида была получена у 4 из 18 женщин с распространенным раком эндометрия [7].

В конце 1990-х был синтезирован целый ряд ингибиторов ароматазы, появление которых ознаменовало начало новой эры в лечении гормонозависимых неоплазий. В 1998 г. была продемонстрирована более высокая антиопуховая активность ингибиторов ароматазы по сравнению с тамоксифеном [7]. После ингибиторов ароматазы первого (аминоглутетимид и тестолактон) и второго (форместан и фадразол) поколения появились препараты третьего поколения – анастрозол, летрозол, экземестан и ворозол, эффективность которых оказалась от 1000 до 10 000 раз выше, чем аминоглутетимида. Форместан, эффективность которого была продемонстрирована при распространенных гормоночувствительных карциномах молочной железы, стал доступным в клинической практике в 1993 г. Препарат обнаруживал более высокую избирательность в качестве ингибитора ароматазы, однако почти у 17% пациенток наблюдались лихорадочные состояния (сравнимые с побочным эффектом аминоглутетимида) и местная воспалительная реакция в месте инъекции (17% пациенток). Препараты третьей генерации являются более специфичными для связывающих сайтов фермента ароматазы, поэтому побочные эффекты при длительном применении незначительны или умеренно выражены. Благодаря особенностям механизма действия экземестан обеспечивает угнете-

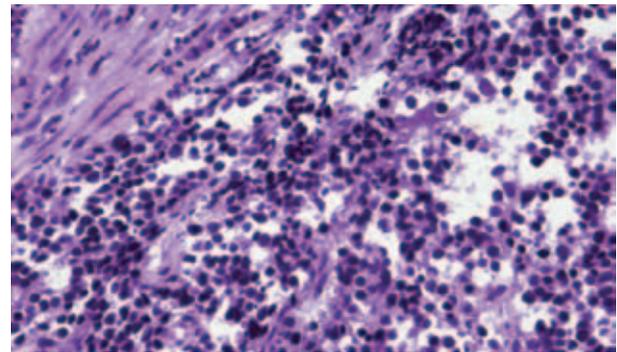


Рис. 1. Эндометриальная стромальная саркома. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение в 400 раз)

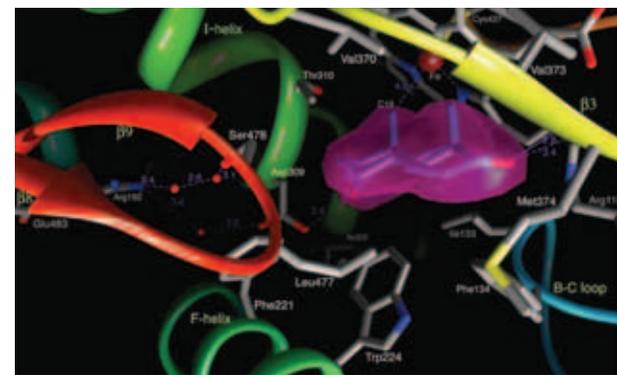


Рис. 2. Андростендион в активном связывающем сайте ароматазы*
* Адаптировано по [14].

ние действия ароматазы на 98% и снижение уровня эстрогенов на 90% уже через 7 дней от начала лечения [2].

Ингибиторы ароматазы разделяют на две группы: стероидные (тип 1) и нестероидные ингибиторы (тип 2). Стероидные ингибиторы, как и все дериваты андростендиона, действуют как искусственные субстраты и необратимо блокируют андрогенсвязывающий сайт, обеспечивая постоянную инактивацию фермента. Нестероидные ингибиторы связываются с частью гема фермента цитохрома Р450 и препятствуют утилизации НАДФ, что предотвращает гидроксирование и приводит к снижению уровня эстрогенов. Поскольку фермент ароматаза конвертирует андрогены в эстрогены во всех тканях, блокаторы ароматазы могут ингибировать как периферическую, так и эндометриальную стро-

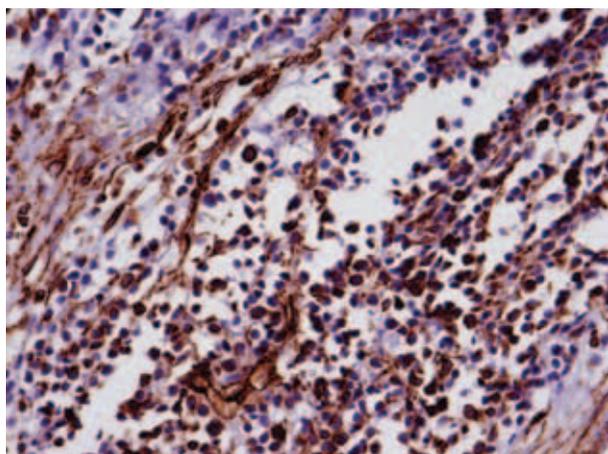


Рис. 3. Положительная реакция на виментин в большей части опухолевых клеток (увеличение в 400 раз)

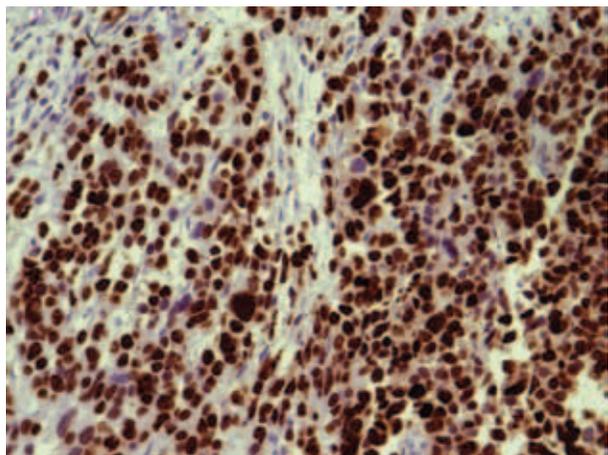


Рис. 4. Экспрессия ароматазы в опухоли (увеличение в 400 раз)

мальную ароматизацию, так как ингибиторы ароматазы могут подавлять уровень эстрогенов эффективнее, чем хирургическая адреналэктомия или гипофизэктомия. Хотя точные патофизиологические механизмы действия ингибиторов не выяснены, наиболее вероятно, что апоптоз опухолевых клеток усиливается из-за нарушения синтеза эстрогенов. Ингибиторы ароматазы не влияют на статус эстрогеновых рецепторов в опухолевых клетках карциномы эндометрия в противоположность антиэстрогену – тамоксифену. In vitro было показано, что ингибиторы ароматазы подавляют пролиферацию и усиливают апоптоз в эндометриальном раке [8].

В исследовании O.Reich и S.Regauer [6] проанализирована экспрессия ароматазы в 23 образцах ткани опухоли низкодифференцированных ЭСС. Проводилась оценка иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных и поликлональных антител. Экспрессия ароматазы была отмечена в 19 (83%) из 23 опухолей при применении моноклональных антител и в 20 (87%) из 23 – при использовании поликлональных антител. При использовании моноклональных антител экспрессия ароматазы была оценена как высокая в 5 (22%), умеренная – в 9 (39%) и низкая – в 5 (22%) опухолях, в 4 (17%) опухолях экспрессии ароматазы не выявлено. При применении поликлональных антител экспрессия ароматазы была оценена как высокая в 7 (31%), умеренная – в 4 (17%) и низкая – в 9 (39%) опухолях, в 3 (13%) случаях экспрессии ароматазы не выявлено. Низкая экспрессия ароматазы или полное ее отсутствие коррелировало с I стадией болезни, в то время как более высокие показатели экспрессии были чаще связаны с прогрессированием заболевания.

Однако до настоящего времени остаются невыясненными два важных аспекта использования ингибиторов ароматазы в лечении гормонозависимых злокачественных новообразований. Один из них – возможность определения чувствительности или резистентности опухоли к ингибиторам ароматазы в полученных гистологических образцах перед началом лечения пациентки, другой – установление точного механизма антиопухолевых эффектов ингибиторов ароматазы в клетках карциномы. Подавляющее большинство исследователей считают хирургическое вмешательство основным методом лечения ЭСС матки. Продолжаются попытки улучшить отдаленные результаты лечения с помощью адъювантной и неоадъювантной химиотерапии. Однако данные проведенных ис-

следований крайне разноречивы. Неудовлетворенность результатами хирургического и химиотерапевтического лечения ЭСС обусловила попытки их дополнения лучевой терапией. Существуют исследования об эффективности гормональной терапии ЭСС [1].

В гинекологическом отделении Городского клинического онкологического диспансера Санкт-Петербурга (СПбГКОД) ведется набор пациенток с ЭСС, получающих терапию ингибитором ароматазы третьего поколения Веро-анастрозолом. Веро-анастрозол является нестероидным ингибитором ароматазы третьего поколения, обладающий наибольшей селективностью среди антиароматазных препаратов (табл. 1). Всего в исследование на данный момент включено 6 пациенток с III стадией заболевания в возрасте от 52 до 65 лет. Пациентки находятся на лечении в СПбГКОД с 2006 г.: 5 пациенток по поводу рецидива ЭСС после ранее проведенного комплексного лечения, 1 пациентка – под наблюдением после достижения полного ответа на терапию Веро-анастрозолом в 2008 г. У 3 пациенток выявлены местные рецидивы, у 2 больных наряду с местными рецидивами – отдаленные метастазы в легкие. Рецидив заболевания выявлен в сроки от 8 до 14 месяцев после комплексного лечения. 4 пациентки получают Веро-анастрозол в дозе 1 мг 1 раз в сутки до момента выявления прогрессирования заболевания, у всех 4 пациенток достигнут эффект стабилизации. У одной пациентки лечение прекращено в связи с прогрессированием заболевания через 3 месяца от начала терапии. Одна пациентка получала Веро-анастрозол в течение 6 месяцев, после чего был получен полный ответ, ремиссия составляет 3 года 5 месяцев. Нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией, не выявлено. Для иммуногистохимического анализа были доступны ткани всех пациенток. Полученный для морфологического анализа биоп-



Таблица 1. Сравнительная характеристика антиароматазных препаратов

Параметры	Анастрозол	Летрозол	Экземестан
Период полувыведения	около 2 сут.	2–4 сут.	около 1 сут.
Андрогенное действие	нет	нет	да
Влияние на синтез глюкокортикоидов	нет	да	нет
Влияние на синтез минералокортикоидов	нет	да	нет
Влияние на метаболизм других препаратов	нет	нет	да
Возможность повреждения хромосом (in vitro)	нет	да	да

сыйный и операционный материал фиксировался в нейтральном формалине и после стандартной гистологической проводки заливался в парафин. Из парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 5–7 мкм. Оценка морфологических особенностей ткани опухоли и зоны фона проводилась на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Оценивали экспрессию маркера пролиферации Ki-67, экспрессию фермента ароматазы и количество рецепторов к эстрогену и прогестерону. Результаты иммуногистохимической реакции оценивались по 3-балльной шкале по методике McCarthy и соавт.

Проведенные нами иммуногистохимические исследования показали следующие результаты. В 4 случаях было выявлено отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, низкая экспрессия – в 2 случаях. Панцитокератин AE1/AE3 не экспрессировался. Экспрессии десмина также не было обнаружено, что считается характерным для эндометриальной стромальной саркомы. У 1 пациентки, находящейся в ремиссии на момент начала исследования, было отмечено отсутствие экспрессии альфа-актина, что рассматривается как утрата эпитопов данного антигена при развитии опухоли. Виментин в ткани опухоли был положительным (рис. 3), что доказывает ее стромальное происхождение. В исследуемых опухолях определялась сверхэкспрессия по мутантному белку p53 и сверхэкспрессия Ki-67, что коррелировало со сверхэкспрессией фермента ароматазы (рис. 4) в ткани опухоли. Сверхэкспрессия Ki-67 и p53 указывает на вы-

сокую степень злокачественности опухоли и свидетельствует о глубоких нарушениях пролиферации и апоптоза в опухолевой ткани.

Демонстрация экспрессии ароматазы в ЭСС низкой степени злокачественности является основанием для более широкого изучения эффективности ингибиторов ароматазы в лечении женщин с ЭСС. В ряде исследований показана высокая эффективность ингибиторов ароматазы, превосходящая результаты применения прогестиннов при эндометриальной стромальной саркоме. В одном случае получен объективный ответ на лечение рецидива заболевания летрозолом в течение 9 месяцев. В другом клиническом исследовании у 2 пациенток 44 и 34 лет с рецидивом эндометриальной стромальной саркомы с метастазами в легкие в результате монотерапии летрозолом был достигнут полный ответ. Безрецидивная выживаемость у этих пациенток составила 14 и 7 лет соответственно [9, 10, 11].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), карциносаркому эндометрия выделяют в отдельную группу рака эндометрия, которая относится к опухолям с плохим прогнозом [12]. Одновременное наличие в опухоли маркеров эпителиальных и стромальных клеток при одном генотипе позволяет считать эндометриальную стромальную саркому монофазным вариантом карциносаркомы матки [13]. Отдаленные метастазы ЭСС высокой степени злокачественности наблюдаются у 20–30% больных. Больные умирают от прогрессирования заболевания в те-

чение двух лет после хирургического лечения. До сих пор не существует единого мнения относительно роли гормонотерапии в качестве адъювантного компонента в комбинированном и комплексном лечении больных раком тела матки и в том числе ЭСС. После появления сообщения об успешной гормонотерапии рецидивов и метастазов рака молочной железы аналогичные подходы используются при лечении больных раком эндометрия. Чувствительность метастазов рака эндометрия к оксипрогестерону капронату и медроксипрогестерону ацетату при высокой и умеренной степени злокачественности превышает 50%, однако при низкодифференцированной – меньше 15%. При рецидивах и метастазах ЭСС возможны длительные ремиссии. Прогестагены могут быть эффективны в случае экспрессии в опухоли рецепторов половых гормонов [14]. Однако, и это подтверждается в нашем исследовании, далеко не все опухоли оказываются позитивными по экспрессии рецепторов стероидных гормонов. В связи с этим проводятся дальнейшие исследования терапевтического воздействия другими гормональными агентами, потенциальный резерв которых далеко не исчерпан.

Таким образом, гормональная терапия ингибитором ароматазы третьего поколения Вероанастрозолом у пациенток с рецидивом ЭСС продемонстрировала свою эффективность. Результаты наших исследований, как и предыдущие наблюдения, свидетельствуют о перспективности подобного подхода в лечении больных ЭСС. ☺

Онкология



Современные возможности

15–17 апреля 2011 г. в Москве состоялась научно-практическая конференция «Мультидисциплинарные подходы в онкологии», в работе которой приняли участие ведущие отечественные и зарубежные онкологи с целью обсудить актуальные вопросы противоопухолевой терапии.

Ежегодно в Российской Федерации регистрируются около 470 тыс. первичных случаев злокачественных новообразований. За последние 35 лет в России абсолютное число больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования возросло на 80,5%. Среднегодовой прирост онкологической заболеваемости составил 2,3%. Для участников конференции за этими статистически-

ми данными стоят реальные люди с неутешительным диагнозом и надеждой на выздоровление. В приветственном слове к участникам конференции академик РАН и РАМН М.И. ДАВЫДОВ, директор Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН, отметил: «Научно-практическая конференция “Мультидисциплинарные подходы в онкологии” – событие заметное, поскольку современные ис-

следования и уровень знаний, накопленных в различных разделах онкологии, требуют новых организационных форм. Сегодня мы не можем представить современную клиническую онкологию без значительного вклада фундаментальных наук. Их исследования, по сути, стали уже клиническими, и это существенно повышает результаты и уровень понимания тех задач, что мы должны решать на всех этапах лечения наших пациентов». Сейчас невозможно представить современную онкологию без противоопухолевой химиотерапии. А ведь всего полвека назад приходилось доказывать перспективность этого направления. Тогда, в 50-х гг. XX века, эту непростую миссию взяли на себя Институт экспериментальной патологии и терапии рака АМН СССР (ныне – Российский онкологический



«Мультидисциплинарные подходы в онкологии»



противоопухолевой терапии

центр им. Н.Н. Блохина РАМН) и его первый директор – академик Н.Н. Блохин. Поступок поистине смелый. Ведь мир тогда знал лишь первые хлорэтиламины и антифолаты, спектр противоопухолевой активности которых был чрезвычайно узок, а токсичность – сильно выражена.

Н.Н. Блохин, великолепный клиницист, талантливый организатор и блестящий хирург, один из немногих понял необходимость дополнения местных методов воздействия на опухоль системной терапией. Он пригласил в только что созданный отдел экспериментальной химиотерапии основоположника отечественной химиотерапии Л.Ф. Ларионова, работавшего над первым отечественным цитостатиком – новозембихином. Спустя несколько лет, в 1960 г., специализированное отделение химиотерапии возглавил профес-

сор В.И. Астрахан. При нем отделение стало настоящим центром клинических испытаний отечественных и зарубежных препаратов, появились методики для них, а значит, и возможность объективной оценки эффективности ЛС, интеграции отечественных исследований в международную систему клинических испытаний. О становлении химиотерапии в нашей стране рассказала профессор Н.И. ПЕРЕВОДЧИКОВА, чье имя в отечественной онкологии стоит в одном ряду с именами родоначальников химиотерапии – Н.Н. Блохина, Л.Ф. Ларионова и В.И. Астрахана. Наталия Иннокентьевна 20 лет возглавляла отделение химиотерапии Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН. В своем выступлении она подчеркнула, что 50-летний юбилей перво-

ния химиотерапии в нашей стране – это повод подвести промежуточные итоги и оценить, как изменились возможности противоопухолевой терапии и как они отразились на результатах лечения онкологических больных.

Возможности современной химиотерапии вместе с российскими специалистами анализировали зарубежные коллеги. Гостями конференции стали ведущие ученые из США, Канады и Европы. Перед участниками конференции выступили: F. Shepherd из Университета Торонто («Современные подходы к выбору первой, второй линии лечения и поддерживающей терапии при НМРЛ. Индивидуализация терапии»); M. Reck из Торакальной клиники Großhansdorf, Гамбург, Германия («Молекулярные подходы к определению чувствительности и резистентности к тирозинки-



Академик
М.И. Давыдов

назным ингибиторам EGFR. Перспективные направления»; E. van Cutsem из Университета Левена, Бельгия («Мультидисциплинарный подход к лечению больных желудочно-кишечным раком»); K. Oberg из Университета г. Упсала, Швеция («Нейроэндокринные опухоли – вчера, сегодня, завтра»); M. Pavel из Клиники Шарите, Берлин, Германия («Лечение нейроэндокринных опухолей в свете результатов исследования RADIANT»); R. Benjamin из Онкологического центра Андерсона, Хьюстон, США («Тактика лечения сарком в зависимости от гистологического подтипа»); N. Colombo из Европейского института онкологии, Милан, Италия («Молекулярные мишени при раке яичников»).

Первый день работы конференции был посвящен мультидисциплинарным подходам в торакоабдоминальной онкологии. Обсуждались современные подходы к выбору консервативного лечения, поддерживающей терапии при НМРЛ и вопросы индивидуализации терапии; молекулярно-генетические исследования при раке легкого и молекулярные подходы к определению чувствительности и резистентности к тирозинкиназным ингибиторам EGFR; тактика лечения мезотели-

омы плевры и комбинированное лечение опухолей грудной клетки и брюшной полости с применением гипертермии; молекулярно-генетические маркеры при опухолях желудочно-кишечного тракта и состояние комбинированного лечения рака грудного отдела пищевода и др. Свою точку зрения по вышеперечисленным вопросам высказали российские специалисты – профессора Б.Е. Полоцкий, И.Б. Зборовская, М.Б. Бычков, Е.Н. Имянитов, Ю.А. Барсуков и др.

Второй день конференции был посвящен работе секции нейроэндокринных опухолей. В 1983 г. С. Moertel в первом номере международного журнала клинической онкологии (Journal of Clinical Oncology) опубликовал статью о лечении карциноидного синдрома. С тех пор нейроэндокринные опухоли (НЭО) попали в сферу особого интереса онкологов. Заболеваемость нейроэндокринными опухолями различных локализаций в последние годы растет (по данным американской программы SEER, за 5 лет – 5-кратное увеличение). Наиболее часто эти опухоли возникают в различных отделах желудочно-кишечного тракта (среди злокачественных опухолей ЖКТ НЭО занимают 2-е место) и легких. Колоссальные усилия специалистов в этой области вознаграждаются: появились новые эффективные методики с использованием радиоизотопных меченых препаратов для диагно-



Профессор Б.Е. Полоцкий

стики и лечения НЭО; внедряются в клиническую практику аналоги соматостатина и другие эффективные ЛС – пазиретид, темозоламид, талидомид, бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб, эверолимус.

Докладчики (профессора А.В. Егоров (1-й МГМУ им. И.М. Сеченова), Л.Я. Рожинская (Эндокринологический научный центр, Москва), Б.Е. Полоцкий (РОНЦ РАМН), д.б.н. Л.Е. Гуревич (МОНИКИ, Москва), доктора медицинских наук А.И. Павловская (РОНЦ РАМН), Н.Ф. Орел (РОНЦ РАМН), И.М. Шестопалова (РОНЦ РАМН) и др.) рассказывали о морфологических факторах прогноза; лечении нейроэндокринных опухолей по результатам исследования RADIANT и перспективах химиотерапии НЭО; диагностике и особенностях ведения пациентов с карциномой Меркеля, с нейроэндокринными опухолями легких и тимуса, опухолями поджелудочной железы и др.

В третий день работы конференции специалисты обсуждали проблемы диагностики и лечения злокачественных опухолей на двух секциях: «ГИСТ, саркомы мягких тканей и костей» и «Рак яичников».

Онкологам, работающим с этими заболеваниями, приходится сталкиваться с многочисленными трудностями: это и морфологическое разнообразие, и высокая частота рецидивов, и резистентность к химиотерапии. Так, на первой сессии специалисты обсуждали основные патоморфологические аспекты и значение молекулярно-генетического анализа для индивидуализации прогноза и лечения ГИСТ; прогресс в лекарственной терапии больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями; стратегию лечения сарком костей и мягких тканей, а также результаты применения Гливека и Сутента (докладчики: профессора И.А. Казанцева (МОНИКИ,



«Мультидисциплинарные подходы в онкологии»

Москва), Н.Н. Мазуренко (РОИЦ РАМН), М.Р. Личиницер (РОИЦ РАМН), Б.Е. Полоцкий (РОИЦ РАМН) и др.).

Актуальность этих тем вполне очевидна: в России в 2007 г. выявлены 3245 заболевших саркомами мягких тканей (0,7% всех онкологических заболеваний), при этом в течение года умерли 3085 пациентов (1% в структуре смертности). Прогноз распространенных неоперабельных сарком, по словам выступавших, крайне неудовлетворительный. Немалые проблемы связаны и с лекарственной терапией – требуются препараты, разработанные в четкой зависимости от морфологического типа той или иной саркомы и от степени злокачественной дифференцировки опухоли. Поэтому особый интерес участников конференции вызвали выступления, посвященные опыту применения того или иного препарата. Своими знаниями о современных возможностях и перспективах химиотерапии сарком костей высокой степени злокачественности поделился д.м.н. Г.Н. МАЧАК (РОИЦ РАМН): «Внедрение в клиническую практику неoadъювантных химиотерапевтических режимов привело к настоящему прорыву в лечении сарком. Данный подход заключается в проведении предоперационной химиотерапии, позволяющей добиваться лечебного патоморфоза, с дальнейшим выполнением органосохраняющих операций с последующей химиотерапией и добиться улучшения показателей выживаемости».

Одним из перспективных противоопухолевых препаратов стал трабектедин, который показан для лечения распространенных сарком мягких тканей, нечувствительных к ифосфамиду и антрациклинам. Об этом препарате рассказала профессор В.А. ГОРБУНОВА (РОИЦ РАМН), приведя данные исследований его высокой эффективности при лечении липосарком и лейомиосарком.

Не меньший интерес медицинского сообщества вызвали вопросы выбора лекарственного лечения рака яичников (РЯ), заболеваемость которым имеет тенденцию к увеличению. Рак яичников продолжает сохранять за собой первое место в структуре смертности женщин от злокачественных новообразований женской половой сферы. И виной тому во многом отсутствие общепризнанного и адекватного метода скрининга для ранней диагностики. Сегодня РЯ чаще всего выявляется уже на стадии диссеминиро-

Участники конференции узнали о клиническом рандомизированном исследовании (OVA-301) эффективности комбинации трабектедина с ПЛД (пегилированный липосомальный доксорубицин) в терапии второй линии при рецидивирующем раке яичников. Эта комбинация снижает риск прогрессирования заболевания на 21%. Медиана выживаемости без прогрессирования составляет 7,3 месяца (против 5,8 месяца при монотерапии ПЛД), а медиана общей выживаемости – на



ванного опухолевого процесса. Известно, что 5-летняя выживаемость для больных III стадией – 20–25%, а IV – не превышает 10%.

Одним из основных методов лечения РЯ специалисты считают химиотерапию. И хотя на сегодня выработан стандарт – циторедуктивная операция с последующим назначением химиотерапии первой линии на основе препаратов платины (общий ответ – более 75%), – поиск эффективных методов лечения рецидивирующего рака яичников продолжается.

3 месяца больше, чем при монотерапии.

На секции «Рак яичников» речь шла о роли, месте и объеме хирургического лечения при этом заболевании, его молекулярных мишенях, обосновании выбора лекарственного лечения, подходах к лечению его редких форм (профессора А.Ф. Урманчеев (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова), Е.Г. Новиков (МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва)). ☺

Выступает профессор В.А. Горбунова

Подготовила Н. Токарева

Если мы не можем увеличить продолжительность жизни, мы стараемся улучшить ее качество

В рамках интерактивного форума экспертов по гематологии – ЛимФорума специальный гость и участник мероприятия профессор Франко КАВАЛЛИ, директор Института онкологии Южной Швейцарии, президент Международного союза против рака, автор более 500 публикаций в области онкологии и гематологии, рассказал о современных возможностях лечения онкологических заболеваний крови.



– Господин Кавалли, существует ли зависимость уровня заболеваемости лимфомой от региона проживания?

– Безусловно, распространенность раковых опухолей в целом зависит от страны и региона проживания. Например, в Монголии наиболее распространен рак печени, в Японии – рак желудка, в Польше, где очень много курильщиков, – рак легких. Очень многое зависит от поведения людей, местных обычаев и окружающей среды. Например, Т-клеточные неходжкинские лимфомы широко распространены на Дальнем Востоке, а В-клеточные чаще встречаются на западных территориях. Кроме этого, существует зависимость от возраста: в странах с большой продолжительностью жизни, где больше пожилых людей, соответственно, чаще встречается данное заболевание.

– Какие формы лимфом встречаются чаще – агрессивные или индолентные?

– Лимфомы различаются по происхождению: нодальные (с первичным поражением лимфатических узлов), которые составляют порядка 60% всех лимфом, и экстранодальные лимфомы, которые могут возникнуть в любом органе человека, – это остальные 40%. В зависимости от локализации прогноз и агрессивность заболеваний могут быть различными. Например, если будет поражена центральная нервная система, то мы говорим об очень опасном заболевании, при другой локализации прогноз может быть намного лучше. Нодальные лимфомы в 60% случаев агрессивные и в 40% – индолентные.

– Какова доступность лечения лимфомы в Европе?

– Если говорить о доступности диагностики и лечения, то в европейских странах с развитой системой медицинского страхования этот процесс налажен и хорошо организован, существуют стандарты лечения. Естественно, со стороны клиники ситуация различается в зависимости от страны. Так, существуют некоторые ограничения в применении одного и того же препарата: в одной стране он может применяться для лечения чуть более широкого спектра заболеваний, чем, например, это происходит в другой стране. Препарат один и тот же, а

показания к применению могут быть зарегистрированы разные.

– Какова выживаемость пациентов с неагрессивной лимфомой сегодня, ведь в химиотерапии онкологических заболеваний крови осуществлен серьезный прорыв?

– Трудно сказать в целом, ведь это большая группа заболеваний и пациенты по-разному отвечают на лечение. С появлением препаратов на основе моноклональных антител стало возможным даже полное излечение, к этому мы и стремимся. Однако есть заболевания, которые мы сегодня не можем вылечить, к сожалению, они склонны к хроническому течению и прогрессированию, и здесь уже речь идет о качестве жизни. Если мы не можем увеличить продолжительность жизни, то мы стараемся улучшить ее качество.

– В чем, по Вашему мнению, заключается роль врача общей практики в своевременном выявлении онкологических заболеваний?

– В первичном звене важна ранняя диагностика, и врач общей практики должен проявить онкологическую настороженность, если клиническая картина пациента не соответствует типичной патологии. Важно наблюдать такого больного по окончании курса лечения. Например, участковый врач может следить за показателями крови, общим состоянием пациента. Однако отношение врачей общей практики бывает разным: один ограничится конкретным «заданием» по мониторингу того или иного показателя, а другой проявит заинтересованность, поскольку, к примеру, читает книгу по этой теме. Конечно, такой врач сможет вести диалог со специалистом, а это только на пользу больному. 🍷

Георгий ФРАНК: «Мое желание – достичь более успешного лечения онкологических больных»

– Как родилась идея проводить столь полезные мероприятия, как ЛимФорум?

– У истоков форума стояла Ирина Владимировна Поддубная, как специалист в области онкологии, а его инициатором в свое время стала компания «Рош», поскольку она специализируется на создании самых современных методов лечения онкологических заболеваний, в частности онкологических заболеваний крови.

– Профессор Кавалли назвал применение препаратов на основе моноклональных антител прорывом в лечении. Это касается только лимфоидных опухолей?

– Лечение препаратами на основе моноклональных антител, например ритуксимабом, направлено на механизмы развития заболевания, и терапевтический эффект от применения таких лекарств всегда выше. Это касается не только лимфом, но и опухолей вообще. Разумеется, конечный результат зависит от многих факторов: варианта опухоли, используемого препарата, состояния пациента, его возраста и многого другого.

– В Европе врачам достаточно 2–3 дней, чтобы уточнить субтип лимфомы и назначить адекватное лечение. У нас такие диагностические возможности есть?

– Во многих (к сожалению, пока не во всех) центрах и медицинских учреждениях уже существуют такие возможности, причем как в плане технической оснащенности, так и в плане подготовки кадров.

– Кто готовит такие квалифицированные кадры?

– Для улучшения морфологической диагностики онкологических и онкогематологических заболеваний на IV пленуме прези-

Во время интерактивного форума экспертов по гематологии – ЛимФорума, состоявшегося 8–9 апреля 2011 г. в Москве, – руководитель отделения патологической анатомии МНИОИ им. П.А. Герцена, член-корреспондент РАМН Георгий Авраамович ФРАНК рассказал нашему корреспонденту о перспективах лечения онкологических заболеваний крови.

диума Российского общества патологоанатомов было принято решение создать рабочую группу для разработки и внедрения в практику здравоохранения рационально обоснованных высокотехнологичных современных методов патоморфологического исследования и контроля их качества путем организации референсных центров и лабораторий. Сейчас мы подготовили протокол, который будет регламентировать использование референсных методов, определять порядок контроля качества и сертификации лабораторий, взаимодействия с государственными органами здравоохранения.

– Можно ли сказать, что утверждением протокола улучшится качество диагностики, лечения и восстановления пациентов?

– Мы очень на это надеемся.

– Классификация подтипов лимфом, утвержденная ВОЗ, отвечает современным научным данным? Вы внесли бы в нее какие-нибудь изменения?

– Классификация постоянно меняется, примерно каждые 4–5 лет, и это происходит именно потому, что появляются новые сведения.

– Ваше профессиональное желание?

– Достижть более целенаправленного, более успешного лечения онкологических больных.



– Ваше профессиональное опасение?

– Я боюсь лечения препаратом, который расценивается как панацея. Ее не бывает, как и одного общего стандарта. К стандартам я вообще отношусь очень настороженно, ведь все пациенты разные и требуют персонализированного подхода. Слова профессора Кавалли о том, что к больным надо подходить индивидуально, мне как бальзам на душу.

– Как Вы оцениваете прошедшее мероприятие?

– Нигде изменения не происходят так быстро, как в области клинических подходов в терапии онкологических заболеваний. Появляется все больше информации о биологии и происхождении болезни, методах лечения, и я думаю, что в этой связи данное мероприятие будет исключительно полезно для всех нас. ☺

Инновационные методы в практической онкоурологии

Конференция с международным участием «Малоинвазивные технологии лечения рака предстательной железы и почки», которая состоялась в конце марта в ФГУ «НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ», была посвящена обобщению опыта ведущих специалистов из России, Европы, США и определению места инновационных методов в практической онкоурологии.

В последнее время увеличилось число выявленных ранних стадий онкоурологических заболеваний и клинически незначимых форм рака предстательной железы. Это привело к повышению роли малоинвазивных технологий лечения (крио-, радиочастотной и лазерной абляции, HIFU-терапии, брахитерапии и др.). Недостаточный уровень знаний урологов, онкологов и специалистов смежных областей зачастую приводит к неправильной оценке этих технологий в ряду методов лечения онкоурологических заболеваний.

*Профессор
Герберт Лепорт*



В XXI в. специалисты-урологи начали активно использовать принципиально новые методы диагностики и лечения на основе последних открытий фундаментальной науки и уникальные технологические разработки. На смену травматичным открытым операциям приходят малоинвазивные – не менее эффективные, но минимизирующие вмешательство в организм пациента – под видеоэндоскопическим, ультразвукографическим и рентгенологическим контролем. Преимущества новых технологий вполне очевидны: кто, как не хирург, знает, что у открытого вмешательства уровень осложнений и смертности выше, а период восстановления – дольше.

В НИИ урологии еще в 1994 г. было создано самостоятельное подразделение, задачами которого стали изучение новых и перспективных направлений в урологии; разработка, исследование и внедрение инновационных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Поэтому сегодня в институте накоплен солидный опыт применения новых малоинвазивных технологий.

Говоря об актуальности конференции, академик РАМН, д.м.н.,

профессор В.И. ЧИССОВ привел последние данные по уровню заболеваемости раком предстательной железы. Ежегодно в мире выявляется до 396 тыс. случаев РПЖ, а это в структуре онкологической заболеваемости мужчин составляет 9,2% (14,3% в развитых странах и 4,3% – в развивающихся). Динамика заболеваемости на протяжении последних лет показывает ее неуклонный рост практически во всех странах мира. В структуре онкологических заболеваний в ряде стран РПЖ выходит на 2–3-е место. Тема получила свое развитие и в докладе профессора, директора НИИ урологии О.И. АПОЛИХИНА, посвященном стандартизации оказания этапной помощи пациентам с раком предстательной железы, экономической стороне применения той или иной технологии лечения РПЖ. О роли и месте малоинвазивных, аблативных технологий в мировой онкоурологии собравшимся рассказал профессор Герберт ЛЕПОР (Школа медицины Нью-Йоркского университета, США).

В первый день работы конференции обсуждались проблемы диагностики и технологии лечения рака предстательной железы. Говорили о роли иммуногистохимических маркеров, о современных возможностях визуализации РПЖ при комплексном обследовании. Выступающие подробно рассмотрели вопросы отбора пациентов для аблативных, малоинвазивных методов лечения РПЖ, определения метода лечения локализованного рака предстательной железы. Например, Г. БРАТСЛАВСКИЙ



«Малоинвазивные технологии лечения рака предстательной железы и почки»

из Национального института рака США сравнил возможности аблативных технологий и радикальной простатэктомии (открытой, лапароскопической, робот-ассистированной).

Несколько докладов касались такой технологии лечения РПЖ, как брахитерапия (интерстициальная лучевая терапия). Она зародилась еще в самом начале прошлого века, когда Д. Пасто и П. Дегрэ ввели в предстательную железу (через уретру) радиевые капсулы. Однако прошло почти сто лет, прежде чем такая технология оформилась в самостоятельный и эффективный метод. Брахитерапия для лечения локализованного рака предстательной железы (с применением микроисточников йода-125) впервые в России была освоена и внедрена в практику именно в НИИ урологии (2000 г.). На сегодня здесь выполнено уже более 200 имплантаций. Об опыте, накопленном в институте, рассказали к.м.н. А.В. СИВКОВ и д.м.н. В.Н. ОЩЕПКОВ. Ими был сделан вывод о том, что брахитерапия в лечении пациентов с низкой степенью риска РПЖ безопасна и эффективна, и следующая задача – оптимизировать метод лечения пациентов с промежуточной и высокой степенью риска возникновения этого заболевания. Криотерапия, или криоабляция, – это новая малоинвазивная технология лечения злокачественных опухолей рака предстательной железы с использованием низких температур. В урологии ее применяют в основном для лечения рака предстательной железы и опухолей почек небольших размеров. Суть метода в том, что в пораженный орган (при раке почки – непосредственно в опухоль) через проколы вводятся специальные криоиглы, по ним под большим давлением (до 300 атмосфер) подается газ. Конструкция иглы позволяет ее кончику охлаждаться до температуры минус 60 °С, что приводит к

заморозке злокачественной опухоли и гибели раковых клеток. Процедура охлаждения длится около 10 минут, а затем хирург подает гелий, нагревающий иглу (для достижения эффекта процедура повторяется 2–3 раза). Очевидным преимуществом этой технологии является то, что здоровые клетки ткани не повреждаются, так как по границе опухоли вводятся иглы с микротемпературными датчиками – при понижении температуры ниже допустимого уровня заморозка приостанавливается. Криоабляция не подразумевает никакого разреза (лишь проколы на коже), процедура рассчитана на 1–1,5 часа и проводится под местной анестезией. Через 1–2 суток пациента можно выписывать домой, а через 10–15 дней он уже выходит на работу. С начала 2010 г. подобные операции начали выполняться в НИИ урологии. Своими достижениями в области криоабляции поделились В. МУРАВЬЕВ (Медицинский колледж Университета Цинциннати, США), к.м.н. А.В. ГОВОРОВ, В.Ю. ИВАНОВ (кафедра урологии МГМСУ, Москва). Проблемам пациентов, связанным с применением новых технологий, качеству их жизни были посвящены доклады: «Варианты отведения мочи после малоинвазивных технологий» А.Д. КАПРИНА (ГКБ № 20, Москва), «Недержание мочи и СНМП у больных после лечения РПЖ» к.м.н. В.В. РОМИХ (НИИ урологии, Москва), «Эректильная функция у больных раком предстательной железы» к.м.н. Е.А. ЕФРЕМОВА (НИИ урологии, Москва).

НИИ урологии активно развивает свой отдел телемедицины. На конференции была организована трансляция операций, демонстрирующих возможности малоинвазивных, аблативных технологий: брахитерапии, HIFU-терапии рака предстатель-



Профессор
В.И. Чиссов

ной железы, криоабляции рака предстательной железы и опухоли почки.

Второй день в основном был посвящен диагностике и малоинвазивным технологиям лечения рака почки. Особое внимание было уделено докладам о методах визуализации в диагностике и мониторинге опухолей почки, робот-ассистированной резекции почки, заслушаны мнения за и против биопсии почки. Не осталась не затронутой и проблема применения лекарственных средств при использовании малоинвазивных технологий – о неoadъювантной и адъювантной гормональной терапии рассказали И.Г. РУСАКОВ (НИИ онкологии им. Герцена, Москва, А.А. ЖЕРНОВ (НИИ урологии, Москва); о таргетной терапии рака почки и ее второй линии у больных с метастатическим раком почки – А.З. ВИНАРОВ (Первый МГМУ, Москва) и И.Г. Русаков (НИИ онкологии им. Герцена, Москва). С новыми лекарственными средствами участники конференции могли познакомиться на выставке, организованной в рамках конференции. ☺

Подготовила Н. Михайлова

Вопросы лекарственной терапии в онкологии

11–15 апреля в рамках XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» прошло заседание школы «Онкология» для практикующих врачей, которое было посвящено 50-летию клинической химиотерапии в России.

*Профессор
В.А. Горбунова*

Открыла заседание профессор В.А. ГОРБУНОВА (д.м.н., зав. отделением химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). Она отметила несколько аспектов развития онкологии, и прежде всего значительное расширение возможностей химиотерапии. Это связано с целым рядом обстоятельств, важнейшее из которых –

достижения теоретической медицины, развивавшей в течение последних 2–3 десятилетий подходы таргетной, или целенаправленной, терапии. Сегодня многие таргетные препараты вошли в клинические исследования, а некоторые – в клиническую практику, расширив возможности онкологов в лечении отдельных форм опухолей.

Основная тема школы «Онкология» была посвящена вопросам лекарственной терапии в онкологии. Особенно это касается сарком мягких тканей, при которых до последнего времени химиотерапия была практически неэффективной. Но в последние годы выявлены возможности использования старых, уже хорошо известных препаратов – связаны они с модификациями дозовых режимов. И главное, выявлен совершенно новый подход – дифференцированный, – который зависит от морфологического строения опухоли. Современный врач при назначении химиотерапии должен учитывать ее иммунохимические исследования, цитогенетические особенности.

Лечение опухолей сегодня не только дифференцированное, но и комбинированное, дающее возможность использования различных методов лечения: оперативное, лучевая терапия, хими-

отерапия. Лекторы рассказывали об этих методах и подходах, о последних исследованиях, проводимых в онкологии.

Современные возможности лечения сарком мягких тканей

С этой сложной темы, отраженной в докладе В.А. Горбуновой, начался первый день работы онкологов. Саркомы мягких тканей (СМТ) – сравнительно редко встречающаяся группа опухолей. К сожалению, в специализированные онкологические учреждения около 87% больных поступают уже с далеко зашедшим опухолевым процессом. Поэтому крайне важна своевременная диагностика сарком. Тем более что за счет сочетания различных методов обследования – УЗИ, СКТ, МРТ – гистологическая верификация опухоли с иммуногистохимическим исследованием современными специалистами проводится неплохо.

СМТ – опасное заболевание, при неправильном лечении которого около половины пациентов погибают от его прогрессирования. Основным методом лечения остается хирургический. Широкие органосохраняющие резекции с пред- и/или послеоперационной лучевой терапией показывают хорошие отдаленные результаты. Но, оказывается, и у хирургов есть масса вопросов, требующих решения. Ими с собравшимися поделился Б.Ю. БОХЯН (к.м.н., старший научный сотрудник отделения общей онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). К примеру, развитие локального рецидива СМТ зависит не только от





Школа «Онкология» для практикующих врачей

биологических свойств опухоли (степень злокачественности, размер, локализация), но и от радикальности первичного хирургического лечения, его объема: после нерадикального удаления новообразования рецидивы возникают у 80–90% больных, после широкого иссечения – только у 10–20%. Опыт докладчика и его коллег показывает, что во избежание рецидивов край широкого иссечения опухоли должен быть не менее 3 см.

Сопроводительная и поддерживающая терапия онкологических больных

Докладчики единодушно подчеркивали, что химиотерапия может быть проведена в полном объеме и в нужные сроки лишь при условии, что сопроводительная терапия будет максимально интенсивной.

Врачи хорошо знают, как часто при злокачественных новообразованиях наблюдаются нарушения минерального обмена и структуры костей (гиперкальциемия и остеопороз). Эти проблемы и способы их решения были рассмотрены профессором Л.В. МАНЗЮК (д.м.н., руководитель отделения изучения новых противоопухолевых лекарств РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) в лекции «Бисфосфонаты и моноклональные антитела в лечении костных метастазов у онкологических больных».

Докладчик подробно рассказала о костных осложнениях (SRE), к которым относятся патологические переломы костей и которые не только снижают качество жизни больных, но и препятствуют продолжению специфического противоопухолевого лечения, негативно влияя на продолжительность жизни. Для подавления костной резорбции больным назначают бисфосфонаты – группа препаратов, направленных на специфическую коррекцию нарушений минерально-

го обмена и избирательное воздействие на метастатически измененную кость. Кроме того, в ряде исследований показана способность бисфосфонатов потенцировать противоопухолевый эффект цитостатиков, гормонов и лучевой терапии. Внедрение в клиническую практику этих препаратов открыло новые возможности для паллиативной помощи онкологическим больным.

Помимо костных проблем в повседневной практике онкологу приходится бороться и с огромным количеством нарушений метаболических процессов у пациентов (углеводный, белковый, жировой, ферментативный обмен), дефицитом эссенциальных нутриентов. Организм больного раком не адаптируется к новым условиям и не в состоянии сохранить или восстановить нормальный уровень обмена, а это фактор повышенного риска в период лечения.

Об этих проблемах рассказывалось в докладе «Нутритивная поддержка онкологических больных» А.В. СНЕГОВОЙ (к.м.н., старший научный сотрудник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). Для коррекции недостаточности нутритивного статуса применяют парентеральное, фармакологическое, модульное, энтеральное питание. Докладчик подробно остановилась на особенностях каждого из них. О.В. СОМОНОВ (д.м.н., ведущий научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории РОНЦ им. Н.Н. Блохина) рассказал о состояниях, обусловленных нарушениями физиологических механизмов свертывания крови и приводящих обычно к развитию геморрагического синдрома.

Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей

Диагностика нейроэндокринных опухолей – крайне сложная задача, от решения которой зависят выбор метода лечения и его от-





Б.Ю. Бохан

даленные результаты. Онкологи обсуждали роль иммуногистохимического исследования (ИГХ) в диагностике нейроэндокринных опухолей. За последние годы эти исследования значительно расширили возможности правильной классификации опухолей и стали неотъемлемой частью в диагностике. В.В. ДЕЛЕКТОРСКАЯ (д.м.н., зав. лабораторией гистохимии и электронной микроскопии РОНЦ им. Н.Н. Блохина) рассказала о диапазонах фенотипического действия различных иммуногистохимических маркеров при проведении дифференциальной диагностики, их реактивности в каждом конкретном случае.

Сегодня ядерная медицина позволяет исследовать практически все системы органов человека, поэтому применяется и в онкологии. Так, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), по-

зволяющая изучать на молекулярном уровне биохимические процессы организма в томографическом режиме, обеспечивает получение уникальной информации – достоверную дифференциальную диагностику опухолей, точное определение регионарности и отдаленной распространенности опухолевого процесса, объективную оценку эффективности проводимого лечения, а также раннее выявление рецидивов.

Возможностям ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей посвятил свою лекцию С.В. ШИРЯЕВ (д.м.н., руководитель отделения изотопной диагностики РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН).

О современных возможностях хирургического лечения нейроэндокринных опухолей подробно рассказал А.В. КОЧАТКОВ (к.м.н., старший научный сотрудник отделения общей абдоминальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского).

Лечение больных с первичным раком печени

Для онкологов считается аксиомой, что единственный метод радикального лечения первичного рака печени и желчных путей – оперативное вмешательство. Но как часто лечащий врач сталкивается с тем, что на момент выявления злокачественного процесса пациент оказывается уже неоперабельным! О том, как выстраивать стратегию и тактику лечения таких пациентов, рассказал В.В. БРЕДЕР (к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). По его мнению, «история химиотерапии первичного рака печени позволяет в ряде случаев надеяться на эффективное лечение и не рассматривает процесс как первично лекарственно-резистентный». Первичный рак печени может реагировать на лекарственное лечение, хотя спектр потенциально активных препаратов и невелик.

Хирургическому лечению первичного и метастатического рака печени посвятил свою лекцию И.В. САГАЙДАК (к.м.н., отделение хирургии опухолей печени и поджелудочной железы РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН), а интервенционным радиологическим технологиям в лечении злокачественных опухолей печени – В.Ю. КОСЫРЕВ (ведущий научный сотрудник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН).

Известно, что в России ежегодно регистрируется 40 000 случаев заболевания раком толстой кишки. От 20 до 50% этих больных при первичном обращении имеют метастазы в печень. У 55% больных, подвергшихся потенциально радикальному лечению и не имеющих рецидивов, также выявляются метастазы в печень. Подавляющее большинство врачей относятся к таким пациентам как к инкурабельным, проводя симптоматическую терапию или малоэффективную химиотерапию. Выступление А.А. ТРЯПКИНА (к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) «Мультидисциплинарный подход в лечении больных метастатическим колоректальным раком с поражением печени» опровергло этот подход.

Организаторы нынешней Школы для практикующих врачей «Онкология» постарались, чтобы образовательная программа для слушателей была максимально насыщенной и актуальной. А ведущие ученые и клиницисты, выступавшие с лекциями и докладами, предоставили уникальную возможность врачам получить в кратчайшие сроки самую современную и полную информацию о состоянии той или иной проблемы онкологии. ☺

Подготовила Н. Александрова



Э.К. ВОЗНЫЙ, А.Ю. ПОПОВ, М.М. ГАЛКИН

Таксаны в терапии рака предстательной железы

1. <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (по данным 12 апреля 2011 г.).
2. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21 (Suppl. 5). P. 129–133.
3. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2009. Т. 20. № 3s.
4. Eisenberger *et al.* A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 1985. Vol. 3. P. 827–841.
5. Yagoda *A. et al.* Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer // *Cancer.* 1993. Vol. 71. P. 1098–1109.
6. Tannock *I.F. et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. P. 1502–1512.
7. Berthold *D.R. et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (2). P. 242–245.
8. Petrylak *D.P. et al.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351 (15). P. 1513–1520.
9. Machiels *J.P. et al.* Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (32). P. 5261–5268.
10. Карякин *О.Б. и др.* Российский опыт применения Таксотера в терапии метастатического гормонорефрактерного рака предстательной железы: результаты описательного исследования TANDEM // *Онкоурология.* 2010. № 4. С. 61–64.
11. De Bono *J.S. et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. P. 1147–1154.

М.Б. БЫЧКОВ

Таргетная терапия при распространенном немелкоклеточном раке легкого

1. Poon *R.T., Fan S.T., Wong J.* Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 207–225.
2. Kim *K.J., Li Li, Wirier J. et al.* Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo // *Nature.* 1993. Vol. 362. P. 841–844.
3. Macchiarini *P., Fontanmi G., Duimel E. et al.* Angiogenesis: an indicator of metastasis in non-small cell lung cancer invading the thoracic inlet // *Ann. Thorac. Surg.* 1994. Vol. 57. P. 1534–1539.
4. Fontanmi *C., Bigint D., Vignati S. et al.* Microvessel count predicts metastatic disease and survival in non-small cell lung cancer // *J. Patol.* 1995. Vol. 177. P. 57–63.
5. Sato *T., Higashiyama M., Funai I. et al.* Prognostic value of expression of vascular endothelial growth (actor and its fit-1 and KDR receptors in stage I non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* 2006. Vol. 5. № 9. P. 1–6.
6. Lucchi *M., Fonlanini G., Mussi A. et al.* Tumor angiogenesis and biologic markers in resected stage NSCLC // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1997. Vol. 12. P. 535–541.
7. Sandler *A., Gray R., Perry M.C. et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. Vol. 24. P. 2542–2550.
8. Manegold *C., von Pawel J., Zatloukal P. et al.* Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704 // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25 (Suppl. 18). LBA7514.
9. Schiller *J.H., Harrington D., Belani C.P. et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 2. P. 92–98.
10. Griesinger *F., Iaskin J., Pavlakis N. et al.* Safety of first-line bevacizumab-based therapy with concomitant cardiovascular or anticoagulation medication in advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in MO 19390 (SAiL) // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 25 (Suppl. 15). P. 8049.
11. Johnson *D.H., Fehrenbacher L., Novotny W.F. et al.* Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 11. P. 2184–2191.
12. Fehrenbacher *U., O'Neill V., Belani C.P. et al.* A phase II, multicenter, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with either chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) or erlotinib hydrochloride compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small cell lung cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. Ann. Meet.* 2006. Vol. 24. P. 7062.
13. Shepherd *F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., Tan E.H., Hirsh V., Thongprasert S. et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 123–132.
14. Clark *G.M., Zborowski D.M., Santabarbara P., Ding K., Whitehead M., Seymour L. et al.* Smoking history and epidermal growth factor receptor expression as predictors of survival benefit from erlotinib for patients with non-small-cell lung cancer in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21 // *Clin. Lung Cancer.* 2006. Vol. 7. P. 389–394.
15. Wacker *B., Nagrani T., Weinberg J., Witt K., Clark G., Cagnoni P.J.* Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase



Литература

- inhibitor erlotinib in two large phase III studies // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. P. 3913–3921.
16. *Spigel D.R., Lin M., O'Neill V., Hainsworth J.D.* Final survival and safety result from a multicenter, open-label, phase 3b trial of erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *Cancer.* 2008. Vol. 112. P. 2749–2755.
17. *Herbst R.S., Prager D., Hermann R., Fehrenbacher L., Johnson B.E., Sandler A. et al.* TRIBUTE a phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 5892–5899.
18. *Gatzemeier U., Pluzanska A., Szczesna A., Kaukel E., Roubec J., De Rosa F. et al.* Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 1545–1552.
19. *Tsao M.S., Sakurada A., Cutz J.C., Zhu C.Q., Kamel-Reid S., Squire J. et al.* Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 133–144.
20. *Zhu C.Q., Da Cunha Santos G., Ding K., Sakurada A., Cutz J.C., Liu N. et al.* Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21 // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 4268–4275.
21. *Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Dziadziuszko R., Xiao Y., Gajapathy S., Skokan M. et al.* Fluorescence in situ hybridization subgroup analysis of TRIBUTE, a phase III trial of erlotinib plus carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14. P. 6317–6323.
22. *Miller V.A., Zakowski M., Riley G.J., Pao W., Ladanyi A.S., Tsao A. et al.* EGFR mutation and copy number, EGFR protein expression and KRAS mutation as predictors of outcome with erlotinib in bronchoalveolar cell carcinoma (BAC): results from a prospective phase II trial // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (Suppl.). Abstr. 7003. P. 364s.
23. *Kris M.G., Natale R.B., Herbst R.S., Lynch T.J. Jr., Prager D., Belani C.P. et al.* Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial // *JAMA.* 2003. Vol. 290. P. 2149–2158.
24. *Fukuoka M., Yano S., Giaccone G., Tamura T., Nakagawa K., Douillard J.Y. et al.* Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 2237–2246.
25. *Thatcher N., Chang A., Parikh P., Rodrigues-Pereira J., Ciuleanu T., von Pawel J. et al.* Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo controlled, multicentre study (Iressa survival evaluation in lung cancer) // *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 1527–1537.
26. *Giaccone G., Herbst R.S., Manegold C., Scagliotti G., Rosell R., Mille V. et al.* Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1 // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 777–784.
27. *Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H., Natale R.B., Miller V., Manegold C. et al.* Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial INTACT 2 // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 785–794.
28. *Chang A., Parikh P., Thongprasert S., Tan E.H., Perng R.P., Ganzon D. et al.* Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small-cell lung cancer; subset analysis from the ISEL study // *J. Thorac. Oncol.* 2006. Vol. 1. P. 847–855.
29. *Bell D.W., Lynch T.J., Haserlat S.M., Harris P.L., Okimoto R.A., Brannigan B.W. et al.* Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 8081–8092.
30. *Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Bunn P.A. Jr., Franklin W.A., Dziadziuszko R., Thatcher N. et al.* Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo controlled study in advanced non-small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 5034–5042.
31. *Giaccone G., Lacona R.B., Fandi A., Janas M., Ochs J.S., Herbst R.S. et al.* Epidermal growth factor receptor expression analysis in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with gefitinib or placebo in combination with platinum-based chemotherapy // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 135. P. 467–476.
32. *Cappuzzo F., Ligorio C., Janne P.A., Toschi L., Rossi E., Trisolini R. et al.* Prospective study of gefitinib in epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridization-positive/phospho-Akt-positive or never smoker patients with advanced non-small-cell lung cancer: the ONCOBELL trial // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 2248–2255.
33. *Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Cappuzzo F., McCoy J., Bemis L., Xavier A.C. et al.* Combination of EGFR gene copy number and protein expression predicts outcome for advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib // *Ann. Oncol.* 2007. Vol. 18. P. 752–760.
34. *Chou T.Y., Chiu C.H., Li L.H., Hsiao C.Y., Tzen C.Y., Chang K.T. et al.* Mutation in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor is a predictive and prognostic factor for gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. P. 3750–3757.
35. *Han S.W., Kim T.Y., Hwang P.G., Jeong S., Kim J., Choi I.S. et al.* Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 2493–2501.
36. *Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Aiyo N. et al.* Gefitinib versus docetaxel or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 947–957.
37. *Adjei A.A.* Pharmacology and mechanism of action of pemetrexed // *Clin. Lung Cancer.* 2004. Vol. 5 (Suppl. 2). P. s51–s55.
38. *Scagliotti G., Parikh P., von Pawel J., Biesma B., Vansteenkiste J., Manegold C. et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage NSCLC // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 3543–3551.



Е.М. ПОГОДИНА

Таксотер в комбинированном и комплексном лечении больных раком молочной железы

1. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. P. 8715–8721.
2. Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. P. 2672–2685.
3. Rastogi R., Anderson S.G., Bear H.D. et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 778–785.
4. Von Minckwitz G., Kummel S., Vogel P. et al. Neoadjuvant vinorelbine-capcitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2008. Vol. 100. № 8. P. 521–523.
5. Lazaridis G., Pentheroudakis G., Pavlidis N. Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: Accumulating evidence of efficacy, synergy and safety // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008. Vol. 66. № 1. P. 31–41.
6. Gralow J.R., Burstein H.J., Wood W. et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: Pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 814–819.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 1687–1717.
8. EBCTCG. New advances in the treatment of breast cancer. SABCS, San Antonio, TX, 2007.
9. Coombes R.C., Kilburn L.S., Snowdon C.F. et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2007. Vol. 369. P. 559–570.
10. Jakesz R., Kaumann M., Gnant M. et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and the ARNO 95 trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 455–462.
11. Jonat W., Gnant M., Boccardo F. et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis // *Lancet Oncol.* 2006. Vol. 7. P. 991–996.
12. Forbes J.F., Cuzick J., Buzdar A.U. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial // *Lancet Oncol.* 2008. Vol. 9. P. 45–53.
13. Buzdar A.U. Letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 486–492.
14. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA 17 // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. Vol. 97. P. 1262–1271.
15. Mamounas E., Jeong J.-H., Wickerham L. et al. Benefit from exemestane (EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen (TAM): intent-to-treat analysis of NSABP B-33 // *Breast Cancer Res. Treat.* 2006. Vol. 100 (Suppl. 1). P. 22. Abstr. 49.
16. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones H. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 1659–1672.
17. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 18. P. 512.
18. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis // *SABCS.* 2006. Abstr. 209.
19. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.-L., Bono P. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 809–820.
20. Jones S., Holmes F., O'Shaughnessy J. et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well-tolerated in women 65 or older // *Breast Cancer Res. Treat.* 2007. Vol. 106 (Suppl.). P. 5. Abstr. 12.
21. Martin M., Pienkowsky T., Mackey J. et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. № 22. P. 2302–2312.
22. Martin M., Lluch A., Segut M.A. et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17. № 8. P. 1205–1212.
23. Hayes D.F., Thor A.D., Dressler L.G. et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer // *New Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 1496–1506.
24. Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 36. P. 5664–5671.



А.М. ГАРИН, Р.Ю. НАСЫРОВА

Капецитабин (Кселода) – удобная лекарственная форма пиримидиновых антиметаболитов, завоевавшая важные позиции на всех этапах лечения рака молочной железы

1. Гарин А.М., Базин И.С. Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей. М., 2011.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ РАМН. 2009. № 3.
3. Elkin E.F., Hudis C., Begg C.B., Slag D. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the USA // *Cancer*. 2005. Vol. 104. P. 1149.
4. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М., 2010.
5. American Cancer Society Breast Cancer Facts and Figures 2009–2010.
6. Colozza M., De Azambuj E., Personeni N. et al. Achievements in systemic therapies in the pregenomic era in metastatic cancer // *Oncologist*. 2007. Vol. 12. P. 253–270.
7. Hortobagyi G.N., Engl N. Treatment of breast cancer // *J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 974–984.
8. Bagetta E., Colleoni M., Di Bartolomeo M. et al. Doxigluridine and leucovorin oral treatment combination in advanced colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 1995. Vol. 13 (10). P. 2613–2619.
9. Ishikawa T., Utoh M., Sawada N. et al. Xeloda (capecitabine): an oral treatment combination in advanced colorectal cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 16. P. 208A.
10. Chan A., Verill M. Capecitabine and vinorelbine in metastatic breast cancer // *Eur. J. Canc.* 2009. 04.031.
11. Mavroudis D., Ardavanis A., Boukovinas J. et al. A multicenter randomized study comparing vinorelbine plus gemcitabine versus capecitabine monotherapy as salvage treatment in patients with advanced breast cancer pretreated with taxane and anthracycline chemotherapy: a preliminary report // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (Suppl. 18). P. 658.
12. Von Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M. et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Cancer Group 26 / Breast International Group 03-05 study // *J. Clin. Oncol.* 2009. № 3.
13. Cameron D., Casey M., Press M. et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progression on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analysis // *Breast Canc. Res. Treat.* 2008. Vol. 112. P. 533–543.
14. Bajetta E., Procopio G., Celio et al. Safety and efficacy of 2 different doses of capecitabine in the treatment of breast cancer in olden women // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 2155–2161.
15. Yap Y.S., Kendall A., Walsh C. et al. Clinical efficacy of capecitabine in first line therapy in metastatic breast cancer – how low can you do? // *Breast*. 2007. Vol. 16. P. 420–424.
16. Kaufmann M., Mass N., Costa S.D. First line therapy with moderate dose capecitabine in metastatic breast cancer is safe and active: Results of MONICA trial // *Eur. J. Canc.* 2010. Vol. 46. P. 3184–3191.
17. Debled M., Madranges N., Trainand A. et al. First line capecitabine monotherapy for slowly progressing metastatic breast cancer: do we need aggressive treatment? // *Oncol.* 2009. Vol. 77. P. 318–322.
18. Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M. et al. 30 years follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer // *BMJ*. 2005. Vol. 330. P. 217.
19. Fujimoto-Ouchi K., Tanaka Y., Tominage T. Schedule dependency of antitumor activity in combination therapy with capecitabine or 5-deoxy-5-fluorouridine and docetaxel in breast cancer models // *Clin. Canc. Res.* 2001. Vol. 7. P. 1079–1086.
20. Joensuu H., Kellokumpu-lehtinen P., Huovinen R. et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer an open-label, randomized controlled trial // *Lancet*. 2009. Vol. 10. P. 1145–1151.
21. O'Shaghnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline pretreated patients with advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 2812–2823.
22. Giordano S.H., Duan Z., Kuo Y.F. et al. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 2750–2756.
23. Bear H.D., Andersen S., Smith R.E. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 2019–2024.
24. Gianni L., Baselga J., Elerman W. et al. Phase III trial evaluating in addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. P. 2474–2481.
25. Wildiers H., Neven P., Cristaens M.R. et al. The outcomes of concomitant radiation therapy plus capecitabine for refractory locally advanced breast cancer patients pre-treated with anthracycline based regimens // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 8.
26. Hussen F.Z., El-Deen H.S., Ghanam A.A. Neoadjuvant capecitabine and docetaxel plus trastuzumab: an effective non-anthracycline-based chemotherapy regimen for patients with locally advanced breast cancer // *J. Am. Sci.* 2010. Vol. 6 (12).
27. Mackean M., Planting A., Twelves C. et al. Phase I and pharmacologic study of interhuttent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced cancer or metastatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16 (9). P. 2977–2985.
28. Van Cutsem E., Findlay M., Osterwalden B. et al. Capecitabine and oral fluoropyrimidine carbonat with suestantial activity in advanced colorectal cancer: phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18 (6). P. 1337–1345.
29. Stoker M.R., Sourjina T., Grimson P. et al. A randomized trial of capecitabine given intermittently rather than continuously compared to CMF as 1st-line therapy in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25 (Suppl. 18). P. 1031.
30. Gantier A., Michand L.B. et al. Lower dose capecitabine has more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16 (8). P. 1289–1242.
31. Rossi D., Alessandrini P., Catalano V. et al. Safety profile and activity of lower capecitabine dose in patients with metastatic breast cancer // *Clin. Breast Canc.* 2007. Vol. 7 (11). P. 857–860.
32. Zielinski C., Gralow J., Martin M. Optimizing the dose of capecitabine in metastatic breast cancer: conquered, or confirmed // *Ann. Oncol.* 2010. № 3.



33. *Van Cutsem E., Hoff P.M., Blum et al.* Incidence of cardiotoxicity with the deal fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13 (3). P. 484–485.
34. *Mikhail S.E., Sun J.F., Marshall J.L.* Safety of capecitabine a review // *Exp. Opin. Drug Saf.* 2010. Vol. 9 (5).
35. *Ershler W.B.* Capecitabine use in geriatric oncology: an analysis of current safety, efficacy and quality of life date // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2006. Vol. 58 (1). P. 68–78.

В.А. ГОРБУНОВА

Роль трастузумаба (Герцептина) в персонализации лекарственной терапии рака желудка

1. *Wagner A.D., Grothe W., Haerting J., Kleber G., Grothey A., Fleig W.E.* Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 2903–2909.
2. *Бесова Н.С., Орел Н.Ф., Борисова Т.А., Маркович А.А., Занузина Н.Н., Горбунова В.А.* Изучение эффективности и токсичности нового комбинированного режима: таксотер + цисплатин + 5-фторурацил при диссеминированном и местнораспространенном раке желудка. Сравнительный анализ переносимости и эффективности у лиц моложе и старше 65 лет // *Успехи геронтологии.* 2006. Выпуск 18. С. 76–85.
3. *Базин И.С.* Лекарственная терапия диссеминированного рака желудка и толстой кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
4. *Маркович А.А.* Производные платины в химиотерапии рака желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. С. 12–14.
5. *Hynes N.E., Stern D.F.* The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer // *Biochim. Biophys. Acta.* 1994. Vol. 1198. P. 165–184.
6. *Bang Y.-J., Cutsem E. et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial // *The Lancet.* 2010. Vol. 376. P. 687–697.
7. *Hoffman M., Stoss O., Shi D. et al.* Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study // *Histopathology.* 2008. Vol. 52. P. 797–805.

Н.Н. СЕМЕНОВ

Краткий обзор клинической программы исследований по препарату Вектибикс (панитумумаб)

1. *Van Cutsem E. et al.* Open-label phase III trial of Panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* Vol. 25. 2007. № 13. P. 1658–1664.
2. *Douillard J.-Y. et al.* Randomized phase III trial of Panitumumab with infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME Study // *J. Clin. Oncol.* Vol. 28. 2010. № 31. P. 4697–4705.
3. *Köhne C.H. et al.* // *ASCO-GI.* 2010. #414. Poster presentation.
4. *Peeters M. et al.* Randomized phase III study of Panitumumab with Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* Vol. 28. P. 4706–4713.
5. *Carrato A. et al.* Panitumumab plus Irinotecan, both given every 3 weeks (Q3W), as second-line treatment for Irinotecan-naïve metastatic colorectal cancer (mCRC) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* Vol. 28. 2010. № 15 (May 20 Supplement). P. e14025.
6. *Metges J. et al.* PANERB study: Panitumumab after cetuximab-based regimen failure // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* Vol. 28. 2010. № 15 (May 20 Supplement). P. e14000.
7. *Schwartzberg L.S., Wagner V.J.* PEAK: a randomized phase II study to compare the efficacy of Panitumumab plus mFOLFOX6 to Bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients (pts) with previously untreated, unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing wild-type KRAS // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* Vol. 28. 2010. № 15 (May 20 Supplement). TPS189.
8. *Wirth L.J. et al.* Phase I dose-finding study of Paclitaxel with Panitumumab, Carboplatin and intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck // *Ann. Onc.* 2010. № 21. P. 342–347.
9. *Ferris R.L. et al.* A phase II trial of postoperative radiotherapy (RT), Cisplatin, and Panitumumab in patients with high-risk, resected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* Vol. 28. 2010. № 15 (May 20 Supplement). TPS262.
10. *Okines A.F.C. et al.* Epirubicin, Oxaliplatin, and Capecitabine with or without Panitumumab for advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial // *J. Clin. Oncol.* Vol. 28. 2010. № 25. P. 3945–3950.
11. *Sun W. et al.* Panitumumab, Gemcitabine, and Irinotecan in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma: A phase II study // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* Vol. 28. 2010. № 15 (May 20 Supplement). TPS214.
12. *Steffensen K.D. et al.* Panitumumab and pegylated liposomal doxorubicin to platinum-resistant epithelial ovarian cancer with KRAS wild-type: An ongoing, nonrandomized, multicenter, phase II trial // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* Vol. 28. 2010. № 15 (May 20 Supplement). TPS254.
13. *Schwartzberg L.S. et al.* Safety and pharmacokinetics (PK) of AMG 706 with Panitumumab plus FOLFIRI or FOLFOX for the treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) // *ASCO Meeting Abstracts.* Jun 2007. Vol. 25. P. 4081.
14. *Blumenschein G.* Safety and pharmacokinetics (PK) of AMG 706, Panitumumab, and Carboplatin/Paclitaxel (CP) for the treatment of patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) //



Литература

- J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol. 24. 2006. № 18S (June 20 Supplement). P. 7119.
15. Crawford J. et al. Safety and pharmacokinetics (PK) of AMG 706 in combination with Panitumumab and Gemcitabine-Cisplatin in patients (pts) with advanced cancer // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol. 25. 2007. № 18S (June 20 Supplement). P. 14057.
 16. Eng C. et al. Panitumumab (pmab) plus AMG 102 in patients (pts) with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC): Updated safety results // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol. 28. 2010. № 15 (May 20 Supplement). P. e14083.
 17. Sarantopoulos J. et al. A phase IB study of AMG 479, a type 1 insulin-like growth factor receptor (IGF1R) antibody, in combination with Panitumumab (P) or Gemcitabine (G) // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol. 26. 2008. № 15S (May 20 Supplement). P. 3583.
 18. Peeters M. et al. Safety of Panitumumab, a fully human monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor (EGFr), in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) across clinical trials // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol. 25. 2007. № 18S (June 20 Supplement). P. 4138.
 19. Shaker A. et al. Risk of high-grade skin rash in cancer patients treated with Panitumumab – A meta-analysis // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol. 28. 2010. № 15 (May 20 Supplement). P. e14079.
 20. Mitchell E.P. et al. Final STEPP results of prophylactic versus reactive skin toxicity (ST) treatment (tx) for panitumumab (pmab)-related ST in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol. 27. 2009. № 18S (June 20 Supplement). CRA4027.

А.С. ЛИСЯНСКАЯ, Г.М. МАНИХАС, Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ, К.В. ФЕДОСЕНКО Эндокринная терапия эндометриальной стромальной саркомы

1. Завольская Ж.А., Кузнецов В.В., Лазарева Н.И., Кедрова А.Г. и др. Факторы прогноза и тактика лечения больных с эндометриальными стромальными саркомками // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 16. С. 20.
2. Jongen V.H., Hollema H., Van Der Zee A.G., Heineman J.M. Aromatase in the context of breast and endometrial cancer // Minerva Endocrinol. 2006. Vol. 31. P. 47–60.
3. Paynter R.A., Hankinson S.E., Colditz G.A. et al. CYP19 (aromatase) haplotypes and endometrial cancer risk // Int. J. Cancer. 2005. Vol. 116. P. 267–274.
4. Jongen V.H.W.M., Hollema H., Santema J.G. Endometrioid endometrial cancer, ovarian stromal hyperplasia and steroid production // Br. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 110. P. 690–695.
5. Longcope C. Endocrine function of the postmenopausal ovary // J. Soc. Gynec. Investig. 2001. Vol. 8. P. S67–S68.
6. Reich O., Regauer S. Aromatase expression in low-grade endometrial stromal sarcoma: immunohistological study // Mod. Pathol. 2004. Vol. 17. P. 104–108.
7. Karaer O., Semra O., Koyuncu F.M. Aromatase inhibitors: possible future applications // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2004. Vol. 83. P. 699–706.
8. Morsi H.M., Leers M.P., Nap M., Bjorklund V.V. et al. Apoptosis and antiapoptosis in oestrogen-receptor negative endometrial cancer cells in response to anastrozole, 4-hydroxytamoxifen and medroxyprogesterone acetat // Eur. J. Cancer. 2000. Vol. 36 (Suppl. 4). P. 112–113.
9. Wang X., Tangjitgamol S., Liuy J. et al. Response of recurrent uterine high-grade malignant mixed mullerian tumor to letrozole // Int. J. Gynecol. Cance. 2005. Vol. 15. P. 1243–1248.
10. Spano J.P., Soria J.C., Kambouchner M. et al. Long-term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma // Medical Oncology. 2003. Vol. 20. № 1. P. 87–93.
11. Maluf F.C., Sabbatini P., Schwartz L., Xia J. et al. Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole // Gynecol. Oncol. 2001. Vol. 82. P. 384–388.
12. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Перевод с англ. / Под ред. С.А. Тюляндина и др. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. 436 с.
13. Khalifa M.A., Hansen C.H., Moore J.R. et al. Endometrial stromal sarcoma with focal smooth muscle differentiation: Recurrences after 17 years: a follow up report with discussion of the nomenclature // Int. J. Gynec. Path. 1996. Vol. 15. P. 171–176.
14. Piver M.S., Lurain J.R. Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study // Am. J. Obstet. Gynec. 1984. Vol. 64. P.173–178.
15. Canzonieri V., D'Amore E.S. Leiomyomas with vascular invasion // Virchows Arch. 1994. Vol. 425. № 5. P. 541–545.
16. Wysowski D.K., Honing S.F., Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use // N. Engl. J. Med. 2002. № 346. P. 1832–1833.

КНИЖНЫЙ МАГАЗИН



ТОЛЬКО НОВИНКИ!

ТОЛЬКО ЛУЧШЕЕ!

ТОЛЬКО У НАС!

Мы выбрали для вас самые популярные книги по онкологии.
Не тратьте время на поиск книг в магазинах своего города,
воспользуйтесь нашим предложением или, СКОРО,
виртуальным магазином на сайте www.webmed.ru

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

ДОСТАВКА

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

ОПЛАТА

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

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

• Бланк заказа •



Платательщик:

юридическое лицо

физическое лицо

Выберите способ оплаты:

наличными (для Москвы)

наличными (для регионов)

предоплата

ФИО/ Полное название организации _____

ФИО и должность руководителя для оформления договора _____

(заполняется юр. лицами)

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____

Почтовый адрес для доставки с индексом _____

Телефон, факс (с кодом города) _____

Адрес электронной почты (e-mail) _____

Заказ _____



Электронная информационно-образовательная система «Консультант врача. Онкология»

Под ред. В.И. Чиссова,
М.И. Давыдова.
Изд-во «Гэотар-Медиа», 2008 год,
компакт-диск

Цена: 1500 руб.
(без учета доставки)

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



Опухоли пищеварительного тракта

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

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

Цена: 350 рублей
(без учета доставки)



Диагностика и лечение рака яичников: практическое руководство

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

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

Цена: 600 рублей
(без учета доставки)



Атлас по онкологии

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

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

Цена: 1750 рублей
(без учета доставки)

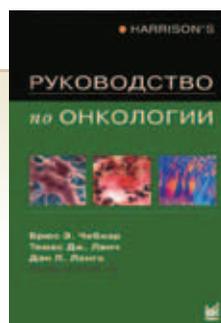


Руководство по онкологии

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

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

Цена: 1750 рублей
(без учета доставки)

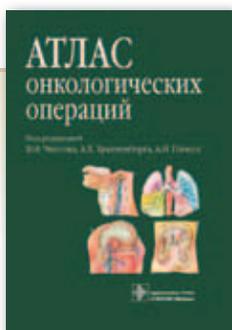


Руководство по онкологии

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

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

Цена: 1150 рублей
(без учета доставки)



Цена: 2800 рублей
(без учета доставки)

Атлас онкологических операций

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

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

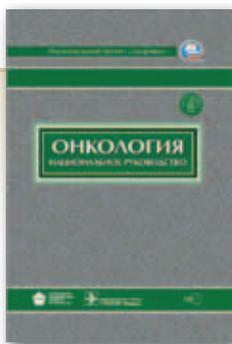


Цена: 1100 рублей
(без учета доставки)

Онкология: клинические рекомендации. 2-е издание

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

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



Цена: 2100 рублей
(без учета доставки)

Онкология: национальное руководство + CD

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

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



Цена: 350 рублей
(без учета доставки)

Нейроэндокринные опухоли: руководство

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

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



Цена: 350 рублей
(без учета доставки)

Справочник по онкологии

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

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



Цена: 1350 руб.
(без учета доставки)

Противоопухолевая химиотерапия

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

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

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Теперь вы можете оформить подписку в редакции по льготной цене.

Редакционная подписка – это:

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

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

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

ООО «Медфорум»

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

Образец заполнения платежного поручения

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

СЧЕТ № 2-ОГ от «__» _____ 2011 г.

Заказчик:

Плательщик:

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

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)



ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

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

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

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!

Кселода – высокоэффективный таблетированный препарат для лечения рака толстой кишки¹⁻⁴ и желудка⁵, позволяющий пациентам сохранять привычный образ жизни⁶

- © Эффективность Кселоды подтверждена в клинической практике у более 1 миллиона больных⁷
- © Применение Кселоды вместо 5-ФУ позволяет сократить расходы на лечение одного пациента на 20%⁸
- © 8 из 10 пациентов предпочитают Кселоду внутривенным инъекциям^{9,10}

реклама



1. Cassidy et al. ASCO GI 2010 (abst)
2. Cassidy et al. J Clin Oncol 2008;26:2006-12
3. Rothenberg et al. Ann Oncol 2008;19:1720-6
4. Twelves et al. N Engl J Med 2005;352:2696-704
5. Cunningham D, et al N Engl J Med 2008; 358: 36-46
6. Segala et al. Clin Colorectal Cancer 2008;7:126-33
7. PSUR Summary Building report № 1030824
8. Тихомирова А.В., Ягудина Р., Фармакоэкономика 2010; 2: 22-27
9. Liu G et al. J Clin Oncol 1997; 15: 110-115
10. Twelves et al. Ann Oncol 2006; 17: 239-45

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

креатинина ниже 30 мл/мин), Исходное содержание нейтрофилов <1.5 x 10⁹/л и/или тромбоцитов <100 x 10⁹/л. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** При ИБС, почечной недостаточности средней степени тяжести или печеночной недостаточности, возраста старше 60 лет, одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда, наследственном дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Побочное действие:** Следующие нежелательные реакции возникали у ≥10% пациентов: Со стороны обмена веществ: анорексия, Со стороны системы пищеварения: диарея, рвота, тошнота, стоматит (в том числе язвенный), боли в животе. Со стороны кожных покровов: ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей), дерматит. **Прочие:** повышенная утомляемость, повышенная сонливость. Подробная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению. РУ П/Н:016022/01

2010-0131/01/2010/XEL GI

Кселода[®]
капецитабин

**Эффективная химиотерапия
для полноценной жизни**

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

