

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, гематологии и радиологии

№ 1

февраль 2007

Хронический лимфолейкоз

Терапия немелкоклеточного рака легкого

Метастатический рак почки

ТЕМА НОМЕРА:

вакцинопрофилактика

Каждое мгновение жизни бесценно...



ТАКСОТЕР[®]
доцетаксел

От исследований к практике

Представительство акционерного общества "Авентис Интерконтиненталь" (Франция),
зарегистрированное по адресу: 101000, Москва, Уланский пер., д. 5, стр. 1

Почтовый адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 721-1400, 926-5703, 926-5711, 926-5724, 926-5735. Факс (495) 721-1411

28–29 мая 2007 года, Москва

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Государственная Дума РФ
- Всемирная организация здравоохранения
- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российская академия медицинских наук
- Российско-американский альянс по онкологии
- Национальный институт рака США

ВЫСТАВКА

Во время проведения форума планируется проведение выставки различных организаций, производителей, занимающихся борьбой с курением. Любая организация, занимающаяся борьбой с курением: начиная от неправительственных организаций до производителей препаратов против табачной зависимости, фармкомпаний, медучреждения и государственные учреждения могут принять участие в выставке. Желаящим принять участие в выставке необходимо забронировать место и оформить соответствующую документацию до 01.04.2007 г. Для участия в выставке просим связаться по тел. +7 (926) 587-2768, Екатерина Владимировна ЖИЛЬНИКОВА.

СПОНСОРСТВО

Данный форум будет хорошим поводом для компании или организации проявить свой интерес к проблеме табака. Приглашаем принять участие в качестве спонсора и способствовать большему успеху форума. Организациям, заинтересованным в спонсировании данного форума, обращаться по тел. +7 (495) 771 1078, Сомасундарам СУБРАМАНИАН.

ПРЕССА

Средства массовой информации могут выступить в качестве информационного спонсора. Для аккредитации прессы обращаться до 27.05.07. e-mail: pr@ronc.ru, Наталья Борисовна ЗАГОРСКАЯ.

ИНТЕРНЕТ САЙТ

www.antitabak.ru
Информация на сайте будет постоянно обновляться. Планируется прямая трансляция форума через сайт.

ПОДАЧА ТЕЗИСОВ

Тезисы подаются на постерные сообщения во время форума. Постерная сессия предполагает быть хорошим дополнением устных заседаний. Тезисы подаются до 15.03.2007 г. в режиме on-line на сайте www.antitabak.ru. Объем 2000 знаков (включая пробелы). Принятые тезисы должны быть представлены в виде стендовых сообщений с иллюстрациями по формату, который будет указан на сайте.

ТЕМЫ

- Отказ от курения
- Борьба с табачной индустрией
- Кампания против рекламы табака
- Разработка политики против табака
- Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе с курением
- Исследования, наблюдения и оценка в контексте борьбы с табаком
- Никотин и никотиновая зависимость
- Пассивное курение
- Табак и сельское хозяйство
- Табак и экономика
- Табак и этика
- Табак и женщины
- Табак и дети
- Табак и молодежь
- Табак и международная торговля
- Меры по борьбе с курением
- Воздействие табака на окружающую среду
- Финансирование от табачной индустрии
- Налогообложение табачных компаний

Список является ориентиром, любое сообщение, имеющее прямое или косвенное отношение к борьбе с курением, которое не может быть отнесено к вышеуказанным темам, также может быть рассмотрено к представлению. Все авторы получат подтверждение о принятии тезисов до 15.04.2007 г.

ПРАВИЛА ПОДАЧИ ТЕЗИСОВ:

1. Хотя бы один из коллектива авторов должен быть зарегистрирован как участник форума и оплатить организационный взнос.
2. Один и тот же автор может быть представляющим автором не более чем в двух сообщениях.
3. Тезисы принимаются на русском языке.
4. Все тезисы должны быть отправлены через веб-сайт www.antitabak.ru.
5. Программный комитет рассмотрит все в срок поданные тезисы и отобранные тезисы будут допущены к стендовому сообщению.

ФОРМАТ ФОРУМА

Форум будет носить общественно-научный характер. На форуме выступают ведущие специалисты в области медицины, известные политические деятели, лидеры общественных организаций, заинтересованные в улучшении здоровья нации. В работе форума примут участие представители Правительства, члены Общественной палаты, деятели культуры и искусства, представители бизнеса и регионов.

Миссия журнала. Создание такого издания, которое бы способствовало своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Способствовало бы привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



Здравоохранение сегодня: государственная политика, экономика, менеджмент в области онкологии и гематологии

В центре внимания данной рубрики издания - профилактика, диагностика и лечение онкологических заболеваний. Поддержка федеральных программ по онкологии, создание благоприятных условий для уменьшения онкологической заболеваемости в России, анализ структуры и причин запущенности и смертности от онкологических и гематологических заболеваний, социально-экономические и медицинские проблемы, адекватная лекарственная, паллиативная, симптоматическая помощь.

В рамках этой рубрики будут опубликованы информационные материалы и интервью с депутатами Государственной Думы, представителями МЗ и СР РФ, руководителями управлений здравоохранения, директорами НИИ, руководителями профессиональных и общественных ассоциаций, главными онкологами федеральных округов и т.д.

- Федеральные программы в области профилактики и лечения онкологических и гематологических заболеваний.
- Здравоохранение регионов: социально-экономические ориентиры в области онкологии, гематологии и радиологии в регионах России.
- Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости (по России, регионам) в сфере онкологии, гематологии и радиологии (по выбранной нозологии).
- Маркетинговый обзор применения лекарственных средств в области онкологии, гематологии и радиологии (по группам, производителям), статистика производства и потребления.
- Профилактика онкологических и гематологических заболеваний и качество жизни наблюдаемых пациентов.
- Медицинское страхование в данной сфере.

Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Эффективная фармакотерапия
Доказательная медицина
Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей
Наука
Компании и их продукция
Социальная ответственность бизнеса
Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (8500 экз.)

Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, прямая адресная доставка лечащим врачам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбург, Ростова-на-Дону, Новосибирска с использованием базы данных редакции и технологий call-центров, раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех специализированных медицинских мероприятиях.

Журнал включен в подписные каталоги: подписка на почте во всех субъектах РФ, через подписные агентства: Роспечать, Пресса России, Объединенный каталог, альтернативные и региональные агентства.

Специализированное распространение:

- Управления здравоохранения регионов России
- Главные онкологи, гематологи и радиологи 7 федеральных округов
- Главные онкологи, гематологи и радиологи 78 субъектов РФ
- "Реестр врачей онкологов, гематологов и радиологов России"
- ЛПУ (онкологические и гематологические отделения)
- Онкологические клинические больницы
- Онкологические диспансеры
- Поликлинические онкологические отделения
- Гематологические центры
- Хосписы
- Гематологические отделения (взрослые и детские)
- Рентген-радиологические институты, отделения.
- Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)
- В рамках программы "Непрерывное образование врачей" (медицинские вузы: кафедры онкологии, гематологии и радиологии, курсы повышения квалификации врачей-онкологов)
- Научно-исследовательские онкологические институты и их филиалы

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:

1. Современные диагностические алгоритмы основных онкологических патологий, целесообразность приоритетных и последовательных направлений: ультразвукового метода, МТР, КТ;
2. Экспериментальные модели канцерогенеза.
3. Стандарты лекарственной терапии при основных онкологических патологиях и при редких опухолях:
 - злокачественные новообразования органов пищеварения (пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, тонкого и толстого кишечника);
 - злокачественные заболевания органов дыхания и грудной клетки (гортани, бронхов и легких);
 - злокачественные заболевания молочной железы;
 - злокачественные заболевания мезотелиальных, мягких тканей, костей и суставных хрящей конечностей;
 - злокачественные заболевания женских половых органов (матки, шейки матки, яичников);
 - злокачественные заболевания мужских половых органов (полового члена, предстательной железы, яичка);
 - злокачественные заболевания органов мочевых путей (почек, мочеточника, мочевого пузыря);
 - злокачественные заболевания лимфоидной, кровеносной и родственной им тканей (болезнь Ходжкина, диффузная неходжкинская лимфома, грибовидный микоз, болезнь Сезари, множественная миелома, лимфоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз);
 - коррекция гематологических и соматических нарушений после цитостатической терапии.
4. Актуальные вопросы современной онкохирургии (диагностика, фармакотерапия, хирургия, лучевое лечение, современные факторы прогноза, профилактика).
5. Перспективы хирургических технологий в онкологии.
6. Детская онкология и гематология.
7. Современная гематология – фармакологический аспект.
8. Паллиативная и симптоматическая терапия в онкологической практике.



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, гематологии и радиологии

Редакция журнала:

руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinprof@webmed.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

научный редактор **Е. Приходько**
(e-mail: prihodko.04@mail.ru)

выпускающий редактор **О. Дмитриева**
(e-mail: olga_dmitrieva@mail.ru)

корректор **Н. Кононова**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **О. Никанкин**

набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

менеджер по организации конференций **Н. Моисеева**
(e-mail: expo@webmed.ru)

Редакционный совет:

В.А. Горбунова (Москва)

В.В. Дворниченко (Иркутск)

А.И. Карачунский (Москва)

А.Г. Кедрова (Москва)

С. В. Козлов (Самара)

В.И. Невожай (Владивосток)

М.Р. Личиницер (Москва)

Н.И. Переводчикова (Москва)

И.В. Поддубная (Москва)

Ю.С. Сидоренко (Ростов-на-Дону)

С.А. Тюляндин (Москва)

Р. Ш.Хасанов (Казань)

В.Б.Шаманский (Екатеринбург)

контактная информация:

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр.3, оф. 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 8500 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

№1 Февраль 2007

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: вакцинопрофилактика

Г.Н. Минкина

Квадривалентная вакцина Гардасил® в профилактике рака шейки матки и генитальных кондилом **6**

рак легкого

А.Ф. Маренич, В.А. Горбунова, А.А. Феденко, А.А. Колесник, Е.Г. Родникова

Алимта (пеметрексед) в лечении немелкоклеточного рака легкого III-IV стадии **12**

хронический лимфолейкоз

Е.А. Никитин

Выбор терапии у пожилых больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом **16**

клиническое исследование

И.В. Тимофеев, Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич

Аналоги пиримидина в комбинации с цитокинами – вторая линия терапии
быстро прогрессирующего метастатического рака почки **22**

диагностический практикум

Ч.К. Мустафин

Значение радиотермометрии в диагностике заболеваний молочной железы **26**

форум (конференции, выставки, семинары)

X Российский онкологический конгресс **32**

Российские больные раком легкого получили шанс на жизнь **34**

«Bayer Schering Pharma» – новый игрок на российском фармацевтическом рынке **38**

Международный День детей больных раком **40**

Резекция лимфатических узлов улучшает прогноз заболевания рака эндометрия

Степень резекции лимфатических узлов ассоциируется с большим выживанием у женщин с высокими степенями рака эндометрия, сообщают американские исследователи. В выпуске Cancer доктор Джон К. Чен из Стэнфордской университетской школы медицины и его коллеги отмечают, что, хотя заболеваемость, ассоциируемая с данной процедурой низка, потенциальная терапевтическая польза оставалась неясной. Продолжая изучение, авторы проанализировали данные более чем 12000 женщин, подвергшихся хирургическому лечению с оценкой лимфатических узлов. Из этой группы, приблизительно 9000 пациенток имели 1 стадию болезни. У женщин с промежуточным и высоким риском более обширная резекция лимфатических узлов ассоциировалась с увеличением 5-летнего связанного с болезнью выживания, от 75,3 % при резекции 1 узла до 86,8 % в случае удаления 20

или более узлов. В группе высокого риска 1221 пациенток со стадиями IIC-IV и вовлечением лимфатических узлов среднее число удаленных узлов было 11 (в диапазоне от 1 до 90). Выживание среди женщин с 1 удаленным узлом составило 51 % в сравнении с 72 % в случае 20 или более удаленных узлов. Никакого существенного преимущества в отношении резекции лимфатических узлов не отмечалось для пациенток с низким риском, а общее связанное с болезнью выживание составило 95,5 %. После подбора по факторам, включавшим возраст, год постановки диагноза и адьювантную терапию, исследователи заключили, что у пациенток со средним и высоким риском «более обширная резекция узлов оставалась значительным прогностическим фактором улучшенного выживания»

Источник: Солвей Фарма

Диагностика колоректальных опухолей

Увеличение сывороточного уровня белка системы комплемента C3a может указать на присутствие колоректальных опухолей, сообщают исследователи из Национального института рака в Бетесде. Несмотря на существующие скрининговые методы, объясняют авторы, большинство колоректальных опухолей все еще диагностируются на поздних стадиях. Доктор Томас Рид и коллеги исследовали потенциальную возможность обнаружения злокачественного новообразования с помощью идентификации опухолеспецифических белковых биомаркеров в сыворотке крови. Исследователи оценили уровень C3a-desArg у 58 пациентов с колоректальным раком и у 32 здоровых пациентов из контрольной группы.

Источник: Солвей Фарма

Скрининг колоректального рака

Нарушения «отражения света от слизистой оболочки рта» связаны с риском развития наследственного непוליозного колоректального рака (НПКРР), также известного как синдром Линча, могут быть использованы как новый метод скрининга, сообщают авторы проведенного недавно в Италии исследования. По сравнению со здоровыми контролями слизистая оболочка ротовой полости при НПКРР имеет значительно меньшие показатели уровня отражения в диапазоне 590-700 нм. Авторы изучили данные 4 семей с НПКРР и пришли к выводу, что данный метод исследования может стать важным инструментом скринирования НПКРР.

Источник: Claudio De Felice и соавторы (Gut 2006;55:1436-1439)

Риск развития рака молочной железы

Повышенные уровни циркулирующего инсулинподобного фактора роста (IGF)-1 на ранних сроках беременности предположительно ассоциируются с увеличением риска развития рака молочной железы, сообщают американские и шведские исследователи в декабрьском выпуске Epidemiology, Biomarkers and Prevention. Исследование включило 212 случаев рака груди и 369 пациенток, составивших группу контроля. Женщины наблюдались в течение беременности, после взятия образцов крови на ранних сроках беременности. Никакой ассоциации между риском рака молочной железы и уровнями IGF-2 отмечено не было. Планируются более широкие исследования, с адекватными статистическими возможностями для оценки влияния возраста на ассоциацию рака молочной железы и циркулирующего IGF-1.

Источник: Солвей Фарма

Новое обезболивающее «Опиорфин»

Французские исследователи идентифицировали эндогенное соединение, названное Опиорфин, которое оказалось сопоставимо с морфием по болеутоляющему эффекту. Цинковые эктопептидазы, как известно, играют важную роль в передаче сенсорных пептидных сигналов к поверхности клетки. Опиорфин ингибирует два из числа этих ферментов, человеческую нейтральную экто-эндопептидазу и человеческую экто-аминопептидазу, отмечают ученые в выпуске Proceedings of the National Academy of Sciences. Авторы считают, что открытие Опиорфина является чрезвычайно интересным с физиологической точки зрения в контексте эндогенных опиоидэргических путей, особенно в модуляции статуса настроения и болевой чувствительности.

Источник: Солвей Фарма

Профилактика рака эндометрия

Применение оральных контрацептивов (ОК) и внутриматочных устройств (ВУ), возможно, обеспечивает долговременную защиту против рака эндометрия, сообщают исследователи в ноябрьском выпуске International Journal of Cancer. Авторы изучили данные 1204 женщин из Шанхая с недавно диагностированным раком эндометрия и 1212 здоровых пациенток, составивших группу контроля. В целом 223 пациентки с диагнозом рака (18,5 %) и 302 женщины из контрольной группы (24,9 %) сообщили, что применяли оральные контрацептивы ранее. Примене-

ние внутриматочных устройств также ассоциировалось с уменьшением риска развития рака эндометрия (с отношением 0,53). Продолжительность использования внутриматочных устройств и возраста при первом и последнем применении значительно не изменяли ассоциацию. Исследователи предполагают, что «связь между использованием ОК и раком эндометрия может быть обусловлена прогестинным компонентом оральных контрацептивов, который уменьшает пролиферацию эндометрия».

Источник: Солвей Фарма

Задержка роста и апоптоз раковых клеток

Ученые идентифицировали путь, посредством которого нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) могут вызвать задержку роста и апоптоз раковых клеток. Доктор Товия А. Либерманн считает, что только клинические испытания смогут продемонстрировать любую потенциальную пользу применения НПВС у больных раком. Доктор Либерманн и коллеги обнаружили, что сулиндак вызывал задержку роста и апоптоз раковых клеток спустя 12 часов после приема препарата и был одним из самых сильных индукторов апоптоза в разных раковых клетках. «Мы не считаем, что НПВС могут вылечить рак, но предполагаем, что применение НПВС позволит усилить противораковые эффекты радиации, химиотерапии, и других противораковых препаратов», – считает доктор Либерманн.

Источник: Солвей Фарма

Применение эстрогенов и колоректальный рак

Известно, что применение эстрогенов в постменопаузе снижает частоту колоректального рака, однако данные о влиянии эстрогенов на выживаемость после постановки такого диагноза крайне малочисленны. Шап и соавторы изучали влияние применения эстрогеновой терапии в постменопаузе на показатели смертности среди 834 участниц исследования Nurses' Health Study, у которых в период с 1976 по 2000 гг. был диагностирован колоректальный рак, наблюдение длилось до июня 2004 года. Оценивалась общая смертность и от рака в соответствии с категориями гормонов. Применение эстрогенов в постменопаузе до постановки диагноза колоректального рака значительно снижает показатели смертности.

Источник: Климакс.ру

Чрескожная радиочастотная абляция метастазов печени

Начальные результаты небольшого исследования позволяют предположить, что чрескожная радиочастотная (РЧ) абляция может эффективно контролировать метастазы в печень при раке яичника у некоторых пациенток. III и IV стадии рака яичника лечатся комбинацией химиотерапии и резекции. Авторы исследования изучали возможность применения РЧ абляции вместо повторных открытых хирургических вмешательств. В работе приняло участие 6 женщин, которым был проведен 6-месячный курс РЧ абляции. Эффективность данного метода лечения составила 83%.

Источник: Солвей Фарма

Вакцинация против вируса папилломы человека

Широкую реализацию профилактической вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) может предотвратить около половины случаев развития карциномы вульвы у молодых женщин и приблизительно две трети интраэпителиальных повреждений в низких отделах полового тракта у всех женщин, обнаружили исследователи. Инфицирование ВПЧ ассоциируется с раком вульвы и влагалища, вульварной, влагалищной и анальной интраэпителиальной неоплазией, объясняют Моника Хемпл и коллеги из Университетской больницы Дюссельдорфа, Германия. Авторы утверждают, что профилактическая вакцинация против ВПЧ могла бы предотвратить три из каждых четырех диагностированных интраэпителиальных повреждений.

Источник: Солвей Фарма

Г.Н. МИНКИНА
д.м.н., профессор
МГМСУ, Москва

Квадривалентная вакцина Гардасил® в профилактике рака шейки матки и генитальных кондилом

До настоящего времени единственной реальной профилактикой рака шейки матки являлась вторичная его профилактика – скрининговые программы, направленные на своевременное выявление и лечение заболеваний, которые могут прогрессировать в цервикальный рак. Признание инфекционной природы цервикального рака открыло возможности первичной его профилактики путем создания вакцин, предупреждающих инфекцию онкогенными типами вируса папилломы человека. В ноябре 2006 г. зарегистрирована и разрешена к применению в России первая вакцина для профилактики рака шейки матки.

Рак шейки матки (РШМ) – второй по частоте в структуре онкологической заболеваемости женщин в мире. По данным Международного агентства исследования рака (IARC) в 2002 г. в мире диагностировано 493000 новых случаев РШМ, 83% из них – в развивающихся странах. Ежегодно умирает от цервикального рака 273000 женщин, три четверти из которых – в развивающихся странах (4).

В Европе и Северной Америке, несмотря на значительные успехи цервикального скрининга, рак шейки матки является вторым, после рака молочной железы, причиной смерти женщин от рака в возрасте 15-44 лет (7).

В Российской Федерации, по данным Globocan 2002 database, в 2002 году зарегистрировано 12215 новых случаев заболевания, умерло 7784 женщин. При этом анализ показателей диагностики РШМ в России выявил рост запущенности (III-IV стадия) и одногодичной летальнос-

ти при снижении активной выявляемости и выявляемости в I-II стадиях опухолевого процесса (1).

Этиологическим агентом рака шейки матки признан вирус папилломы человека (ВПЧ), который обнаружен в 99,7% образцов рака шейки матки, полученных из 22 стран мира (26). Папилломовирусная инфекция – самая частая сексуально-трансмиссивная инфекция, с которой встречаются более 70% сексуально активных женщин (2).

Инкубационный период – от инфицирования до развития ВПЧ поражения – чрезвычайно вариабелен и колеблется от нескольких недель до нескольких лет, хотя у многих инфицированных поражения никогда не развиваются. Из 30-40 типов ВПЧ, инфицирующих генитальный тракт, 15-20 классифицируются как онкогенные (18). Персистирующая инфекция онкогенными типами может привести к развитию цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и цервикального рака, а также к интраэпителиальной неоплазии и раку вульвы, влагалища, полового члена и ануса (26). По данным международного мета-анализа, наиболее часто встречающимися онкогенными типами, обнаруживаемыми более чем в 70% образцов истинного предрака (CIN 2,3) и 70% образцов цервикального рака, являются ВПЧ 16 и 18 (11). Как онкогенные, так и неонкогенные типы ВПЧ ассоциируются с поражениями низкой степени тяжести (CIN1), которые протекают доброкачественно. Неонкогенные ВПЧ 6 и 11 ответствен-

ны более чем за 90% генитальных кондилом и примерно за 10% CIN 1 (6, 3).

В начале 90-х XX века доказательство инфекционной природы цервикального рака инициировало работы по созданию вакцин, предупреждающих инфекцию онкогенными типами ВПЧ. Как показали эпидемиологические исследования, вакцина против 16-го и 18-го типов ВПЧ может предотвратить 71% всех цервикальных раков (рисунков 1) (10).

Включение в вакцину 6-го и 11-го неонкогенных типов сделает ее еще более полезной, поскольку позволит предупредить абсолютное большинство генитальных кондилом (24).

В июне 2006 года Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США зарегистрировало первую в мире вакцину против ВПЧ – вакцину Гардасил® (Co Merck Sharp & Dohme Idea Inc.), которая на сегодняшний день является не только единственной разрешенной к применению, но и единственной среди всех разрабатываемых. В последующие месяцы вакцина была зарегистрирована во многих странах мира, в том числе 25 странах Евросоюза и в России.

Гардасил® предназначен для профилактики заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов:

- рака шейки матки, влагалища, вульвы;
- генитальных кондилом;
- цервикальной интраэпителиальной неоплазии I степени (CIN1)

- цервикальной интраэпителиальной неоплазии II и III степени (CIN2/3);
- аденокарциномы шейки матки in situ (AIS);
- интраэпителиальной неоплазии вульвы II и III степени (VIN2/3)
- интраэпителиальной неоплазии влагалища II и III степени (VaIN2/3).

Гардасил® – это рекомбинантная квадριвалентная вакцина, состоящая из вирусоподобных частиц (VLP) 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов ВПЧ. VLP получены путем экспрессии вирусных капсидных белков L1 в дрожжевых клетках *Saccharomyces cerevisiae*, очищены и адсорбированы в алюминиевом адъюванте – amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate (19).

Каждая доза вакцины (0,5 мл) содержит 20 мкг ВПЧ 6 L1 протеина, 40 мкг ВПЧ 11 L1 протеина, 40 мкг ВПЧ 16 L1 протеина, 20 мкг ВПЧ 18 L1 протеина, 225 мкг алюминиевого адъюванта и буферный раствор.

Гардасил® назначается внутримышечно в дозе 0,5 мл в трехразовом режиме: в день 1-й, месяц 2-й и месяц 6-й.

Иммуногенность, безопасность, переносимость и эффективность квадριвалентной вакцины была изучена в многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях.

В исследованиях участвовали 29 тысяч субъектов обоего пола, принадлежащих к различным этническим группам, с различных континентов и стран с различным экономическим статусом: дети и подростки от 9 до 18 лет и сексуально активные взрослые от 18 до 45 лет. В клинических исследованиях приняли участие и российские центры.

Иммуногенность. Иммуногенность вакцины изучена в нескольких рандомизированных двойных слепых исследованиях у девочек и мальчиков 9-15 лет и молодых женщин 16-23 лет (12, 14, 15, 24).

Все участники исследования получили в/м инъекции вакцины или плацебо в 0,2-й и 6-й месяцы. Титр сыывороточных антител измерялся радиоиммунным методом через месяц после завершения вакцинации и затем периодически и выра-

жался в условных единицах – millimerck units (mMU) per milliliter. Ввиду произвольных стандартов и шкал для каждого анализа и для каждого ВПЧ типа, уровни антител не сопоставимы между типами и с результатами других анализов, используемых для других ВПЧ-вакцин.

Ответ на вакцину был более выраженным, чем вследствие естественной инфекции. Титр антител у вакцинированных пациенток оказался существенно выше, чем у реципиентов плацебо, которые имели ВПЧ-инфекцию в анамнезе, т. е. естественный иммунный ответ (24). И хотя титр антител у вакцинированных Гардасилом® после 7 месяца начинал снижаться, через 5 лет он оставался все еще более высоким, чем у тех, кто имел естественный иммунитет в группе плацебо. Снижение титра антител не было связано со снижением эффективности вакцины (24).

Уровни сероконверсии на 7-й месяц были равны 99,6-100% во всех возрастных группах для всех типов ВПЧ. Наибольшую иммуногенность вакцина проявила у подростков: геометрически значимый титр антител (GMT) был у них в 1,7-2,7 раза выше, чем у молодых женщин (12).

Вакцинированные женщины продемонстрировали наличие иммунологической памяти. Через 5 лет наблюдения на введение провокационной дозы антигена наблюдался сильный анамнестический ответ у тех женщин, которые были ДНК-негативны к ВПЧ типам в течение этого периода. В результате введения 4-й дозы антигена титр антител в течение месяца увеличился в 11-40 раз в сравнении с величиной непосредственно перед дополнительной вакцинацией (25).

Профилактическая эффективность. Эффективность квадριвалентной вакцины в профилактике цервикального рака и генитальных кондилом оценивалась во II и III фазах клинических исследований у женщин в возрасте 16-23 лет, которые получили три в/м инъекции Гардасила® или плацебо в день 1-й, месяц 2-й и месяц 6-й (16, 20, 24).

Гинекологическое исследование, включающее забор цервикальных образцов для тонкослойного пап-тестирования, было выполнено исходно и затем с регулярными интервалами, согласно алгоритму выполнялась кольпоскопия и биопсия с ВПЧ-типированием.

Гардасил® назначался без пре-скрининга на присутствие ВПЧ-инфекции, и в исследование его эффективности были включены субъекты независимо от исходного ВПЧ статуса (ПЦР статуса или серостатуса). Субъекты, которые были инфицированы вакцинным типом, не были пригодны для оценки профилактической эффективности только по отношению к этому типу.

Эффективность изучалась как в индивидуальных исследованиях, так и путем комбинированного анализа и оценивалась начиная с седьмого месяца исследования.

Конечными точками эффективности были комбинированные показатели: CIN любой степени, включая AIS, ассоциированные с ВПЧ 6/11/16/18 (16); CIN2/3 и AIS или более, ассоциированные с ВПЧ 16/18 (20); генитальные кондиломы, интраэпителиальная неоплазия или рак вульвы или влагалища, ассоциированные с ВПЧ 6/11/16/18 (16); персистирующая инфекция вакцинными типами ВПЧ или ассоциированные заболевания (24). Персистирующая инфекция означала обнаружение одного и того же типа ВПЧ в двух последовательных образцах, полученных с интервалом ≥ 4 месяца или в последний исследовательский визит; заболевание включало CIN и более и наружные генитальные поражения.

Первичный анализ был выполнен на протокольной популяции, которая состояла из женщин, получивших все три дозы вакцины, не имевших значительных отклонений от протокола исследования и которые были серонегативны и ДНК-негативны к соответствующему типу перед получением первой дозы и ДНК-негативны через месяц после завершения вакцинации (16, 20).


Результаты комбинированного анализа показали следующее: 



Рисунок 1. Распространенность ВПЧ-типов в цервикальном раке (10).

Гардасил® в 100% случаев предотвратил развитие CIN2/3 и аденокарциномы in situ (AIS), вызываемых ВПЧ 16-го и 18-го типов. В группе из 8478 женщин, которые получили Гардасил®, не было отмечено случаев возникновения этих заболеваний – по сравнению с 53 зарегистрированными случаями в контрольной группе из 8460 женщин, получивших плацебо. Кроме того, Гардасил® в 100% случаев предупредил развитие предраковых поражений вульвы и влагалища (VIN2/3 и VaIN2/3), вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типа, у женщин ранее ими не инфицированных. В группе из 7769 женщин, получивших Гардасил®, не было отмечено случаев возникновения этих заболеваний, в сравнении с контрольной группой, состоящей из 7741 женщины, где было зарегистрировано 10 случаев этих заболеваний.

Гардасил® в 95% случаев предупредил развитие CIN1 и предраковых поражений (CIN2/3 или AIS), которые вызываются ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. В группе из 7858 женщин, получивших Гардасил®, наблюдалось четыре случая возникновения этих заболеваний, в то время как в группе плацебо (7861 женщина) было 83 случая этих заболеваний.

Гардасил® в 99% случаев предупредил развитие генитальных кондилом, которые вызываются ВПЧ типа 6, 11. В группе из 7897 женщин, получивших Гардасил®, наблюдался один случай возникновения генитальных кондилом, а в группе из 7899 женщин, получивших плацебо, это заболевание было выявлено у 91 женщины.

Квадривалентная ВПЧ-вакцина, в результате 30-месячного наблюдения продемонстрировала 90%-ную эффективность в предупреждении

персистирующей ВПЧ-инфекции типами 6, 11, 16 и 18 ВПЧ или ассоциированных заболеваний; эффективность была 100% при учете только заболеваний. В результате продолжительного наблюдения (241 женщина наблюдалась 5 лет) вакцина показала высокую эффективность в профилактике случаев инфекции или заболеваний (96%) и абсолютную эффективность (100%) при учете только заболеваний (23).

Анализ также показал, что назначение вакцины Гардасил® женщинам, которые до вакцинации уже были инфицированы ВПЧ одного или более типов (из 6, 11, 16 и 18), защищает их от клинического проявления заболевания, вызываемого остальными из перечисленных типов ВПЧ, но не оказывает воздействия на уже имеющуюся инфекцию (5).

Влияние вакцины Гардасил® на общую популяцию. Для оценки потенциального влияния вакцины Гардасил® на уровень заболеваемости раком шейки и другими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в общей популяции был проведен вторичный анализ (13). В этот анализ были включены все женщины независимо от того, были ли они инфицированы ВПЧ до начала вакцинации, т. е. независимо от исходного ПЦР и серологического статуса, а также те, которые не получили полный курс вакцинации. Согласно данным этого анализа, в течение двух-четырёх лет вакцинация квадривалентной вакциной снижала риск развития предраковых заболеваний и рака шейки матки, вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типов, примерно на 40%. Вероятность развития генитальных кондилом, связанных с ВПЧ 6-го, 11-го типов, развивающихся быстрее, чем рак и предрак шейки матки, снижалась на 70%. Большинство зарегистрированных эпизодов возникновения CIN и генитальных кондилом у вакцинированных Гардасилом® были результатом инфекций, которые на момент вакцинации уже имели место.

В ходе исследования были получены важные дополнительные данные: Гардасил® показал возможность перекрестной нейтрализации родственных типов ВПЧ, не входящих в состав вакцины. Дан-

Рак шейки матки (РШМ) – второй по частоте в структуре онкологической заболеваемости женщин в мире. По данным Международного агентства исследования рака (IARC) в 2002 г. в мире диагностировано 493000 новых случаев РШМ, 83% из них – в развивающихся странах. Ежегодно умирает от цервикального рака 273000 женщин, три четверти из которых – в развивающихся странах.



Представляем ГАРДАСИЛ®



Первая и единственная квадринавалентная вакцина, которая защищает от

- ▶ **РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **РАКА ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА**
- ▶ **ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **ГЕНИТАЛЬНЫХ КОНДИЛОМ,**

вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

ГАРДАСИЛ® – это вакцина, предназначенная для предотвращения рака шейки матки, рака вульвы и влагалища; предраковых или диспластических поражений шейки матки, вульвы, влагалища и генитальных кондилом, вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

Так же как и любая другая вакцинация, иммунизация вакциной ГАРДАСИЛ может защитить не всех вакцинированных.

Эта вакцина не предназначена для лечения существующих заболеваний: активного генитального кондиломатоза; рака шейки матки, вульвы или влагалища; интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы или влагалища.

Настало время вакцинировать: детей, подростков и молодых женщин от 9 до 26 лет.

Перед назначением вакцины ГАРДАСИЛ, пожалуйста, прочтите полную Инструкцию по Применению.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ГАРДАСИЛ®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вакцина против вируса папилломы человека квадринавалентная рекомбинантная (6, 11, 16, 18 типов). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: проведение полного курса вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырем типам ВПЧ – 6, 11, 16 и 18 – в защитном титре более чем у 99% вакцинированных на период не менее 36 месяцев во всех возрастных группах. **Вакцина ГАРДАСИЛ® обладает практически 100%-ной эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18 типами ВПЧ раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом.** НАЗНАЧЕНИЕ: вакцина ГАРДАСИЛ® показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения перечисляемых далее заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18: • рака шейки матки, вульвы и влагалища; • генитальных кондилом (*condiloma acuminata*); • предраковых диспластических состояний: • аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS); • цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1 степени (CIN 1). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины ГАРДАСИЛ® введение последующей дозы вакцины противопоказано. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к введению вакцины. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: вакцина ГАРДАСИЛ® отнесена к категории «В». Воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось. Вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить кормящим женщинам. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: вакцину ГАРДАСИЛ® вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или передне-латеральную область бедра. Не вводить внутривенно. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0.5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0–2–6 мес): первая доза – в назначенный день; вторая доза – через 2 мес после первой; третья доза – через 6 мес после первой. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить одновременно (в другой участок) с рекомбинантной вакциной против гепатита В. Применение анальгетиков, противоспазматических препаратов, антибиотиков, витаминных препаратов, гормональных контрацептивов не влияло на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: после введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные (покраснение, припухлость, болезненность, зуд) и общие (головная боль, кратковременное повышение температуры) реакции: по данным проведенных клинических исследований, их совокупная частота не превышает 0.1%. Учитывая теоретическую возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, за привитыми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 мин. Место проведения вакцинации должно быть оборудовано средствами протившоковой терапии. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ: вакцина ГАРДАСИЛ® не предназначена для лечения заболеваний: рака шейки матки, вульвы или влагалища, CIN, VIN или VaIN или активного кондиломатоза. Препарат не защищает от заболеваний, вызванных ВПЧ иных типов и другой этиологии. Как и при введении любой инъекционной вакцины, всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины. Вакцину ГАРДАСИЛ® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровотечение. Вакцинируемых следует предупредить о необходимости предохранения от беременности в течение курса вакцинации, о необходимости сообщать врачу или медсестре о любых нежелательных реакциях, а также о том, что вакцинация не заменяет и не отменяет рутинных скрининговых осмотров. Для достижения эффективных результатов курс вакцинации должен быть завершен полностью, если для этого не имеется противопоказаний. ФОРМА ВЫПУСКА: 1 доза (0.5 мл) помещена во флакон (объемом 3 мл). УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре от +2 до +8 °С, в защищенном от света месте. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года.

ГАРДАСИЛ® является зарегистрированной торговой маркой

Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.



Авторские права © 2007 принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.
Все права защищены.

121059, Москва, пл. Европы, 2. Гостиница «Радиссон-Славянская», Южное крыло
Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276



ГАРДАСИЛ®
[Квадринавалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]

06-07-GRD-2007-RUCB-27 (20651207(1))-J

ные *in vitro* продемонстрировали, что Гардасил® нейтрализует два дополнительных онкогенных типа – 31 и 45, которые не содержатся в вакцине, но являются родственными ВПЧ 16 и 18 (21). Эти новые данные позволяют предположить, что Гардасил® сможет предотвратить инфицирование ВПЧ 31-го и 45-го типов, которые ответственны примерно за 8-9% случаев цервикального рака. В настоящее время компания MSD проводит клинические исследования, направленные на выявление потенциального воздействия вакцины Гардасил® на заболевания, вызванные ВПЧ 31, 45 и другими родственными ВПЧ типами 16 и 18.

Переносимость. В исследовании безопасности и переносимости квадριвалентной вакцины приняли участие 21464 лица обоего пола в возрасте от 9 до 26 лет (9). Вакцина в целом хорошо переносилась молодыми женщинами и подростками. Неблагоприятные побочные явления привели к прекращению вакцинации лишь у нескольких участников исследования (0,1%).

Наиболее частыми вакцин-обусловленными неблагоприятными побочными явлениями (частота $\geq 1\%$), более частыми, чем у реципиентов плацебо, были реакция в месте инъекции (боль – 84%, отек – 25%, эритема – 25%, зуд – 3% против 75%, 16%, 18% и 3% соответственно у получивших алюминievосодержащий плацебо) и гипертермия (10% против 9% в группе плацебо). Интенсивность местных реакций в месте инъекции была от слабой до умеренной. Гипертермия значительно чаще (13%) наблюдалась у подростков, чем у молодых женщин (7%), но была кратковременной и не имела серьезных клинических последствий.

Головная боль, гастроэнтерит, аппендицит и ВЗОТ были доложены как наиболее частые серьезные неблагоприятные побочные явления у 0,02-0,03% вакцинированных и у 0,01-0,02% в группе плацебо. Более чем за четырехлетний период наблюдения у 9 из 11813 вакцинированных и 3 из 9701 реципиентов плацебо диагностированы системная красная волчанка или артрит.

Репродуктивные исследования, выполненные в эксперименте на животных, не выявили неблагоприятного влияния вакцины на фертильность или ее повреждающее действие на плод. Кроме того, не отмечено влияния Гардасила® на дальнейшее развитие потомства. У беременных женщин Гардасил® не изучался, поэтому введение вакцины во время беременности противопоказано. Если женщина оказалась беременной до получения 3 дозы, необходимо отложить завершение вакцинации до разрешения беременности.

В течение клинических исследований по завершению вакцинации беременность наступила у 2266 женщин (у 1115 в вакцинной группе и у 1151 в группе плацебо). В целом, пропорция беременностей с неблагоприятными исходами была сопоставима у субъектов, получивших вакцину и плацебо. Осложнения во время беременности имели 40 вакцинированных и 41 женщина, получившая плацебо соответственно (3,6% и 3,6% от всех беременных). Наиболее частыми среди них были КС, пре-эклампсия, рвота беременных. Доли беременных, имевших эти осложнения, были сопоставимы в сравниваемых группах. Зарегистрировано 15 случаев врожденных аномалий, которые случились у субъектов, получивших Гардасил® и 16 случаев пороков развития у получивших пла-

цебо. Тип наблюдавшихся аномалий был постоянным (независимо от группы и срока наступления беременности).

Во время клинических исследований 995 кормящих матерей получили Гардасил® или плацебо (500 из вакцинной группы и 495 из группы плацебо). Ни одно из заболеваний новорожденных от субъектов, получивших Гардасил® или плацебо, не было расценено исследователями как связанное с вакцинацией. Вакцину Гардасил® разрешено вводить кормящим матерям.

Возрастные группы и популяции для вакцинации. ВПЧ представляет собой риск для каждой сексуальноактивной женщины. Этот риск особенно высок у подростков и молодых женщин, поскольку их шейка наиболее чувствительна к инфекции. Поэтому ВПЧ-вакцина обеспечит наибольшую эффективность, если будет назначена подростку до начала сексуальной активности. Кроме того, иммунологические данные свидетельствуют, что иммунизация в препубертатный период ВПЧ-вакциной, как и другими вакцинами, дает более выраженный иммунный ответ, чем в постпубертатном возрасте (17, 22).

В России Гардасил разрешен к применению детям и подросткам обоего пола в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет.

Хотя инфицирование ВПЧ наиболее часто происходит в молодом возрасте, риск развития инфекции остается на протяжении всей сексуально активной жизни женщины. Поэтому в настоящее время компания-производитель вакцины проводит исследования иммуногенности, переносимости и эффективности Гардасила® у женщин 26-45 лет. Кроме того, существует серьезное обоснование необходимости вакцинации против ВПЧ и мужчин, поскольку у мужчин не только развиваются заболевания, связанные с ВПЧ, но они переносят вирус женщинам (8). В настоящее время продолжается исследование по оценке безопасности и эффективности Гардасила® у молодых (16-23-летних) мужчин.


Этиологическим агентом рака шейки матки признан вирус папилломы человека (ВПЧ), который обнаружен в 99,7% образцов рака шейки матки, полученных из 22 стран мира. Папилломовирусная инфекция – самая частая сексуально-трансмиссивная инфекция, с которой встречаются более 70% сексуально активных женщин.

С окончанием этих исследований могут быть разработаны новые рекомендации.

Заключение. Рак шейки матки и другие ВПЧ-обусловленные заболевания являются значительной проблемой здравоохранения. Вакцина против наиболее важных ВПЧ-типов может существенно уменьшить распространенность этих заболеваний в мире. В клинических исследованиях квадринагентная вакцина Гардасил® (против типов 6, 11, 16 и 18 ВПЧ) продемонстрировала безопасность, хорошую переносимость подростками и молодыми женщинами, отличную иммуногенность и 99%-ную эффективность в профилактике генитальных кондилом и 100%-ную эффективность

в профилактике предраковых поражений шейки матки, вульвы и влагалища, обусловленных вакцинами типами. Продолжительность иммунитета как минимум 5 лет – таков период наблюдения за первыми привитыми пациентами. Но ревакцинация может не понадобиться, поскольку есть доказательства наличия иммунологической памяти. Продолжающиеся дополнительные исследования обеспечат дальнейшую информацию об эффективности Гардасила® у молодых мужчин и женщин среднего возраста, наличии перекрестной защиты против других типов ВПЧ, корреляции между титром антител и защитой, продолжительности защиты. Однако следует помнить, что вакцина защищает от

наиболее опасных и распространенных онкогенных и неонкогенных типов ВПЧ, но женщины остаются восприимчивыми к другим онкогенным вирусным типам, не связанным с вакцинами типами. Поэтому цервикальный скрининг – регулярные обследования шейки матки – остается актуальным независимо от вакцинации, тем более что вакцина профилактическая, и существующей патологии не излечивает.

Будущие исследования предполагают оценку долгосрочной безопасности и эффективности вакцины, ее влияние на программы цервикального скрининга и, конечно, на распространенность ВПЧ-ассоциированных заболеваний и прежде всего рака шейки матки. 

Список литературы:

- Петрова Г.В. Показатели онкологической помощи больным раком шейки матки в России. Российский онкологический журнал 2003; 5: 36-38.
- Bosch FX, de Sanjose. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 3-13
- Clifford GM, Rana PK, Franceschi S. et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005 May; 14 (5): 1157-1164
- Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase. Lyon: IARC Press 2004; 5: version 2.0.
- Ferris D. for the FUTURE II Study Group. Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection: a combined analysis [abstract]. The 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia; 2006 Apr 23-26; Paris
- Jansen KU, Shau AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. Annu Rev Med 2004; 55: 319-331
- Jemal A., Murray T., Ward E. et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin. 2005; 55: 10-30
- Kathrin U., Jansen and Alan Shaw. Human Papillomavirus Vaccines and Prevention of Cervical Cancer. Annu.Rev.Med. 2004. 55: 319-331
- Merck & Co. Inc. Product information (US): Gardasil® (quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine). Available from URL: <http://www.fda.gov/cber/label/hpvmer060806LB.pdf> [Accessed 2006 Jun 12]
- Munoz N, Bosch FX, Castellsague X et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004 Aug 20; 111 (2): 278-285
- Munoz N, Bosh FX, de Sanjose S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl Med. 2003; 348: 518-527
- Nolan T, Block SL, Reisinger KS et al. Comparison of the immunogenicity and tolerability of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in male and female adolescents and young adult women [abstract]. The 23rd Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases; 2005 May 18-20; Valencia
- Olsson SE. for the FUTURE II Study Group. Post-infection prophylaxis of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 VLP vaccine: a combined analysis [abstract]. The 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia; 2006 Apr 23-26; Paris
- Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled clinical trial. Mayo Clin Proc 2005 May; 80 (5): 601-610
- Reisinger KS, Block SL, Lascano E et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents [abstracts]. The 24th Annual meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases; 2006 May 3-5; Basel
- Sattler C. Future I Investigators. Efficacy of prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine for prevention of cervical dysplasia and external genital lesions [abstract no. LB2-25]. The 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2005 Dec 16-19; Washington (DC)
- See <http://www.cdc.gov/nip/ACIP/mtg-slides-feb06.htm#hpv>.
- Shiffman M, Castle PE. Human papillomavirus. Epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med. 2003; 127: 930-934
- Siddiqui M. Asif A, Perry CM Human Papillomavirus Quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®). Drugs 2006; 66 (9) : 1263-1271
- Skjeldstad FF. Future II Steering Committee. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine (Gardasil) reduces cervical intraepithelial neoplasia 2/3 risk [abstract no. LB-8]. The 43rd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2005 Oct 6-9; San Francisco (CA).
- Smith JF, Brownlow MK, Brown MJ et al. Gardasil antibodies cross-neutralize infection of vaccine type-related HPV types [abstract]. The 23th Papillomavirus conference, 2006 Sep 1-7, Prague
- Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanism. Vaccine. 2006; 24 (Suppl 3): 26-34
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA et al. Efficacy of prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine through up to 5 years of follow-up [abstract]. The 6th International Multidisciplinary Congress of the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia; 2006 Apr 23-26; Paris
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005 May; 6 (5): 271-278
- Villa LL, Costa RLR, Petta CA. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine [abstract]. The 12th International Congress on Infectious Diseases; 2006 Jun 15-18; Lisbon
- Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189: 12-19

А.Ф. МАРЕНИЧ,
В.А. ГОРБУНОВА,
А.А. ФЕДЕНКО,
А.А. КОЛЕСНИК,
Е.Г. РОДНИКОВА

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Алимта (пеметрексед) В лечении немелкоклеточного рака легкого III-IV стадии

Рак легкого по-прежнему является наиболее частой причиной смерти от злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется 1-1,2 млн новых случаев рака легкого. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 75-80% от всего рака легкого и около половины больных обращается за медицинской помощью на поздних стадиях заболевания с наличием отдаленных метастазов, когда невозможно выполнение радикального оперативного вмешательства. У таких больных зачастую единственным методом лечения является химиотерапия.

В последние годы появились противоопухолевые препараты, такие как таксол, таксотер, гемцитабин, навельбин, иринотекан, обладающие уникальным механизмом действия и достаточно высокой эффективностью при НМРЛ.

К ним следует отнести и новый многоцелевой антиметаболит из группы антифолатов – пеметрексед. Его появление вызвало большой интерес и открыло новые перспективы в лечении неоперабельных форм НМРЛ. Алимта (пеметрексед) – новый противоопухолевый препарат, являющийся антагонистом фолатов, ингибирующим тимидилатсинтазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR) и глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазу (GARFT), которые являются ключевыми фолат-зависимыми ферментами при биосинтезе тимидиновых и пуриновых нуклеотидов. Пеметрексед поступает в клетки с помощью переносчика восстановленных фолатов и белковых фолат-связывающих транспортных систем. Поступая в клетку, Алимта быстро и эффективно превращается в поли-

глутаматные формы с помощью фермента фолилполиглутаматсинтетазы. Полиглутаматные формы задерживаются в клетках и являются более мощными ингибиторами тимидилатсинтазы и GARFT. Полиглутамация – это зависимый от времени и концентрации процесс, который встречается в опухолевых клетках и в меньшей степени – в нормальных тканях. У полиглутамированных метаболитов увеличен период полувыведения, вследствие чего увеличивается время действия препарата в опухолевых клетках. Таким образом, пеметрексед и его полиглутаматы (пеметрексед-Glu) конкурентно ингибируют ряд ключевых фолат-зависимых ферментов, вовлеченных в биосинтез ДНК и РНК (TS, DHFR и GARFT). Воздействуя на эти мишени, пеметрексед вызывает гибель опухолевых клеток.

Первоначально при лечении этим препаратом наблюдались случаи тяжелой, непредсказуемой и иногда фатальной токсичности (особенно миелосупрессивной и гастроинтестинальной), которую связывали с дефицитом фолатов у больных. Проведенный многофакторный анализ показал, что высокий уровень гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в плазме коррелировали с возникновением нейтропении и диареи IV степени, что позволило предположить, что пониженные уровни фолиевой кислоты и витамина B₁₂ могут способствовать развитию этих нежелательных явлений и возможному смертельному исходу из-за развития подобной токсичности. С целью снижения риска развития выраженной токсичности компанией Lilly было принято решение, что все больные, получающие Алимту, будут полу-

чать витамин B₁₂ в виде внутримышечных инъекций в дозе 1000 мкг, начиная за 1-3 недели до лечения и продолжая в течение всего курса лечения через каждые три цикла и фолиевую кислоту ежедневно в низких дозах, равных 350-1000 мкг внутрь, начиная за 1-3 недели до лечения и продолжая в течение всего курса лечения и 3 недели после его окончания (1,2,19).

По результатам клинических исследований I фазы был выработан оптимальный режим применения пеметрекседа – 500 мг/м² 1 раз в 21 день (3). Также были проведены многочисленные исследования по изучению применения пеметрекседа в качестве монотерапии и в комбинации с препаратами платины в качестве первой линии лечения (6,7).

АЛИМТА В I ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ

Было проведено 2 исследования II фазы, в которых изучались эффективность и токсичность Алимты в монорежиме у ранее не леченых пациентов с НМРЛ. У 4 из 8 пациентов с IIIВ стадией заболевания и у 3 из 25 с IV стадией была зарегистрирована частичная регрессия опухоли, общая эффективность составила 21,2% (4). Медиана выживаемости составила 3,8 месяца. Во втором исследовании из 57 пациентов объективный ответ был зарегистрирован у 9 (16%). Медиана выживаемости составила 8,4 месяца, медиана времени до прогрессирования – 5,6 месяца (5).

ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩИЕ РЕЖИМЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ АЛИМТЫ

В исследованиях II фазы у больных НМРЛ изучались комбинации Алим-

ты с цисплатином, карбоплатином и оксалиплатином.

ЦИСПЛАТИН + АЛИМТА

У ранее не леченых пациентов Алимта вводилась в дозе 500 мг/м², цисплатин – 75 мг/м². В одном из исследований было включено 36 больных (с IIIВ стадией – 18, с IV стадией – 18) (6). Общая эффективность составила 39%, медиана выживаемости – 10,9 месяца, 1-летняя выживаемость – 50%. Наиболее частыми проявлениями гематологической токсичности были нейтропения (21%) и анемия (5%) III-IV степени, негематологической – лихорадка II-III степени у 18 (50%) больных.

Во втором исследовании лечение проведено 31 пациенту (IIIВ стадия – 5, IV – 26) (7). Общий эффект составил 45%. Медиана выживаемости – 8,9 мес., 1-летняя выживаемость – 49%. Наиболее частым проявлением негематологической токсичности была лихорадка II-III степени, отмечавшаяся у 21% пациентов. Из проявлений гематологической токсичности нейтропения III-IV степени выявлена у 11% больных, анемия III-IV степени – у 6%.

КАРБОПЛАТИН ИЛИ ОКСАЛИПЛАТИН + АЛИМТА

В исследование II фазы были включены 80 ранее не леченых больных с распространенным или метастатическим НМРЛ; рандомизация осуществлялась в две группы: в первой группе пеметрексед (500 мг/м² на фоне витаминотерапии) применялся с карбоплатином АУС6, во второй – с оксалиплатином 120 мг/м² 1 раз в 3 недели. Объективный эффект в группе пеметрексед+карбоплатин были достигнуты у 31,6% больных, в группе пеметрексед+оксалиплатин – у 26,8% (различия не достоверны). В обеих группах медиана выживаемости составляла 10,5 месяца, медиана времени до прогрессирования в группе с оксалиплатином – 5,5 месяца, в группе с карбоплатином – 5,7 месяца (8).

В этом исследовании уровень тяжелой гематологической и негематологической токсичности был весьма умеренным по сравнению с результатами других исследований (9-12). Нейтропения III-IV степени выявлена

Таблица 1. Вторая фаза исследования Алимты (пеметрекседа) в качестве 2 линии лечения НМРЛ

Признаки эффективности	Предшествующ. платиносодер. ХТ	Предшествующ. неплатиносодер. режимы ХТ	Всего больных
Количество пациентов	44	35	79
Общий ответ	4,5% (2)	14,3% (5)	8,9% (7)
Медиана продолжительности эффекта	1,6 мес.	6,8 мес.	6,8 мес.
Медиана выживаемости	6,4 мес.	4,0 мес.	5,7 мес.
1-летняя выживаемость	25%	20%	23%

у 7,3% больных в группе с оксалиплатином и 25,6% – в группе с карбоплатином. Самыми частыми проявлениями негематологической токсичности были рвота III степени – 7,3% в группе с оксалиплатином и лихорадка III степени – 7,7% в группе карбоплатина. Нейротоксичность как правило легкой и средней степени выраженности, чаще встречалась у больных, получавших оксалиплатин.

НЕПЛАТИНОВЫЕ КОМБИНАЦИИ – ВИНОРЕЛЬБИН + АЛИМТА

Алимта назначалась в дозе 500 мг/м² в первый день на фоне введения фолиевой кислоты и витамина В₁₂, винорельбин – 30 мг/м² в 1,8 дни. Всего в исследование включено 35 больных. Полная регрессия была зарегистрирована у 1 больного, ЧР – у 12 больных. Объективный эффект составил 37,1%, медиана времени до прогрессирования – 3,8 месяца.

Наиболее частым проявлением гематологической токсичности была нейтропения. У 15 из 35 больных зарегистрирована нейтропения IV степени. Негематологическая токсичность III-IV степени в виде лихорадки отмечалась у 7 пациентов, одышка – у 5, тошнота – у 3 (13).

ГЕМЦИТАБИН + АЛИМТА

Гемцитабин широко применяется при лечении НМРЛ как в монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами.

Adjei с соавт. (14) провели исследование II фазы по оценке комбинации Алимты и гемцитабина. Гемцитабин вводился по 1250 мг/м² в 1 и 8 дни цикла, Алимта – 500 мг/м² в восьмой день. Продолжительность цикла – 21 день. В исследование включено 53 больных. Частичная регрессия опухоли отмечена у 9 (17%) больных. Медиана продол-

жительности ремиссии составила 3,3 месяца. У 29 (54,7%) пациентов была достигнута стабилизация заболевания сроком 4 месяца и более. Медиана выживаемости составила 11,3 месяца, 1-летняя выживаемость – 44% (15). Чаще всего токсичность проявлялась в виде нейтропии (III степень – 29%, IV степень – 34%). Тромбоцитопения III степени отмечена у 5% больных. Наиболее частым видом негематологической токсичности была лихорадка III степени, отмечавшаяся у 23% больных. Несмотря на относительно невысокую непосредственную эффективность, эта комбинация характеризуется достаточно высокими уровнями общей и безрецидивной выживаемости и умеренной токсичностью. Эти параметры являются важными показателями эффективности лечения. Таким образом, схема Алимта+гемцитабин может использоваться как альтернативная при диссеминированном НМРЛ.

С появлением целого спектра противоопухолевых препаратов, эффективных при НМРЛ, встал вопрос о возможности и целесообразности проведения II линии химиотерапии при лекарственной резистентности опухоли, первичной или развивающейся в процессе лечения.

До последнего времени в качестве стандартной химиотерапии II линии, по результатам двух исследований III фазы (Tax 317 и Tax 320) был принят доцетаксел в дозе 75 мг/м² и одобрен FDA и EMEA (16,17). Эффективность составила 6,7%, время до прогрессирования 2,1 мес., общая выживаемость – 5,7 мес., и 1-летняя выживаемость – 32%. Эти данные показали необходимость изучения новых противоопухолевых препаратов в качестве второй линии лечения НМРЛ.

Таблица 2. Третья фаза исследования Алимты (пеметрекседа) в сравнении с Доцетакселом в качестве II линии лечения НМРЛ

Признаки эффективности	Алимта	Доцетаксел
Количество больных	265 (283)	276 (288)
Доза препарата	500 мг/м ²	75 мг/м ²
Общий эффект	9,1% (24)	8,8% (24)
Медиана выживаемости	8,3 мес.	7,9 мес.
1-летняя выживаемость	29,7%	29,7%

В различных клинических исследованиях по изучению противоопухолевой эффективности Алимты была показана достаточно хорошая ее переносимость. Препарат прошел исследования по II и III фазе в качестве второй линии химиотерапии. Препаратом сравнения был выбран доцетаксел в стандартном режиме. В рандомизированное исследование, проведенное Смитом и соавт. (18), был включен 81 пациент с прогрессирующим на I линии лечения или с прогрессирующим не более чем через 3 месяца после окончания лечения. Критериями включения являлись планируемая продолжительность жизни более 8 недель, наличие измеряемых очагов в двух проекциях, ECOG 0-1. Пациенты получали пеметрексед 500 мг/м² в виде 10- минутной инфузии 1 раз в 21 день и были разделены по предшествующей терапии на платиносодержащие режимы (n=44) и неплатиносодержащие (n=35). Все пациенты получали премедикацию дексаметазоном раз в 12 часов, начиная за 24 часа до начала лечения с последующими четырьмя приемами после лечения. Во время проведения данного исследования назначение фолиевой кислоты и витамина В₁₂ рутинно не применялось. В таблице 1 представлены результаты данного исследования. Частота ответа составила 8,9% Частота ответа была выше в группе пациентов, не получавших препараты платины (14,3% по сравнению с 4,5%), однако медиана выживаемости в этой группе составила всего 4 месяца по сравнению с 6,4 в группе с предшествующим лечением препаратами платины. Из побочных явлений у 35% пациентов отмечалась нейтропения III-IV степени. Также было зарегистри-


ровано 3 случая смерти от нейтропении, осложнившейся сепсисом. Пероральное профилактическое использование дексаметазона привело к снижению частоты появления сыпи III степени, которая было отмечена всего у 4 пациентов. Полученные положительные результаты II фазы инициировали дальнейшее проведение III фазы исследования по сравнению пеметрекседа и стандартного режима доцетаксела в качестве второй линии химиотерапии НМРЛ.

С марта 2001 года по февраль 2002 года Ханна и соавт. включили в регистрационное мультицентровое исследование по изучению пеметрекседа в качестве второй линии монотерапии НМРЛ 571 пациента, это на настоящий **момент самое большое** исследование III фазы (20). Пациенты получали пеметрексед 500 мг/м² в/в или доцетаксел 75 мг/м² в/в раз в 21 день. В группе пеметрекседа больным проводилась премедикация кортикостероидами и сопроводительная терапия фолиевой кислотой и витамином В₁₂, в группе с доцетакселом только кортикостероиды. 90% пациентов ранее уже были пролечены препаратами платины, 28% получали таксаны. Задачей первичной оценки эффективности лечения была общая выживаемость, вторичной – различные виды токсичности, частота лечебного ответа, время до прогрессирования. Различий по эффективности в группах выявлено не было, данные представлены в таблице 2.

Медиана выживаемости составила 8,3 месяцев в группе пеметрекседа по сравнению с 7,9 месяцами в группе доцетаксела. Общий ответ составил 9,1% и 8,8% соответственно. Различий по уменьшению симптомов заболевания в двух группах также выявлено не было. Были выявлены статистически значимые преимущества по профилю токсичности при применении пеметрекседа. У пациентов, получавших доцетаксел, по сравнению с группой пеметрекседа, чаще отмечалась нейтропения III-IV степени (40,2% по сравнению с 5,3% p<0,001), фебрильная нейтропения (12,7% и 1,9%, соотв. p<0,001), инфек-

ционные осложнения с фебрильной нейтропенией (3,3% и 0% соотв., p=0,004) и алопеция (37,7% и 6,4% соотв., p<0,001). И соответственно выше была потребность в применении КСФ в группе доцетаксела (19,2% и 2,6%, соотв. p<0,001). Частота внеплановых госпитализаций в связи с фебрильной нейтропенией или другими побочными явлениями была выше также в группе доцетаксела (13,4% и 1,5% p<0,001, 40,6% и 31,7%, p=0,092 соответственно). По данным проведенных исследований можно сделать вывод о высокой эффективности и низком профиле токсичности пеметрекседа по сравнению с доцетакселом в качестве второй линии лечения НМРЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день Алимта (пеметрексед) новый мульти-таргетный антифолат, кардинально отличающийся по механизму действия от большинства цитостатических препаратов, применяющихся в лечении НМРЛ. Отсутствие перекрестной резистентности дает большие преимущества при комбинировании пеметрекседа с другими препаратами и применения его как в качестве первой линии лечения, так и в качестве второй линии химиотерапии. По данным рандомизированного исследования (Ханна и соавт.), Алимта и доцетаксел в стандартном 3-недельном режиме показали одинаковую эффективность, однако пациенты в группе с Алимтой показали более низкий профиль гематологической и негематологической токсичности и соответственно более высокие показатели качества жизни. Назначение перорально фолиевой кислоты ежедневно и витамина В₁₂ внутримышечно 1 раз в 9 недель, вне зависимости от уровня витаминов в сыворотке крови, позволило исследователям адекватно оценить эффективность и профиль токсичности данного режима. По полученным данным в 2004 году пеметрексед был одобрен FDA в качестве монотерапии второй линии химиотерапии НМРЛ и может считаться общепринятым стандартом лечения данной группы пациентов. 

Список литературы:

1. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin Versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma // J. Clin. Oncol.2003, 21:2636-2644
- Полный список лит-ры находится в редакции

Оптимальная последовательность режимов химиотерапии НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

ГЕМЗАР®
(гемцитабин)

Непревзойденная эффективность
в первой линии терапии

АЛИМТА®
пеметрексед

Уникальный баланс высокой эффективности
и контролируемой токсичности
во второй линии

1
линия

2
линия

Антиметаболит с уникальным
множественным механизмом действия

Многоцелевой антифолат
нового поколения

1
линия

2
линия

Ванкуверский метаанализ
"...показал достоверные преимущества в выживаемости
и снижение риска смерти при применении
ГЕМЗАР-платиновых комбинаций по сравнению
с любыми другими не-ГЕМЗАР-платиновыми режимами
у больных распространенными формами
немелкоклеточного рака легкого"

(Le Chevalier)

1
линия

2
линия

Эффективность АЛИМТЫ доказана данными
о частоте ответов, медиане общей выживаемости,
выживаемости без прогрессирования
и 1-годовой выживаемости

(Hanna)

АЛИМТА обладает лучшим профилем токсичности
в сравнении с доцетакселом

(Hanna)

Простой алгоритм снижения токсичности

1
линия

АЛИМТА – единственный препарат с доказанной эффективностью
по выживаемости при злокачественной мезотелиоме плевры

(Vogelzang)

Le Chevalier T, et al. Lung Cancer 2005; 47: 69-80.
Hanna N, et al. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-1597.
Vogelzang N.J, et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2636-2644.

ЭЛИ ЛИЛЛИ ВОСТОК С.А.

123317 Москва, Краснопресненская набережная, 18
Тел.: 7 (495) 258 5001 Факс: 7 (495) 258 5005

ONC-PM-105-14-05-07

Lilly

Answers That Matter.

Е.А. НИКИТИН
к.м.н., ГНЦ РАМН

Выбор терапии у пожилых больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом

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

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

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

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

Исследование CLL5 немецкой группы (1), сравнивающее флударабин и лейкеран, посвящено больным старше 65 лет. К моменту начала исследования уже были известны результаты межгруппового исследования США, в котором показано превосходство флударабина над хлорамбуцилом по качеству ремиссий и безрецидивной выживаемости. Цель проведенного немецкой группой исследования CLL5 состояла в оценке переносимости флударабина. С июля 1999 г. по сентябрь 2003 г. в исследование включено 206 больных в возрасте от 65 до 79 лет. Рандомизация осуществлялась на флударабин в дозе 25 мг/м² внутривенно с 1 по 5-й дни каждые 28 дней, всего 6 циклов (101 больной) или хлорамбуцил 0,4 мг/кг в 1-й и 15-й дни в течение 12 месяцев (105 больных). Профилактическое назначение антибиотиков и ростовых факторов рутинно не проводилось. Результаты исследования отражены на ри-

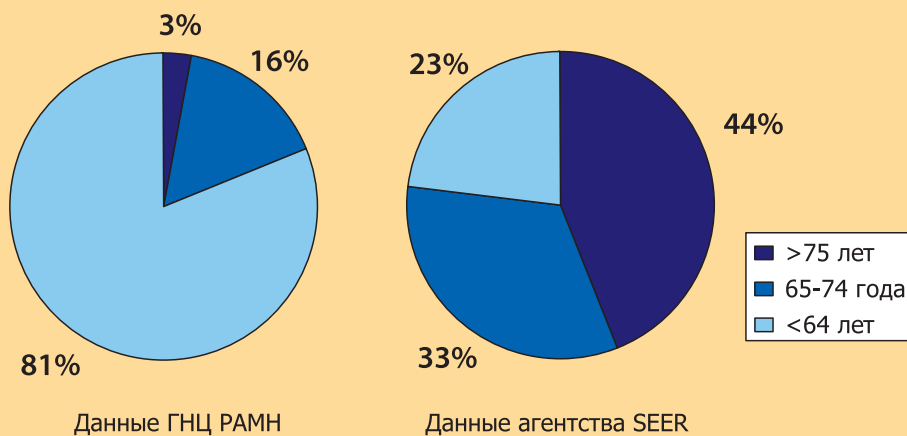


Рисунок 1



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Новая Флудара®

Новый шаг к победе над ХЛЛ

ТАБЛЕТКИ

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

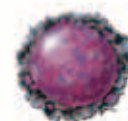
Флударбин (азидотимидин, периферально) Флудара® Показания В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), неходжкинские лимфомы высокой степени злокачественности (НХЛ НЗ) Противопоказания Повышенная чувствительность к флударбину или другим компонентам препарата, сниженная функция почек с клиренсом креатинина < 30 мл/мин, декомпенсированная гемолитическая анемия, беременность и период кормления грудью С осторожностью Больные в ослабленном состоянии, больные с выраженным снижением функции костного мозга (тромбоцитопения, анемия, и/или гранулоцитопения), иммунодефицитом или с острой вирусной, грибковой или бактериальной инфекцией, дети и больные с лечебной недостаточностью (в связи с недостаточным количеством клинических данных), больные старше 75 лет (в связи с недостаточным количеством клинических данных). **Режим дозирования** Внутреннее введение. Вводить только внутривенно, избегать внутрисосудистого попадания препарата. Доза флударабина фосфата - 25 мг/м² поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней. Содержимое каждого флакона следует растворить в 2 мл воды для инъекций. Требуемую дозу набирают в шприц. Затем эту дозу разводят в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят внутривенно струйно или разводят в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят внутривенно капельно примерно в течение 30 минут. Таблетки. Доза для приема внутрь составляет 40 мг/м² поверхности тела ежедневно в течение 5 дней каждые 28 дней. Таблетки можно принимать как на пустой желудок, так и одновременно с приемом пищи. Таблетки следует глотать, запивая водой. Продолжительность лечения зависит от эффекта и переносимости препарата. ХЛЛ - до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии, обычно - 6 циклов), после чего лечение должно быть прекращено. ХЛЛ НЗ лечение флударибином рекомендуется проводить до достижения максимального ответа (полной или частичной ремиссии). После достижения наибольшего эффекта следует обсудить необходимость проведения двух циклов консолидации. Большинству больных требуется не более 8 циклов лечения. При клиренсе креатинина от 30 до 70 мл/мин следует уменьшить дозу на 50% для оценки токсичности. необходим постоянный гематологический контроль. **Особые указания** При проведении лечения необходимо тщательное наблюдение за гематологической и негематологической (прежде всего неврологической) токсичностью, периодическая оценка показателей периферической крови для выявления анемии, нейтропении и тромбоцитопении, а также тщательный контроль концентрации креатинина в сыворотке крови и определение клиренса креатинина. Пациентам, которые нуждаются в гемотранфузиях и которые получают или получали лечение флударибином, следует переливать только облученную кровь во избежание развития реакции трансплантат против хозяина. Должна соблюдаться осторожность при лечении больных с риском развития синдрома лизиса опухоли (особенно при большой опухолевой массе). Тщательное наблюдение на предмет появления признаков гемолитической анемии (снижение уровня гемоглобина и положительная проба Кумбса). В случае развития гемолита рекомендуется прекращение терапии флударибином. Лечение при гемолитической анемии - трансфузии облученной крови и терапия глюкокортикостероидами. **Подробная информация содержится в инструкции по применению**

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

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

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

www.bayerscheringpharma.ru



Флудара®
флударабина фосфат

ЧТОБЫ ДОРОГУ НАПОЛНИТЬ ЖИЗНЬЮ

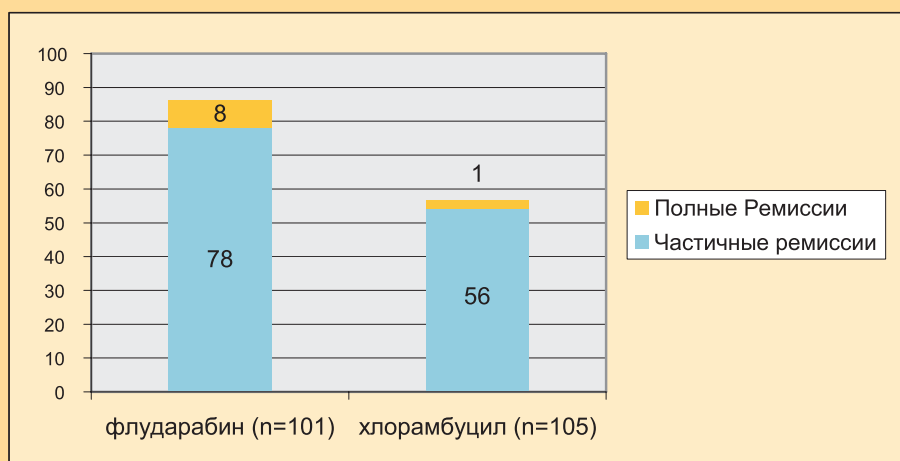


Рисунок 2

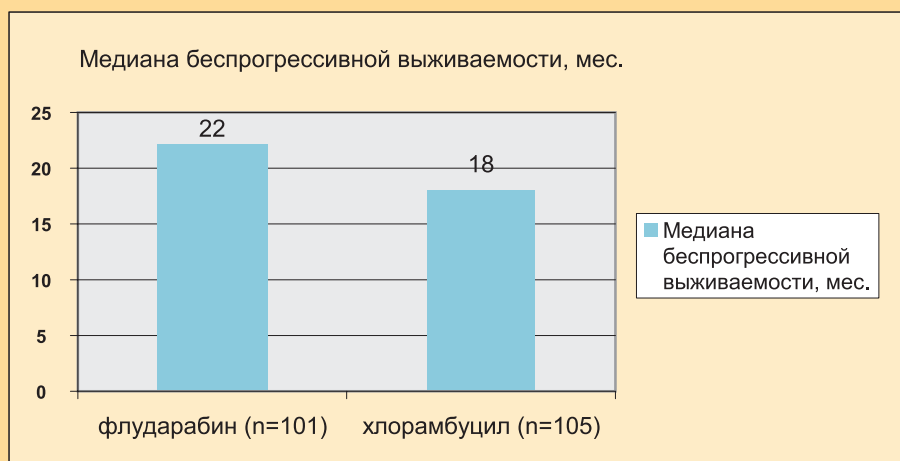


Рисунок 3

сунках 2 и 3.

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

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

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

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

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

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

наблюдались у 22% больных, в группе хлорамбуцила – у 25%. В исследовании зарегистрировано 4 смерти, связанные с лечением. Три из них наблюдались в группе, получавшей флударабин. Необходимость в снижении дозы флударабина возникла у 19% у пожилых и 6,6% у молодых. Критерии снижения доз в исследованиях CLL4 и CLL5 были абсолютно одинаковы. При развитии инфекции III степени тяжести, снижении уровня нейтрофилов до 500-1000 клеток/мкл или уровня тромбоцитов до 50-20 тыс./мкл на последующих курсах дозу снижали на 75%. При развитии нейтропении менее 500 клеток и тромбоцитопении менее 20 тыс./мкл на последующих курсах дозу снижали на 50%. Возможно, что отсутствие различий в частоте миелосупрессии и инфекций объясняется более частым снижением доз у пожилых пациентов, поскольку различие по этому показателю, вероятнее всего, достоверно. Со слов руководителя немецкой группы по изучению хронического лимфолейкоза М. Hallek, снижение доз у пожилых чаще всего происходило по причине нейтропении. Каковы бы ни были причины, мы видим, что редукция дозы флударабина у части пациентов не приводит к общему снижению эффективности. Авторы сделали вывод, что флударабин – эффективный и безопасный выбор терапии у пожилых больных В-ХЛЛ с относительно сохранным соматическим статусом.

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

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

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

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

Таблица 1. Сравнение исследований CLL4 и CLL5 немецкой группы

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

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

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

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

н. з. – не значимо.

Таблица 3. Результаты исследования Bezares и соавт.

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

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

Проведенный авторами многовариантный анализ позволил установить, что наиболь-



шее значение имел не возраст, а общее состояние по шкале ECOG (более 2).

Как показывают результаты исследования CLL5 немецкой группы (1), редукция дозы почти у каждого пятого больного не привела к снижению эффективности. Возможно, что именно этим обусловлены несколько исследований, посвященных менее интенсивным режимам дозирования флударабина. Так, Bezares (8) представил результаты альтернативного 3-дневного курса монотерапии флударабином, в котором препарат в дозе 30 мг/м² вводился не каждый день, а через день. В исследование было включено 36 больных, со средним возрастом 78 лет. Большинство больных имели множество сопутствующих заболеваний. Миелотоксических осложнений и инфекций III-IV степени не было ни у кого из больных. Общий ответ на лечение составил 60%, полных ремиссий было 20% (таблица 3).

В работе G. Marotta (9) исследована эффективность дозорецированного режима FC у 20 пожилых больных. Режим введения был следующим: флударабин 15 мг/м²/день (но не более 25 мг) внутривенно с 1-го по 4-й дни и циклофосфан 200 мг/м²/день внутривенно с 1-го по 4-й дни. Курсы повторялись каждые 28 дней, максимум до 5 курсов. Средний возраст больных – 75 лет, разброс от 61 до 87 лет. Все пациенты ранее получали лечение, в среднем 2 варианта. Было получено 3

полных (15%) и 14 частичных ремиссий (70%). Общий ответ составил 85%. Гранулоцитопения IV степени отмечалась у 4 больных, и только у одного пациента она осложнилась инфекцией. Анемия, требующая трансфузий, наблюдалась у 2 больных. Авторы сделали вывод, что дозорецированный режим флударабина и циклофосфана является приемлемым выбором у пожилых больных с множеством сопутствующих заболеваний.

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

равдана.

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

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

Список литературы:

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

Европейская школа по онкологии, семинар на Красной площади

«КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК»

2-3 апреля 2007 г.



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

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

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

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

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

ПРОГРАММА

ПОНЕДЕЛЬНИК, 2 АПРЕЛЯ 2007 Г.

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

ВТОРНИК, 3 АПРЕЛЯ 2007 Г.

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

РЕГИСТРАЦИЯ: для участия в семинаре нужно заранее зарегистрироваться на сайте www.eso.ru

Организационный комитет:

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

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

Тел.: +7 495-324-1504

Факс: +7 495-323-5355

E-mail: info@eso.ru

Web-сайт: www.eso.ru

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

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

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

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

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

Агрессивными формами ПКР можно считать:

- резистентный к иммунотерапии или рецидивирующий в первый год пос-

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

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

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

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

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

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

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

ДНК, в результате которой метаболиты гемцитабина встраиваются в молекулу нуклеиновой кислоты. В отличие от 5-ФУ и капецитабина, оказывающих в том числе иммуномодулирующий эффект, целесообразность включения гемцитабина в схемы при быстро прогрессирующем ПКР заключается в его циторедуктивном действии по отношению к активно делящимся клеткам рака, что повышает эффективность противоопухолевого иммунного ответа.

В свою очередь биогенные препараты модулируют иммунный ответ. ИЛ-2 и ИФН активируют Т-лимфоциты, NK-клетки, экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости, который представлен на поверхности клетки с опухоль-ассоциированным антигеном.

Все это свидетельствует о целесообразности изучения комбинаций цитокинов и аналогов пиримидина при агрессивном течении рака почки.

В таблице 1 приводятся сведения об эффективности различных режимов в качестве второй линии терапии по данным зарубежных авторов.

В отделе биотерапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в настоящее время также проводится 3 исследования эффективности аналогов пиримидина в комбинации с цитокинами при агрессивных формах ПКР. Получены первые сведения об их эффективности и переносимости. В исследование были включены больные с распространенными формами заболевания, ответ на лечение у которых оценить весьма сложно, а стандартом ведения таких пациентов является лишь хорошая поддерживающая терапия.

КОМБИНАЦИЯ 5-ФУ, ИЛ-2, ИФН. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе в наше исследование планировалось включить 25 пациентов с ПКР после прогрессирования на первой линии терапии, представленной цитокинами ИЛ-2 и ИФН. Условиями включения больных в протокол были гистологически подтвержденный почечно-клеточный рак, неэффективность цитокинотерапии, наличие измеряемых очагов поражения, отсутствие хронических декомпенсированных заболеваний, а также заболеваний аутоиммунной природы, метастазов в головной мозг. Статус по ECOG не являлся ограничением к назначению терапии (за исключением ECOG = 4).

Большим, вошедшим в исследование, проводилось лечение по схеме:

- 1) 5-ФУ, 500 мг/м², в/в, капельно, 1 день, 1-3 недели;
- 2) ИЛ-2 (Ронколейкин), 1 млн. МЕ, в/в, капельно, длительно, с добавлением 10%-ного раствора альбумина-5 мл, 3 раза в нед., 1-3 недели;
- 3) ИФН (Реаферон), 5 млн МЕ, п/к, 3 раза в нед., 1-3 недели.

Лечение осуществлялось курсами до появления признаков прогрессирования заболевания. Перерыв между ними составлял 3 недели. Эффективность терапии оценивалась по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; критерии оценки ответа при солидных опухолях) после каждого двух курсов.

Первичная оценка эффективности терапии проводилась по частоте объективных ответов и 8-месячной выживаемости. Переносимость режима оценивалась по критериям CTCAE v. 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events; критерии оценки неблагоприятных событий, 3-я версия). **Вторичная оценка** включает медиану выживаемости, общую выживаемость и изменения в иммунном статусе больного.

Особенности клинических признаков больных, объединенных в исследование, представлены в таблице 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период с января 2004 г. по апрель 2006 г. проспективно наблюдался 21 больной. Среднее число проведенных курсов 5-ФУ, ИЛ-2, ИФН составило 5,5. Частота объективных ответов представлена в таблице 3.

Длительность течения частичного ответа составила 12,5 мес. Оба пациента в настоящее время находятся в ремиссии и получают терапию по схеме. Стабилизация болезни в среднем продолжалась 5,4 мес. (2-26 мес.).

Переносимость лечения расценена как удовлетворительная. Токсичность у 100% больных представляла I ст. по CTCAE. Основные наблюдаемые побочные явления были представлены гриппоподобным синдромом (лихорадка, озноб, миалгии, слабость) и гипотензией. Для купирования гриппоподобного синдрома использовались нестероидные противовоспалительные препараты (парацетамол, диклофенак, кетопрофен, целекоксиб).

Таблица 1. Химио-, биохимиотерапия как вторая линия резистентного к иммунотерапии рака почки

Исследование	Схема лечения	N	Эффективность
гемцитабин капецитабин T. Eisen et al.	1200 мг/м ² , 1 и 8 дни 1300 мг/м ² , 2 р/день, 1-14 дни, каждые 3 недели	16	OR (3 PR) – 21,4% SD – 35,7% PD – 42,9%
гемцитабин капецитабин W. Stadler et al.	1000 мг/м ² , 1, 8 и 15 дни 830 мг/м ² , 2 р/день, 1-21 дни, перерыв – 7 дней	60	OR (8 PR) – 15% Медиана длительности ответа – 7,1 мес. Медиана времени до прогрессирования – 5,5 мес. Медиана выживаемости не достигнута.
гемцитабин капецитабин N. Tannir et al.	1000 мг/м ² , 1, 8 и 15 дни 830 мг/м ² , 2 р/день, 1-21 дни, перерыв – 7 дней	81	OR (7 PR) – 10% Медиана времени до прогрессирования – 4,9 мес. Медиана выживаемости не достигнута (14+ мес.)
капецитабин C. Wenzel et al.	1250 мг/м ² , 2 р/день, 1-14 дни, каждые 3 недели	54	OR (PR) – 19,2% SD – 61,6% PD – 19,2%
гемцитабин P. De Mulder	800 мг/м ² , 1 р/нед., 3 недели, перерыв – 7 дней	39	OR (1CR, 2PR) – 8,1% Медиана выживаемости 12,3 мес.
гемцитабин винорельбин ИЛ-2 M. Guida et al.	1000 мг/м ² , 1 день 25 мг/м ² , 1 день 4,5 млн МЕ, 1-4 дни, каждые 14 дней	6	OR (1CR, 2PR) – 50% Медиана выживаемости 13+ мес.
капецитабин ИФН талидомид D. Minor	600 мг/м ² , 2 р/день, 1-14 дни 1 млн МЕ 400 мг, курс – 21 день	14	SD – 100%, Длительность SD: 8 чел. (57,1%) – 3 мес. 6 чел. (42,9%) – 6 мес.

OR – общий ответ на лечение, CR – полный ответ, PR – частичный ответ, SD – стабилизация болезни, PD – прогрессирование болезни, N – число пациентов, включенных в исследование

Гипотензия, связанная с инфузиями ИЛ-2, отмечена только в 9,5% случаев (2 чел.). Из других нежелательных эффектов от проводимого лечения наблюдались эритема в месте инъекции ИФН и незначительное снижение настроения больного.

Таким образом, предварительные результаты указывают на эффективность комбинации 5-ФУ+ИЛ-2+ИФН в качестве второй линии терапии у больных с быстро прогрессирующим ПКР, не ответивших на лечение цитокинами. Общая частота позитивных исходов лечения (частичный ответ и стабилизация болезни) составила 52,4%. Режим хорошо переносится. Влияние биохимиотерапии на выживаемость больных будет представлено позже после набора планируемого числа больных.



Таблица 2. Особенности клинических характеристик больных в исследовании

Основные признаки	Абсолютные, относительные значения
Планируется включить в исследование	25 пациентов
Включено (04/2006)	21 больной
Мужчины	17
Женщины	4
Нефроэктомия	100% (21 чел.)
Неблагоприятный прогноз (по Motzer* и соавт.)	76,2% (16 чел.)
ECOG > 2	23,5% (5 чел.)
Метастазы более чем в 1 орган	90,5% (19 чел.)
Предшествующее лекарственное лечение:	
ИЛ-2	42,9% (9 чел.)
ИЛ-2+ИФН	57,1% (12 чел.)

* 5 критериев неблагоприятного прогноза, выделенных R. Motzer: ECOG > 1, Hb < N, ЛДГ > 1,5xN, Ca²⁺ > 10 мг/дл, отсутствие нефроэктомии (наличие 3 и более критериев у пациента указывают на неблагоприятный прогноз)

лельное введение капецитабина и ИФН по схеме:

Капецитабин (Кселода), 1250мг/м², перорально, 2 раза в сутки, 1-14 дни.

ИФН (Реаферон), 5 млн МЕ, п/к, 3 раза в неделю, 1-21 дни.

Интервал между курсами составлял 14 дней (1-4 курсы), 21 день (последующие). Лечение проводилось до появления признаков прогрессирования заболевания. Для оценки опухолевых очагов использовали компьютерную томографию (КТ) – каждые 4 курса, ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию легких – каждые 2 курса. Для определения эффективности терапии основывались на критериях RECIST. Выводы по эффективности терапии и целесообразности ее назначения в качестве второй линии (по результатам настоящего пилотного исследования) будут сделаны

(частичный эффект и стабилизация) была 70%. 6-месячная выживаемость в группе с потенциально неблагоприятным исходом составила 70%.

Анализ токсичности показал безопасность режима и возможность его проведения в амбулаторном режиме. Все пациенты переносили терапию удовлетворительно с характерными побочными эффектами ИФН – подъем температуры, мышечные и суставные боли (I ст. по СТСАЕ), а также тошнотой (3 пациента: I ст. по СТСАЕ – 2; II ст. по СТСАЕ – 1) после капецитабина. Изменений со стороны гемограммы не было. Полученные результаты позволяют дальше проводить набор в исследование.

КОМБИНАЦИЯ ГЕМЦИТАБИНА, ВИНОРЕЛЬБИНА, ИЛ-2

Нами был повторен режим, предложенный M. Guida с соавторами (см. таблицу 1), основанный на трехкомпонентной схеме – гемцитабин, нагельбин, ИЛ-2, демонстрирующий 50%-ную эффективность при ПКР. Отличительной особенностью этой схемы является включение нового представителя винкаалкалоидов – винорельбина. Нужно признать, что винбластин – предшественник винорельбина – уже изучался в лечении ПКР и, к сожалению, не показал эффективности как в монорежиме, так и в комбинации с ИФН. Однако изучение эффективности винорельбина – более активного препарата совместно с гемцитабинном и ИЛ-2 представляется чрезвычайно интересным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки результативности комбинации в протокол проспективно включено 14 больных с гистологически или цитологически подтвержденным раком почки, измеряемыми очагами поражения, отсутствием неврологической симптоматики, без выраженных нарушений со стороны органов и систем, а также инфекционных заболеваний. Статус по ECOG не являлся ограничением к назначению терапии (за исключением ECOG = 4). В качестве 3-й линии лечение проводилось у 4 пациентов (28,6%). В качестве 2-й линии режим получили 7 больных (50%). 3 больных (21,4%) с неблагоприятным прогнозом и ожидаемой неэффективностью иммунотерапии (несветлоклеточный рак) никакого лечения в анамнезе не получали. Предшествующая терапия у 11 пациентов была проведена позже 4 недель назад.

Таблица 3. Эффективность 5-ФУ, ИЛ-2, ИФН по частоте объективных ответов

Исследование	Схема лечения	N	Эффективность		
			PR	SD	PD
5-ФУ	500 мг/м ² , 1 день, 1-3 нед.	21	2	9	10
ИЛ-2	1 млн МЕ, 3 р/нед., 1-3 нед.		9,5%	42,9%	47,6%
ИФН	5 млн МЕ, 3 р/нед., 1-3 нед.				

PR – частичный ответ, SD – стабилизация, PD – прогрессирование

Таблица 4. Эффективность режима Кселода + Реаферон

Исследование	Схема лечения	N	Эффективность			
			PR	SD	PD	6-месячная выживаемость
Кселода	1250 мг/м ² , 2 р/день, 1-14 дни	10	1	6	3	70%
Реаферон	5 млн МЕ, 3 р/нед., 1-21 дни		10%	60%	30%	

PR – частичный ответ, SD – стабилизация, PD – прогрессирование

КОМБИНАЦИЯ КАПЕЦИТАБИНА И ИФН. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование является проспективным пилотным с запланированным количеством наблюдений – 30. Критерии включения соответствуют таковым в вышеприведенном исследовании. Во время лечения больных не использовали других видов химиотерапии, иммунотерапии, а также препараты, обладающие колониестимулирующим действием на гемопоэз. Больные с метастазами в кости ± болевой синдром получали бисфосфонаты (памидроновая кислота, золедроновая кислота) и по показаниям – паллиативную лучевую терапию. Всем пациентам проводился режим биохимиотерапии, предусматривающий парал-

на основании общей выживаемости больных, медианы выживаемости и частоты объективных ответов. Лечение проводилось амбулаторно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С января 2005 г. по апрель 2006 г. в исследование было включено 15 пациентов, 10 из которых получили более 2 курсов. Средний возраст составил 58,3 года (50-72). Все пациенты были с метастатическими очагами более чем в одном органе. 60% больных (6 человек) имели ECOG статус больше 2. Нефроэктомия выполнена у 9 пациентов (90%). Лечебные эффекты представлены в таблице 4.

Несмотря на отсутствие полных эффектов, частота позитивных исходов

Характеристика лечебной группы – в таблице 5.

Пациенты получали курс биохимиотерапии по схеме:

– Гемзар 1000 мг/м², в/в, капельно, 1 день;

– Навельбин 25 мг/м², в/в, капельно, 1 день;

– Пролейкин 4,5 млн МЕ, п/к, 2-5 дни.

Для инфузии химиопрепаратов устанавливался внутривенный катетер. Интервал между курсами составлял 14-21 день. Затем проводился следующий курс. Лечение осуществлялось до прогрессирования, которое устанавливалось по результатам ультразвукового исследования, рентгенографии органов грудной полости и компьютерной томографии.

Оценка эффективности базировалась на международных критериях RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; критерии оценки ответа при солидных опухолях), токсичности – CTCAE v. 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events; критерии оценки неблагоприятных событий, 3-я версия).

Первичная оценка эффективности терапии основывалась на медиане выживаемости*, превышающей 4 месяца.

Вторичная оценка включала частоту объективных ответов на лечение, длительность ответа и стабилизации болезни, токсичность и переносимость.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период с ноября 2003 г. по март 2006 г. 14 пациентов получили 48 лечебных курсов, в среднем – 3,4 курса на человека (1-9).

Наиболее частым проявлением токсичности было снижение давления на фоне ИЛ-2, а также повышение температуры тела и инфильтраты в зонах введения цитокина. Побочные реакции со стороны химиопрепаратов практически не отмечены. Серьезным неврологическим осложнением явилась транзиторная ишемическая атака – у 1 пациента с ишемией головного мозга в анамнезе. Лечение в данном случае, несмотря

на полученную стабилизацию болезни (проведено 3 курса), было отменено. Других выраженных побочных реакций не встречалось (таблица 6).

Все побочные эффекты легко купировались вспомогательными препаратами. Снижение доз препаратов не требовалось.

Согласно протоколу, пациенты, получившие 2 и более курсов лечения, подлежали оценке. Из 14 включенных больных оценено было 13. Общий ответ на лечение составил 7,7% – 1 частичный эффект. У 6 пациентов наблюдалась стабилизация болезни – 46,15%. Прогрессирование выявлено у 6 больных (46,15%). Длительность частичного ответа и стабилизации была 5,9 месяцев. **Медиана выживаемости** в общей группе составила 5+ месяцев. Медиана в группе больных со стабилизацией и ответом на лечение – 7+ месяцев (5-10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные метастатическим раком почки с неблагоприятными факторами прогноза, в т. ч. несветлоклеточным гистологическим типом, а также не ответившие на иммунотерапию, составляют группу с медианой выживаемости, не превышающей 3-4 месяца. В среднем 70% пациентов с диссеминированным раком почки являются рефрактерными к проводимому лечению в первой линии. Еще 20% прогрессируют в течение года после начала лечения. Подходы к повышению эффективности терапии у этой группы пациентов, направленные на увеличение продолжительности жизни, разрабатываются. Одним из наиболее перспективных направлений представляется таргетная терапия. Другим возможным – комбинация химиотерапии (аналогов пиримидина) и иммунотерапии (ИЛ-2).

Полученные в нашем исследовании результаты показывают, что приблизительно у 50% больных ПКР с неблагоприятным прогнозом можно рассчитывать на эффект в виде стабилизации или неполной регрессии опухоли на протяжении почти 6 месяцев и некоторым преимуществом в выживаемости.


Таблица 5. Особенности клинических характеристик больных при проведении комбинации гемцитабина, винорельбина, ИЛ-2

Количество пациентов	14
Средний возраст	56,7 (34-74)
Пол: мужчины/женщины	12/2
ECOG статус	
1	21,4% (3 чел.)
2	35,7% (5 чел.)
3	42,9% (6 чел.)
Нефроэктомиа*	85,7% (12 чел.)
Гистологический тип опухоли:	
светлоклеточный рак	64,3% (9 чел.)
папиллярный	21,4% (3 чел.)
веретенноклеточный	7,1% (1 чел.)
неклассифицируемый	7,1% (1 чел.)
Метастазы в 2 органа и более	100% (14 чел.)
Метастазы в печень	42,9% (6 чел.)
Дополнительное лекарственное лечение: Бисфосфонаты**	28,6% (4 чел.)

* не проводилась по причине технических трудностей или выраженной диссеминации опухолевого процесса.
** Аредиа 60/90 мг, в/в, 1 раз в 1,5 мес. или Зомета 4 мг, в/в, 1 раз в 1-1,5 мес.

Таблица 6. Токсичность комбинации гемцитабина, винорельбина, ИЛ-2

Токсичность	Кол-во больных (%)	Степень выраженности
лихорадка, озноб	8 (57,1%)	I ст.
гипотония	7 (50,0%)	I ст. – 6 чел. II ст. – 1 чел.
гипертензия	1 (7,1%)	I ст.
инфильтраты в мягких тканях	11 (78,6%)	I ст.
тошнота	4 (28,6%)	I ст.
анорексия	5 (35,7%)	I ст.
нейтропения	4 (28,6%)	I ст.
лимфопения	5 (35,7%)	I ст.
увеличение АЛТ	3 (21,4%)	I ст.
транзиторная ишемическая атака	1 (7,1%)	III ст.

3 пациента живы в настоящее время (12 месяцев). Лечение не является токсичным, переносимость была удовлетворительной. Комбинации, изучаемые в нашем исследовании, при дальнейшем их практическом внедрении могут быть предложены пациентам в качестве второй линии терапии. 

Список литературы:

1. М.Б. Бычков и др. Гемцитабин в клинической практике. – М.: АРТИНФО Паблишинг, 2002. – 192 с.
2. Amato R. J. Renal cell carcinoma: review of novel single-agent therapeutics and combination regimens // Annals of Oncology. – 2005. – Vol. 16. – P. 7-15.
3. Bleumer I., Oosterwijk E., De Mulder P. et al. Immunotherapy for renal cell carcinoma // Europ. Urol. – 2003. – Vol. 44. – P. 65–75.
4. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. et al. Activity of SU11248, a Multi-targeted Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Platelet-Derived Growth Factor Receptor, in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Vol. 24. – P. 16–24.
5. Nutley N.J. Xeloda // Hoffman-La Roche Inc. Pack., 2002. – 40 PP.
6. Stadler W.M., Halabi S., Ernstoff M.S. et al. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in patients with metastatic renal cell cancer (mRCC): A report of Cancer and Leukemia Group B #90008 // Proc Am Soc Clin Oncol. – 2004. – Vol. 23. – P. 384.
7. Wenzel C, Locker G, Schmidinger M et al. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma failing immunotherapy // Am J Kidney. – 2002. – Vol. 39. – P. 48–54.

Значение радиотермометрии в диагностике заболеваний молочной железы

Ч.К. МУСТАФИН

к.м.н., доцент РМАПО

На поддержание жизнедеятельности важных функций организма человек непрерывно расходует энергию, образующуюся в результате окислительно-восстановительных процессов, способных поддерживать температуру на постоянном уровне независимо от температуры окружающей среды. Постоянная температура способствует проведению метаболических процессов, поддержанию функционирования ферментов.

В различных частях тела температура неодинакова и определяется расположением органа, степенью кровоснабжения, функциональной активностью, температурой внешней среды. Большое количество тепла вырабатывается внутренними органами, но при физической нагрузке положение изменяется в связи с усилением метаболических процессов. Температура тела генетически детерминирована и способна изменяться лишь в известных пределах (5).

С древнейших времен при диагностике многих заболеваний проводили измерение температуры тела. Вначале использовался тактильный метод, которым определяли температуру путем прикосновения рукой обследуемого. Однако таким способом можно установить разницу температур в пределах 2°C.

Инструментально температура человеческого тела была измерена в Германии в 1851 году с помощью одного из первых образцов ртутных термометров. С тех пор исследование температуры тела и ее динамики вошло в арсенал традиционных диагностических средств (1). В недалеком прошлом предпринимались попытки использования тепловизионного или термографического исследований, в основу которых положено определение поверхностного теплового излучения в

инфракрасном диапазоне с последующей регистрацией на экране (тепловизионный метод) или в виде температурных карт (термографический метод) (5, 11,15).

Идея получения информации о происходящих в тканях молочных желез процессах путем регистрации изменений температуры представляется весьма перспективной и обнадеживающей. И чем раньше диагностирована фоновая, предраковая онкологическая патология молочных желез и проведено лечение, тем лучше прогноз заболевания для больного. Известно, что выживаемость при раке лучше в ранних, локализованных стадиях, чем при поздних, распространенных стадиях. Раннее выявление рака является самым важным фактором снижения смертности от этого заболевания.

Злокачественные опухоли молочных желез по-прежнему являются наиболее частым видом злокачественных опухолей у женщин, а смертность от этого заболевания занимает второе место после опухолей легкого. Раком молочной железы ежегодно в мире заболевают около 1 миллиона женщин. В России в 2002 году рак молочной железы был выявлен у 45857 женщин. За 10-летний период заболеваемость раком молочной железы возросла на 34,8% и достигла 60,2%. Максимальное число заболевших выявлено среди женщин в возрасте 55-69 лет, однако в 41,3% случаев заболевание встречается у женщин моложе 55 лет. Наиболее высокие показатели заболеваемости женщин раком молочной железы отмечены в мегаполисах – Москве, Санкт-Петербурге, в Хабаровском крае, Ростовской, Калининградской, Рязанской, Московской областях.

Использование термографии рассматривается не только в качестве диагностического метода для выявления раковых опухолей, но и для проведения дифферен-

циальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований, контроля за ходом лечения, выявления развития осложнений после оперативных вмешательств и рецидивов опухолей. С помощью фотогальванического элемента путем измерения инфракрасного облучения определяют температуру кожных покровов молочных желез. При этом сигнал от фотогальванического элемента передается на экран, на котором он визуализируется в виде цветного изображения. При наличии красного цвета в исследуемой области диагностируют патологию молочной железы. Термографическое исследование не несет повышенной лучевой нагрузки и может использоваться неоднократно (4).

Однако полученные результаты далеко не всегда удовлетворяли исследователей. Большое число ложноположительных заключений, а также относительно невысокие показатели чувствительности проводимых исследований (частота ошибочных заключений при обследовании больных с непальпируемыми опухолями и I стадией рака молочной железы составляла 22-27%) (10, 11) ограничивали диагностические возможности метода и умалили в глазах клиницистов его ценность в сравнении с общепризнанной маммографией.

Во многом эти ошибки объяснялись несовершенством аппаратуры. Кроме того, попытка заменить маммографию ИК-исследованиями являлась ошибочной, т. к. при тепловых методах исследования начальные признаки онкологических изменений в тканях предшествуют анатомическим изменениям, наблюдаемым с помощью маммографии. По данным проф. Кокбурна (13), тепловые аномалии опережали данные маммографии иногда на 8-10 лет и естественно относились к ложноположительным данным.

Известен способ исследования опухолей молочной железы, включающий измерение температуры тканей с помощью термодатчиков, расположенных на конце специальной полой иглы. Иглу вводят инвазивно в опухоль, и окружающую ткань оценивают ее температурой. Было установлено, что тепловыделение опухоли прямо пропорционально скорости ее роста. Однако данный способ не используется в онкологической практике и имеет только теоретическое научное значение. Недостатком способа, как и всех инвазивных воздействий, является болезненность процедуры, необходимость соблюдения мер стерильности, а также возможность посева метастазов при извлечении катетера, который погружают в раковую опухоль (8).

Любое нагретое тело, имеющее температуру выше абсолютного нуля (273 К), в том числе организм человека, излучает электромагнитные волны в широком спектре частот. Физическая сущность этого теплового радиоизлучения заключается в преобразовании внутренней тепловой энергии в энергию электромагнитного поля, распространяющегося за пределы излучающего тела. Это преобразование выполняется вследствие колебательных движений атомов и молекул, обладающих свойствами электрической или магнитной полярности. Интенсивность этих процессов пропорциональна температуре тела и его излучательной способности.

В 1975 году Барретом с соавторами (14) был применен тепловой метод исследования молочной железы, получивший название радиотермометрии, или микроволновой радиометрии. Он основан на оценке интенсивности теплового излучения внутренних тканей в микроволновом (дециметровом) диапазоне длин волн, которая пропорциональна их термодинамической температуре.

Первые статьи по микроволновой радиотермометрии появились в 1979 году. Однако, несмотря на это, в настоящее время метод практически не используется в медицинской практике, хотя во всех публикациях отмечалась его высокая эффективность (15, 16, 17, 18).

В работе Малигина А.А., 1993 (9), использовался метод отображения внутренних температур молочной железы. Достоинством такого способа отображения является то, что значения температур привязаны к точкам измерения, однако изображение в целом носит условный характер и требует усилий при расшифровке.

Описанные в литературе радиотермометры, по существу, представляли собой измерители усредненной глубинной температуры. В то же время очевидно, что врача мало интересует численное значение этого параметра. В конечном счете, ему необходим диагностический комплекс, основанный на измерении тепловой активности тканей, что привело к необходимости создания нового поколения компьютеризированных диагностических комплексов, включающих в себя средства визуализации температурных полей, экспортную систему, помогающую врачу трактовать результаты измерений, удобный интерфейс и многое другое.

В настоящее время применение компьютеризированных комплексов открывает новые возможности для более эффективного и наглядного анализа полученных данных. Цифровые технологии, используемые для обработки изображения, специально разработанные для радиотермометрических исследований, позволяют оценивать температуру в режиме многофакторного анализа.

В 1997 году при Всероссийском институте радиотехники разработан компьютеризированный радиотермометр РТМ-01-РЭС. Прибор включает в себя радиоканал, служащий для неинвазивного измерения температуры внутренних тканей, и ИК-канал, служащий для измерения температуры кожных покровов (рисунок 4). В процессе работы метод диагностики рака молочной железы (РМЖ) совершенствовался. При этом основное внимание уделялось использованию персональной ЭВМ и совершенствованию диагностических программ. Была также проведена работа по совершенствованию методов отображения информации о внутренней температуре.

РТМ-01-РЭС предназначен для измерения внутренней (глубинной) температуры тканей по их естественному тепловому излучению в микроволновом диапазоне и измерению температуры кожных покровов по их тепловому излучению в инфракрасном диапазоне.

Мощность излучения строго пропорциональна температуре тела, поэтому она может определяться при прочих неизменных условиях в градусах температуры.

Обнаружение патологического очага возможно на глубине от 3 до 7 см. Точность определения температуры внутренних тканей составляет 0,2°C. Кроме того, компьютерная обработка результатов позволяет объективно оценить полученные дан-

ные. Результаты радиотермометрического обследования могут быть воспроизведены на мониторе компьютера или на принтере в виде таблицы, термограммы или в виде температурного поля на проекции обследуемого органа с линиями-изотермами и привязкой температурного поля к обследуемым точкам (12).

РТМ-01-РЭС прошел технические и клинические испытания по выявлению различных заболеваний молочной железы, сопровождающихся повышением температуры, и пациентов, требующих комплексного обследования в специализированных учреждениях.

На кафедре радиологии РМАПО проведено более 1000 исследований больных с различными заболеваниями молочной железы, из которых 500 сопровождались изменением температуры, фиксированным диагностическим комплексом. В основном это злокачественные опухоли молочной железы, воспалительные процессы, различные формы дисгормональных мастопатий с выраженными явлениями пролиферации. Чувствительность метода в данной группе составила 85-90%, специфичность – 78-87%, точность – 76-81%. После измерения опорных точек фиксируются значения основных точек П0-П9 Правая МЖ и Л0-Л9 Левая МЖ (рисунок 3). Рабочими точками при обследовании молочной железы являются середины квадрантов, границы между квадрантами, область соска и аксиллярные области (лимфатические узлы), всего 20 точек (рисунок 1).

РТМ-диагностика состояния молочных желез может проводиться двумя методами:

- основным методом является обследование в полуавтоматическом режиме с непосредственной компьютерной обработкой;

- обследование проводится и в ручном режиме, без применения ПЭВМ, результаты обследования фиксируются на термограмме вручную. Далее анализируются параметры термограммы, при необходимости используется ПЭВМ (рисунок 2).

Пациентка находится в положении лежа на спине, руки под головой. Это нормирует расположение измеряемых точек, повышает общую точность измерений благодаря естественному уплощению молочной железы. В норме у женщин репродуктивного возраста температура молочных желез при РТМ-исследовании колебалась в пределах 34,0-35,5°C (рисунок 3).

В процессе диагностики можно хранить и отображать на термограмме три серии



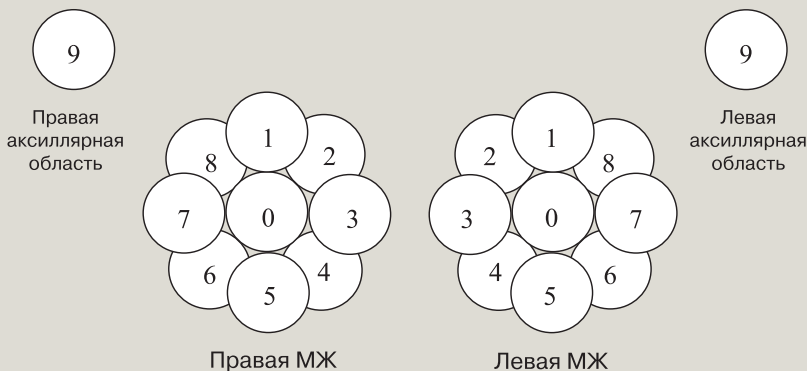


Рисунок 1. Схема РТМ-обследования молочной железы: 0 – центральный отдел; 1 – граница верхних квадрантов; 2 – верхний внутренний квадрант; 3 – граница внутренних квадрантов; 4 – нижний внутренний квадрант; 5 – граница нижних квадрантов; 6 – нижний внешний квадрант; 7 – граница внешних квадрантов; 8 – верхний внешний квадрант

вторую фазу происходит симметричное повышение температуры до 1°C во всех отделах молочной железы, что связано с пролиферативными процессами, происходящими в структурах стромы, усилением кровенаполнения. В то же время в первую фазу цикла происходит симметричное снижение внутренней температуры, являющейся оптимальной для проведения РТМ-обследования. Таким образом, физиологические процессы имеют свои специфические особенности, определяемые РТМ-методом, которые как правило не фиксируются другими диагностическими методами. Симметричность повышения температуры обеих молочных желез характеризует физиологические процессы, что наглядно демонстрируют графики и цветные диаграммы.

Наглядно увидеть местоположение температурной аномалии в каждой из молочных желез позволяет Поле температур. Синему цвету соответствуют более холодные участки, красному – более горячие.

Поле температур в главном окне программы (рисунок 4).

Важно отметить, что для создания системы анализа изображений необходимо понимание того, как формируются данные, подвергаются обработке и анализу. Для этой цели врачу следует знать принципы компьютерной визуализации прибора.

Компьютеризированная программа обеспечения радиотермометрических исследований обладает следующими возможностями:

1. позволяет проводить запись, хранение и обработку данных о пациенте, его анамнезе и другую дополнительную информацию;
2. обеспечивает полуавтоматический ввод данных о внутренней температуре и температуре кожи в компьютер;
3. отображает результаты измерений в виде графиков и диаграмм;
4. обеспечивает построение поля внутренних температур;
5. оформляет протокол РТМ-обследования с выводом на печать, включая данные о пациенте, анамнез, термограмму, поле внутренних температур и др.

При использовании этого метода хорошо диагностируются зоны температурных аномалий, соответствующие, в частности, расположению злокачественных новообразований. Данный факт подтверждают следующие клинические примеры.

Пациентка Л., 44 лет, предъявляет жалобы на наличие уплотнения в области правой молочной железы. Объективно: в

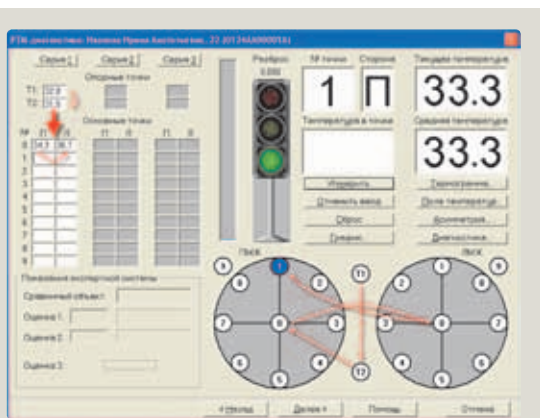


Рисунок 2. Последовательность измерения основных точек

измерений. По завершении обследования в базе данных сохраняются только активные значения температур, те, которые в данный момент визуализируются в окне на белом фоне. Именно эти данные используются при построении полей температур и работе экспертной системы.

Результаты измерения температуры на графике выглядят как прямая линия: по горизонтальной оси отложены наименования точек измерения, а по вертикали – значения измеряемых температур:

1. температура молочной железы как правило ниже на 1°C температуры тела;
2. разница температуры между соседними квадрантами и одноименными квадрантами противоположной молочной железы не более 0,5°C;
3. температура сосково-ареолярного комплекса и молочной железы выше на 0,5°C или одинаковы;
4. средняя температура колеблется от 34,0 до 35,5 °C;
5. отмечено, что у женщин с выраженной подкожно-жировой клетчаткой, большим размером молочных желез средняя температура ниже на 1°C, чем в группе с небольшим размером желез и невыраженной подкожно-жировой клетчаткой.

Исследование внутренней температуры молочной железы в зависимости от менструального цикла показали, что во

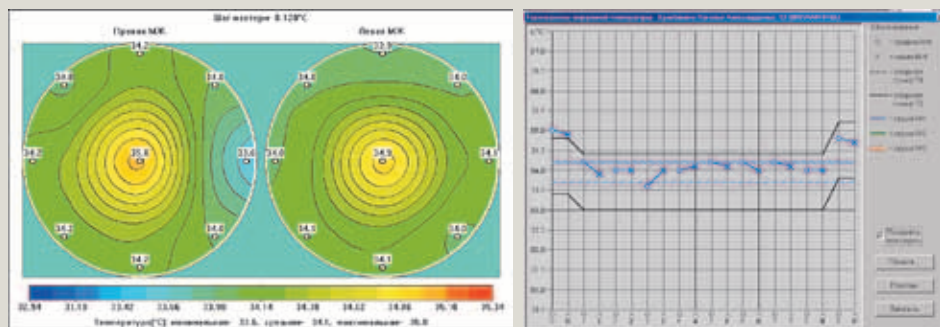


Рисунок 3. Поле внутренних температур и термограмма пациентки К., 25 лет



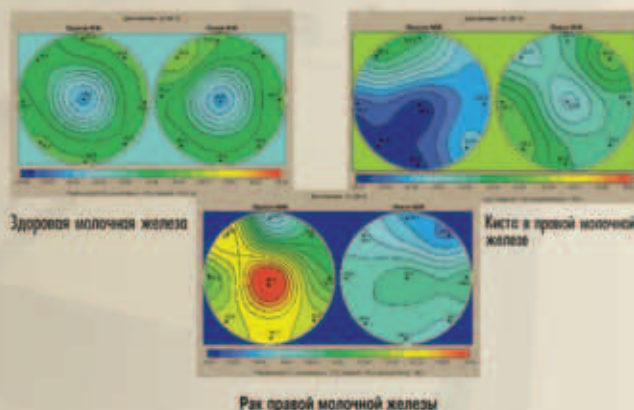
Оценка функционального состояния молочных желез

Метод микроволновой радиотермометрии

- Проведение профилактических осмотров (диспансеризации) с целью выделения группы риска развития рака молочной железы
- Выявление и наблюдение дисгормональных состояний молочных желез
- Контроль за ходом лечения доброкачественных заболеваний
- Раннее выявление быстрорастущих злокачественных новообразований и оценка агрессивности опухоли
- Дополнительный метод в затруднительных случаях диагностики

РТМ-диагностика

основана на измерении и анализе собственного электромагнитного излучения внутренних тканей, мощность которого пропорциональна глубинной температуре



Особенности РТМ-метода

Неинвазивное измерение внутренней температуры

Оценка функционального состояния молочных желез

Выявление температурных изменений на стадии повышенной пролиферации и атипии

Компьютерная обработка температурных данных и визуализация результатов обследования

Отсутствие лучевой нагрузки

Разработка и производство диагностического комплекса РТМ-01-РЭС

ФИРМА РЭС

ООО "Фирма РЭС"
105082 г. Москва, ул. Б. Почтовая, 22
Тел.: (495)229-4183, тел./факс: (495)261-3147
E-mail: res@resltd.ru, Интернет: www.resltd.ru

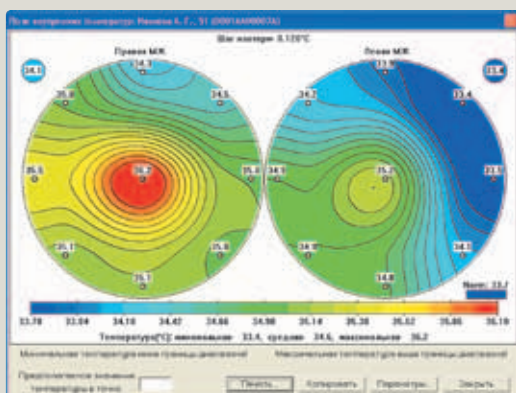


Рисунок 4. Окно поля температур

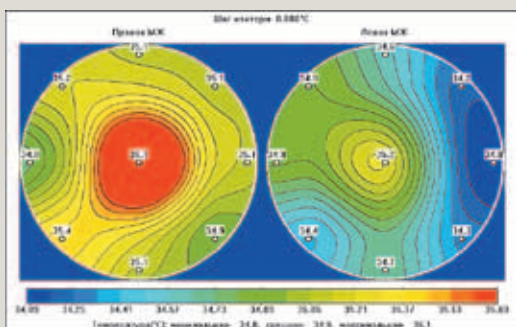


Рисунок 5. Диагностическая пункция – цитограмма рака

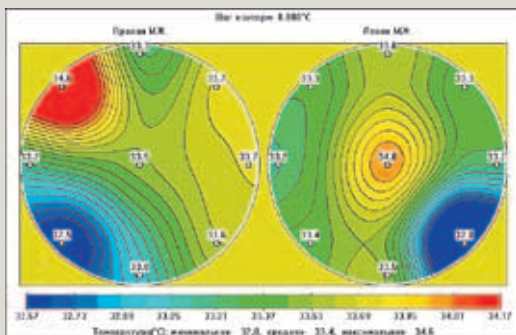


Рисунок 6. Поле внутренних температур пациентки Р, 62 лет

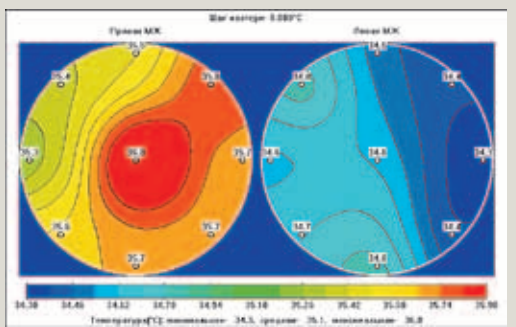
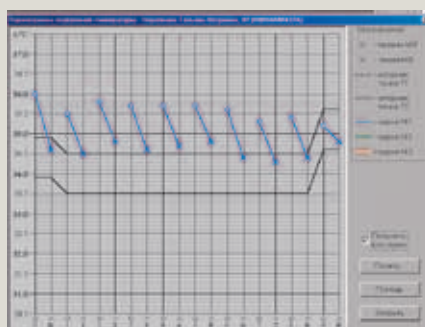


Рисунок 7. Поле внутренних температур и термограмма пациентки Ч., 47 лет



области правой молочной железы у ареолы на границе наружных квадрантов образование с довольно четкими контурами, плотно-эластичной консистенции до 3 см в диаметре. Кожные симптомы отрицательные. Регионарные л/узлы не увеличены. Заключение: узловая фиброно-кистозная мастопатия. Подозрение на злокачественное новообразование.

Данные маммографического исследования: на фоне двусторонней диффузной фиброно-кистозной мастопатии на границе наружных квадрантов справа определяется узловое образование d» 3,0 см овальной формы, местами с нечеткими контурами. Заключение: подозрение на рак.

РТМ-исследование: локальная гипертермия правой молочной железы в области проекции опухоли (рисунок 5).

Заключительный диагноз: рак правой молочной железы IIb T2N0M0.

Пациентка Р, 62 лет. Объективно: в области правой молочной железы, в верхнем наружном квадранте определяется узловое образование до 2,5 см в диаметре. Заключение: узловая фиброно-кистозная мастопатия, подозрение на рак правой молочной железы. Данные маммографического исследования: на фиброзном фоне в правой молочной железе определяется узловое образование. Заключение: узловая фиброно-кистозная мастопатия, подозрение на рак правой молочной железы.

РТМ-заключение: очаговая гипертермия правой молочной железы в верхне-наружном квадрате в проекции опухоли (рисунок 6).

Диагностическая пункция: пролиферирующая мастопатия.

Заключительный диагноз: рак правой молочной железы T1N1M0.

При отечно-инфильтративной форме рака характерно повышение температуры

большой части пораженной молочной железы на 1-1,5°C (рисунок 7).

Пациентка Ч., 47 лет. Заключительный диагноз: рак правой молочной железы T4N3M0 IIIb стадия, отечная-инфильтративная форма. Гистологическое заключение: комплексы раковых клеток, правом подключичном лимфатическом узле и в четырех подмышечных лимфатических узлах метастазы рака (рисунок 8).

При диагностике заболеваний молочной железы картина рака молочной железы сходна с клинической картиной маститов. Наилучшим надежным дифференциальным критерием считается положительная динамика после лечения острого мастита, подтвержденная и клиническими наблюдениями.

Пациентка Б., 49 лет. Диагноз при поступлении: острый нелактационный мастит правой молочной железы.

РТМ-заключение: субтатальная гипертермия правой молочной железы (рисунок 8).

Заключительный диагноз: нелактационный мастит правой молочной железы после лечения (в динамике – улучшение).

РТМ-заключение: данных за гипертермию молочных желез нет.

Учитывая высокую чувствительность и абсолютную безвредность РТМ-диагностики и сравнительно низкую ее стоимость по сравнению с приборами для УЗИ и маммографами, целесообразно широко использовать данный метод в поликлинической службе с целью выявления пациентов группы риска для дальнейшего комплексного обследования и лечения в специализированных центрах. Кроме этого принципиальная возможность ранней диагностики рака МЖ и контроля за процессом лечения представляют интерес для использования РТМ-диагностики при комплексном обследовании пациентов в маммологических диспансерах и центрах.

Компьютеризированная радиотермометрия относится к категории исследований, которые расширяют возможности анализа биологических процессов, происходящих в молочной железе. Короткая история тепловидения дает возможность определить его место в диагностике заболеваний молочной железы.

Метод СВЧ-радиотермометрии (РТМ) представляет собой пассивную неинвазивную процедуру определения тепловой активности тканей. Простой в исполнении, безвредный для пациентов, безопасный для медицинского персонала, неинвазивный, объективный метод исследования,

наглядный, не имеющий противопоказаний к применению, не требующий специальной подготовки помещений, который может быть использован неограниченное количество раз.

Однако какой бы усовершенствованной ни была техника, и какие бы качественные термограммы мы ни получали, сами по себе они бесполезны, если мы не сможем их трактовать в соответствии с биологическими изменениями организма.

Недостатком этого метода считается низкая специфичность, высокая частота ложноположительных заключений. Но, руководствуясь нашим опытом применения РТМ, в таких случаях показано наблюдение за данной категорией больных с проведением дополнительных исследований для исключения рака молочной железы. Ложноположительные ответы бывают обусловлены неправильной расшифровкой заключения, погрешностями в измерениях, а не информативной недостаточностью метода. Ошибки в диагностике рака в основном обусловлены невысокой эмиссионной способностью опухоли. В основном это относится к ранним формам рака и высокодифференцированным опухолям.

Значение компьютеризированной радиотермометрии в диагностике рака молочной железы не следует преувеличивать, но во многих сложных случаях она позволяет получить наглядную картину патологии. Использование цифровых параметров дает возможность единой классификации значений при описании термограмм, благодаря чему уменьшается субъективное отношение к их расшифровке.

Для адекватного мониторинга состояния молочных желез в настоящее время

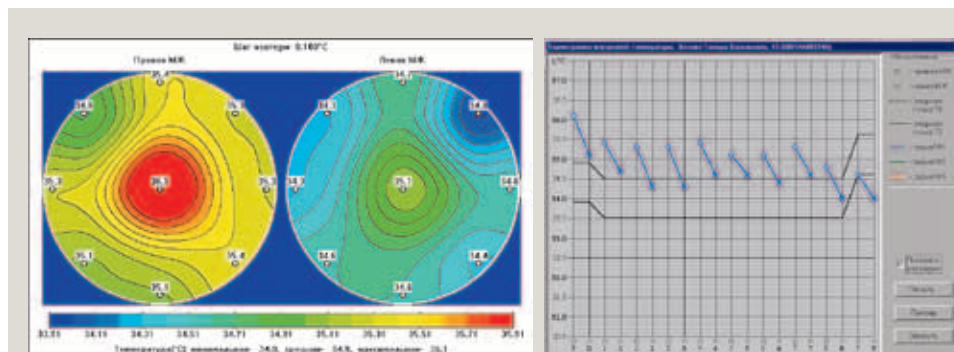


Рисунок 8. Поле внутренних температур и термограмма пациентки Б., 49 лет (до лечения)

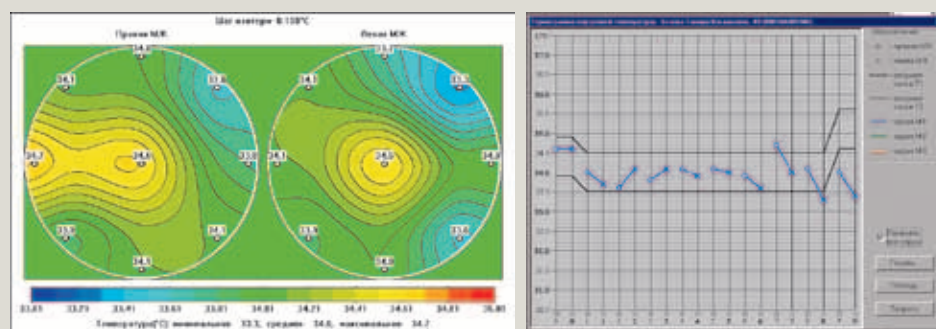


Рисунок 9. Поле внутренних температур и термограмма пациентки Б., 49 лет (после лечения)

высока потребность в доступных неинвазивных методах, обеспечивающих документацию физиологических и патологических изменений в органе в зависимости от состояния гормонального фона.

Одной из характерных тенденций современного этапа развития науки является формирование новых научных направлений, объединяющих методы принятия решения в медицине, которые включают медицинские, технологические, киберне-

тические аспекты. Создание компьютеризированных систем обеспечения диагностического процесса позволяет внедрить в практику новые методологические подходы, облегчающие врачу принятие диагностического решения. Особенно целесообразным является автоматизированные системы, которые объединяют возможности компьютера, современные медицинские технологии со знанием и опытом специалистов-врачей. **ЕД**

Список литературы:

- Бурдина Л.М., Вайсблат А.В., Веснин С.Г., Тихомирова Н.Н. - Маммология 1997 г. №2 стр. 17-22.
- Бурдина Л.М., Вайсблат А.В., Веснин С.Г., Конкин М.А., Лашенков А.В., Наумкина Н.Г., Тихомирова Н.Н. Применение радиотермометрии для диагностики рака молочной железы – Маммология 1998г. №2 стр. 17-22.
- Вепхвадзе Р.Я., Лалашвили К.Я., Капанадзе Б.Б. Машинная термодиагностика опухолевых процессов молочных желез. Тепловидение в медицине. Л., 1990.
- Гершанович М.Л. Тепловидение и его применение в медицине. М., 1981.
- Зеновка Г.И. Термография в хирургии – М.: Медицина, 1998
- Линденбратен Л.Д., Бурдина Л.М., Пинхосевич Е.Г. Маммография (Учебный атлас). М., 1997.
- Мирошников М.М. Тепловизионная аппаратура и ее применение в медицине. Л.
- M. Gautherie Temperature and Blood Flow Patterns in Breast Cancer During Natural Evolution and Following Radiotherapy – Biomedical Thermology, 1982, p. 21-64),
- Мирошников М.М., Гершанович М.Л., Соболева Н.Ф. Обоснование критериев автоматического анализа термограмм с целью ранней тепловизионной диагностики рака молочной железы. Тепловидение в медицине. Л., 1990.
- Напалков Н.П. Основные направления и перспективы применения термографии в клинической онкологии. Тепловидение в медицине. Л., 1990.
- Плетнев С.Д., Мазурин В.Г. Термография в формировании групп риска по раку молочной железы: методические рекомендации. МЗ РСФСР. 1989.
- Розенфельд Л.Г., Колотилов Н.Н. Способы активной термографии в медицине: состояние вопроса и перспективы. Медицинская радиология. 1986, Т.31, №11.
- W. Cockburn Breast Thermal Imaging, the Paradigm Shift – Thermologie Oesterreich 1997, ISSN-1021-4356
- Barrett A., Myers P.C., Sadowsky N.L. Dedection of breast cancer by microwave radiometre. Radio Sci.-1977. – Vol 12, №68-P.167-171.
- Сборник трудов всесоюзной конференции "Методические вопросы определения температуры биологических объектов радиофизическими методами" (Звенигород – 84) М.1985
- Ludeke K.M., Kohler J., Kanzenbach J. A new radiation balance microwave thermograph for simultaneous and independent temperature and emissivity measurements // J. Microwave Power. - 1979. – vol.14, №2. – p.117-121.
- Carr K.L. Microwave Radiometry: its Importance to the Detection of Cancer. IEEE MTT, vol. 37 № 12 Dec. 1989.
- Поляков В.М., Шмаленко А.С. СВЧ-термография и перспективы ее развития. Электроника СВЧ, вып.8(1640) Москва 1991 г.
- Мальгин А.А. Радиотермометрия в диагностике заболеваний молочной железы. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Новгород, 1993г.
- Land D.V. A clinical microwave thermography system. Proc. 1987 – vol. 134 – p.p. 193-200
- Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф. Кинетические особенности роста рака молочной железы и их значение для раннего выявления опухоли. Маммология, № 3, 1997 стр. 3-12

X Российский онкологический конгресс

21 ноября 2006 года, Российская академия государственной службы при Президенте РФ, Москва



21 ноября 2006 г. в Москве состоялся X Российский онкологический конгресс. Это первый юбилей для его организаторов. Конгресс возник в 1997 году на базе Российского онкологического научно-го центра им. Н.Н. Блохина РАМН при поддержке Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и вначале проходил в формате небольшой конференции, посвященной тенденциям развития лекарственной терапии. Высокий уровень освещения научного материала, оригинальность выступлений, актуальность рассматриваемых проблем, поощрение дискуссий и полемики по спорным вопросам – этими принципами руководствовались организаторы при составлении программы.

Интерес онкологов к ежегодно проводимому форуму стремительно возрастал, и стало ясно, что следует изменить его формат. В 1999 г. конференция получила название Российской онкологической. В программу были включены пленарные заседания, посвященные вопросам профилактики и молекулярной биологии рака, скринингу, развитию современных методов инструментальной диагностики, высокотехнологичной хирургии, новейшим методам лучевой и лекарственной терапии.

Онкология, как известно, является многоотраслевой наукой. В рамках конференции ежегодно рассматриваются проблемы то-

ракальной и абдоминальной онкологии, онкопроктологии, онкоурологии, онкогинекологии, гематологии, опухолей опорно-двигательного аппарата, новообразований у детей, опухолей головы и шеи и многие другие вопросы. Традиционно в память основателя Российского онкологического научного центра и московской школы онкологов президента АМН Николая Николаевича Блохина читаются мемориальные лекции, с которыми в разные годы выступали выдающиеся ученые нашей страны: Н.Н. Трапезников (1998), Л.А. Дурнов (1999), Д.Г. Заридзе (2000), Н.И. Переводчикова (2001), А.М. Гарин (2002), А.А. Клименков (2003), М.И. Давыдов (2004), Ф.Л. Киселев (2005), Ю.Н. Соловьев (2006).

Оргкомитет практикует приглашение ведущих зарубежных специалистов, организацию конкурса молодых ученых, а также заседания для медицинских сестер.

Число участников конференции в последние годы превышает 1500 человек. Поэтому с 2003 г. был выбран новый формат – Российский онкологический конгресс.

С 2000 г. постоянным местом проведения форума является Российская академия государственной службы при Президенте РФ, которая гостеприимно принимает участников конгресса уже седьмой год.



М. И. Давыдов

Президент РАМН, Академик РАН и РАМН,
директор РОНЦ им. Блохина РАМН

Здесь собрались неравнодушные люди

Уважаемые коллеги! С большим удовольствием приветствую вас в этом замечательном зале на очередном, юбилейном заседании 10-го онкологического конгресса. Стало доброй традицией ежегодно организовывать нашу встречу, не только, потому, что темпы научных исследований сегодня очень высоки и есть оперативная необходимость в обмене информацией, донесения высоких технологий до регионов, обмен мнениями, который необходим нам в нашем профессиональном росте всегда. Но и для того, чтобы оценить конкретную ситуацию, сложившуюся сегодня в онкологии. Это очень непростая ситуация. По-прежнему, высока смертность от онкологических заболеваний. Вы знаете, ежегодно

погибают тысячи онкологических больных, не смотря на наши высокие достижения. И около двух миллионов находится на учете. Это большая армия пациентов, нуждающаяся в нашем профессиональном и человеческом отношении, и от того, как мы будем планировать свои мероприятия, насколько квалифицированно и четко будем претворять в жизнь то, чему научились, зависит жизнь сотен и сотен тысяч людей. Я убежден в том, что здесь собрались неравнодушные люди, по-настоящему преданно относящиеся к своей профессии, и не случайно онкология, может быть, единственная дисциплина, чьи представители уже четвертый раз подряд проводят съезды стран-содружеств по онкологии, стран СНГ.

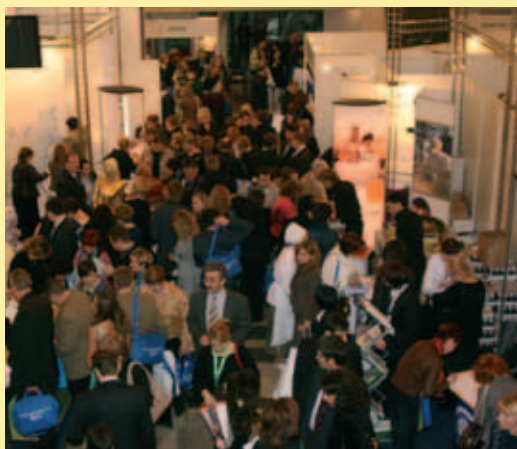
Целенаправленная забота о каждом, кто нуждается в поддержке и помощи

Задачи преодоления демографического кризиса – логичное продолжение задач, поставленных в национальных проектах Президентом РФ В.В. Путиным. Для этого недостаточно только увеличения рождаемости. Общественно-национальный приоритет – обеспечение достойной жизни, свободного развития человека. Нашей национальной идеей и объединяющей стратегией должна стать целенаправленная забота о каждом, кто нуждается в поддержке и помощи. Одним из примеров в обеспечении равной возможности на получение квалифицированной медицинской помощи для всех граждан страны стала Всероссийская онкологическая социальная программа «Равное право на жизнь». В наблюдательный совет вошли известные деятели медицины, политики, общественные деятели. X онкологический конгресс – один из наиболее представительных научных форумов, который ежегодно со-

бирает более 2000 участников из различных регионов России и стран зарубежья. Это говорит о высоком статусе собрания, на котором присутствуют представители регионов и наши гости. Несомненно значимость и актуальность конгресса, на котором присутствуют общепризнанные авторитеты в сфере онкологии, начинающие врачи, практики, организаторы здравоохранения, медсестры. Для сестер здесь организуется специальные курсы. Проводятся месячные практикумы для врачей-онкологов. Они знакомятся с новейшими технологиями в области онкологии. Разрешите пожелать вам плодотворного общения, успешного внедрения полученных знаний и технологий в клиническую практику. В ваших руках не только здоровье, но и жизнь сотен тысяч граждан России. От вас часто зависит реализация главного права каждого человека – права на жизнь. И Бог вам в помощь.



Л.К. Слиска
вице-спикер Государственной думы РФ



Питер Бойл

директор Международного агентства по изучению рака

Я рад, что нахожусь в России, стране с очень известными онкологическими традициями. Мне очень приятно, что я наблюдаю в последнее время возрождение как российской онкологии, так и всей российской медицинской науки. И как директор международного агентства по изучению рака, я хотел бы напомнить, что Россия была одной из стран-основательниц этого агентства, наряду с США и странами Европы, и в настоящее время Россия вновь начинает играть существенную роль в научной активности агентства. Я буду всячески приветствовать и поддерживать эту активность.

Забота о молодежи воодушевляет

У.В. Румянцева

Медицинский радиологический научный центр, Обнинск

Победитель конкурса молодых ученых



Моя диссертация была посвящена изучению наследственных форм рака щитовидной железы, и я решила подать свою диссертационную работу на конкурс молодых ученых. Никто из нас не знал, какое место он займет и займет ли вообще. Просто прислали приглашение на участие и предложение прочитать свой доклад в секции молодых ученых. Как нам сказали, из 15 работ, поданных на конкурс, шесть выбрали для того, чтобы их прочитали именно на конгрессе. Мы до последнего момента ничего не знали. Диплом победителя, который мне вручили сегодня – это моральный стимул двигаться все дальше и дальше.

Без каких-либо блатных влияний со стороны конкурс уже проходит пятый год. Доктор Селезнева из Саратова заняла III место за работу «Прогнозирование и диагностика первично-множественного процесса у больных раком молочной железы». Еще одно III место занял Захаров Леонид Дмитриевич (РОНЦ). Второе место занял доктор Булдаков Михаил Александрович из Томска (Сибирское отделение РАМН). II место занял также доктор Раскин из Казани за работу по сверхэкспрессии онкомаркеров при раке молочной железы. Первое место занял Барчук Антон Алексеевич из НИИ онкологии им. Петрова за работу «Ранняя диагностика рака легкого». Ульяна Викторовна Румянцева из Обнинска разделила первое место за работу «Особенности диагностики и лечебной тактики при семейных формах рака щитовидной железы».



С. Субраманиан
организатор конкурса
молодых ученых

Российские больные раком легкого

11 декабря, отель «Метрополь», Москва

Благодаря новым медицинским технологиям в области онкологии сегодня в России появились принципиально новые методы лечения, позволяющие продлить и даже спасти жизнь больным раком легкого. О них шла речь на пресс-конференции, которая состоялась 11 декабря в конференц-зале «Театро» отеля «Метрополь». В обсуждении проблемы высокого уровня заболеваемости и причин роста смертности, а также путей внедрения новейших методов лечения приняли участие М.И. Давыдов, М.Р. Личиницер, Б.Е. Евсеев, В.А. Горбунова, Д.А. Борисов. Пресс-конференция была приурочена к Всероссийскому симпозиуму врачей-онкологов и хирургов «Молекулярно-направленная терапия – новые возможности лечения больных раком легкого», прошедшего в Москве 8-10 декабря.



Рак легкого вышел на первое место по смертности от онкологических заболеваний у мужчин и на второе – у женщин. Ежегодно в России от рака легкого погибает 56 тысяч человек и более 60 тысячам россиян впервые ставится этот диагноз. Большинство из них узнают о болезни на поздних стадиях, до настоящего времени считавшихся практически неизлечимыми.

Современный период развития клинической онкологии



М.Р. Личиницер

профессор, заместитель директора
РОНЦ им. Н.Н. Блохина по научной работе

Сегодня решение проблемы рака легкого есть много достижений. Но при ранних стадиях не все больные излечиваются, потому что имеется биологическая характеристика опухоли. Отделение, которым руководит М.И. Давыдов, сделало приоритетные работы, которые выделили факторы, предсказывающие прогноз, определяющий дальнейшую тактику лечения. В этом же отделении были сделаны и другие приоритетные работы, когда в предпоздней стадии, при более запущенном раке не все пациенты умирают. А многие больные, примерно 30-40%, выздоравливают. Потому что они имеют более благоприятные биологические характеристики опухоли. Поэтому такие разделы, как хирургия, биологические исследования при различных опухолях и создание лекарств, направленных на определенные мишени, развиваются сегодня одновременно. Есть препараты, которые останавливают рост

опухоли за счет блокирования роста сосудов. Без сосудов опухоль не развивается. Таким образом, коллекция новых лекарств характеризует современный период развития клинической онкологии. Но при этом, я не могу не коснуться организационных вопросов. Дело заключается в том, что эти лекарства должны быть доступны тем, кто нуждается в них. Пациенты должны использовать все шансы современного лечения, у них нет времени ждать. На сегодня ни одно правительство в мире не может финансировать лечение онкологических больных и следить, как это делается. Для этого должны быть страховые компании, поддерживаемые государством. Поэтому очень большое значение могли бы иметь такие национальные центры, которые работали бы совместно со страховыми компаниями и могли бы содействовать рациональному использованию этих лекарств.

ПОЛУЧИЛИ ШАНС НА ЖИЗНЬ

Рак легкого – чума XXI века

Тема нашей конференции посвящена одному из самых драматичных и сложных разделов в клинической медицине. Рак легкого – вот по-настоящему чума XXI века. Не СПИД, а рак легкого. Потому что более 1,5 млн человек в год в мире умирает от этой болезни. На самом деле, это собирательное понятие, и под этим названием – рак легкого – концентрируется значительное количество опухолей, различных по своему гистологическому происхождению, различных по своей природе, по ответу на лечение, по результативности лечения. И по многим другим факторам, которые требуют особого подхода в лечении этих злокачественных опухолей, которые называются рак легкого. Я должен сказать, что сегодня онкология сделала колоссальный рывок с точки зрения понимания и выбора мишени для лечения, выбора тактики. Изменилась эффективность лечения, изменилось понимание многих, ранее не известных причин возникновения рака легкого, возможностей курирования его на различных этапах. И, как известно, онкология в разделе рака легкого, как и в других разделах, представлена несколькими клиническими разделами. Это хирургический раздел – очень крупный и важный на сегодняшний день. Современные методы хирургии существенно отличаются от методов, которые были 10-15 лет тому назад. Эффективность применения хирургических методов сегодня не сопоставима с эффективностью этих же методов несколько лет тому назад. Сегодня бурно развиваются терапевтические разделы. Это современная химиотерапия злокачественных опухолей – один из наукоёмких разделов, который впитал в себя все достижения фундаментальной медицины. Создаются препараты, обладающие точечным действием именно на конкретные опухоли, создаются оптимальные их режимы, при которых интоксикация во время проведения лечения минимальна. И самое главное, существенно изменилась эффективность этого лечения. Третий раздел – это раздел лучевой терапии злокачественной опухоли легкого. Он более консервативен, чем два предыдущих раздела, но он также имеет право на развитие. Создается новая техническая база для развития лучевой терапии. Все виды сочетаний хирургичес-

кого, химиотерапевтического и лучевого действий – все это уже эффективно применяется при лечении различных форм рака.

Онкологическая служба нашей страны уникальна по своей структуре. Потому что Россия, с одной стороны, имеет собственную онкологическую службу, которая была создана в годы советской власти, в диспансерных субъектах здравоохранения, то есть созданы онкологические диспансеры, районные службы, онкологические кабинеты, создана система мониторинга ранней диагностики и лечения онкологических больных повсеместно. Но, с другой стороны, в период всевозможной деформации и реформ здравоохранения, онкологические диспансеры приобрели некую региональную самостоятельность, подчиняются главным образом местным властям. А такой системы и структуры, которая была раньше, сегодня не существует. Поэтому, если говорить о перспективе, принципе усиления эффективности онкологической службы страны, то ее нужно создавать. Создавать не столько материально, сколько идеологически и структурно. Нужно создать такую структуру, которая была бы ответственна за противораковые службы страны и могла бы профессионально ею руководить. Также должен быть и идеологический контроль качества использования современных достижений науки в регионах. Сейчас существуют большие трудности доведения всех тех достижений, которые есть в онкологии, до клинической базы, которая реально должна оказывать специализированную помощь, независимо от того, где она находится. Нужно создать эффективную структуру, которая существует сейчас во всем мире. В цивилизованных странах работают противораковые национальные центры, ответственные за развитие этой дисциплины в стране. В США, например, это Национальный противораковый центр. Поэтому я думаю, что в кратчайшие сроки мы должны изменить ситуацию в разделе онкогематологии, где сегодня наблюдаем великолепные результаты лечения. Мой личный опыт и опыт моих коллег говорит о том, что уровень подготовки специалистов чрезвычайно вариабелен. И даже врачи, работающие в региональных научно-исследовательских



М. И. Давыдов
Президент РАМН, академик РАН и РАМН, профессор,
директор РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

институтах, по уровню существенно уступают ведущим специалистам, работающим в центральных институтах. В свое время, в годы советской власти, были институты высшей, первой, второй и третьей категории. И совершенно понятно, какие возможности были у этих институтов. Дело в том, что сегодня на территории России имеется пять институтов онкологии: два института в Москве – институт им. П.А. Герцена и онкологический центр им. Н.Н. Блохина; институт в Санкт-Петербурге, в Ростове и в Томске. Все они достойно представляют онкологическую науку на региональном уровне, но единственное учреждение в нашей стране, которое полностью закрывает все вопросы клинической фундаментальной прикладной онкологии и уровень которого не сравним ни с одним учреждением не только России и СНГ, но и Европы – это Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина. По сути, по должности и по значимости он и должен быть Национальным противораковым центром. Этот институт должен отвечать за все, что делается в онкологии в нашей стране. Вот это те проблемы, которые сегодня у нас существуют, и рак легкого – это та модель, наиболее остроумная, которую мы сегодня обсуждаем, потому что ежегодно от этого заболевания в мире умирает 1,5 млн человек. А в России умирает более 50 тыс. человек, хотя всего онкологических больных в России умирает ежегодно от 300 тыс., а около 2,5 млн человек находится на учете. Это огромная проблема для страны и в целом для всего мира, но должен вам сказать, что она не вошла в число национальных медицинских приоритетов в нашей стране. Об этом мы говорили неоднократно, но изменений пока не последовало.

Новые возможности для раннего выявления рака



Б.Е. Полоцкий

профессор, ведущий научный сотрудник
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

На поздних стадиях рака мы можем помочь далеко не всем пациентам. Известно, что эффективность лечения онкологического больного значительно выше на ранних стадиях. На поздних же стадиях зачастую невозможно хирургическое вмешательство, и жизнь больных зависит от других видов терапии, в том числе и лекарственной. Сегодня появились новые технические возможности для раннего выявления рака. Однако внедрение этих технических возможностей упирается в то, что нужна государственная поддержка в этом направлении и государственная программа раннего выявления рака легкого, но это очень дорогостоящая вещь. В качестве примера могу сказать о мировых исследованиях. Если рак легкого выявляется в первой А-стадии (а для клиницистов это начальная стадия), то удается вылечить 80 больных из 100. Это очень хорошая цифра для клинической онкологии. По мере прогрессирования болезни, уже при первой Б-стадии и далее это цифра значительно уменьшается. Но не

менее важно предупреждение рака легкого. Существует множество причин, которые вызывают рак легкого. И, конечно, мы как клиницисты на эти причины воздействовать не можем. Это опять же государственные, социальные программы, связанные с вредными производствами, загрязнением среды и т. д. Прогресс остановить невозможно, но есть одна причина, на которую мы можем и обязаны повлиять своей общественной деятельностью – это курение. И если это процесс удастся каким-то образом повернуть назад, уменьшить число курящих молодых людей, то хотя бы одной причиной станет меньше. Те дети, которые начинают в 10-15 лет курить, обернутся для государства бедой, которая обнаружится высокой заболеваемостью рака легкого через 15-20 лет. Здесь нужна очень продуманная, государственная программа, которой в России, к сожалению, нет, в отличие от многих стран. А опыт этих стран показал, что борьба с курением приводит к снижению заболеваемости раком легкого.

Внедрение инноваций в регионы – одна из основных наших задач



Д.А. Борисов

исполнительный директор Всероссийской онкологической социальной программы «Равное право на жизнь»

В осуществлении Всероссийской онкологической программы «Равное право на жизнь» рак легкого занимает особое место, ему уделяется большое внимание, потому что это то заболевание, которое уносит огромное количество жизней ежегодно, протекает очень агрессивно, быстро и является одним из самых сложных в своем лечении. В рамках образовательных программ, которые предусмотрены по этой тематике, в первую очередь мы будем делать акцент на внедрение тех хирургических методов

лечения, которые существуют на сегодняшний день и разработаны в Онкологическом научном центре. Следующий год мы начинаем с расширенного курса обучения хирургов на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Это будет специальная программа для региональных хирургов. В ней примут участие от 30 до 40 специалистов. В рамках этой программы будут обсуждаться вопросы тех хирургических технологий, которые сегодня существуют и которые позволяют обеспечить максимально эффективное хирургическое лечение, правильную постановку диагноза уже на послеоперационном этапе и дальнейшую тактику лечения в послеоперационном периоде. Потому что от того, насколько своевременно и правильно поставлен диагноз, зависит эффект проводимого лечения. Помимо этого остро стоит вопрос правильной тактики и хирургического лечения, комбинирования с другими методами, определения распространенности процесса, что можно определить только в ходе операции, и здесь очень важна подготовка хирурга и всех сопряженных служб, в том числе и морфологов, которые проводят исследования биологических материалов после операции. Кроме того, в рамках реализации нашей социальной программы будет осуществляться достаточно большое количество образовательных мероприятий, которые сегодня включают как стажировку

специалистов из регионов на базе ведущих российских онкологических центров, в первую очередь Центра им. Н.Н. Блохина, так и выезд ведущих российских специалистов в регионы для совместных консультаций, обмена практическим опытом. В течение следующего года у нас запланировано обучение порядка 400 специалистов на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина, также есть соглашение с Институтом онкологии им. Н.Н. Петрова в Санкт-Петербурге и программа, поддерживаемая двумя ведущими европейскими центрами. Первая группа российских специалистов отправится туда на совместную работу с европейскими коллегами в этом году. Говоря об этой программе, хочу остановиться на трех основных направлениях, по которым проводится ее реализация. Первое – это образовательный блок, второе – дополнительное привлечение внебюджетных средств, которые способствуют переоснащению онкологических диспансеров в регионах. И третье, очень важное направление – информирование населения о тех технологиях, которые сегодня существуют в арсенале врача, которые позволяют говорить о том, что рак – это не приговор, это заболевание, которое эффективно лечится. Профилактика и ранняя диагностика являются основополагающими для эффективного лечения. Чем раньше ставится диагноз, тем больше шансов у пациентов на излечение.

Препараты нового класса в лечении рака легкого

В 2004 году в мире зарегистрировано 11 млн новых случаев злокачественных новообразований. Из них 1 млн 400 тыс. составил рак легкого. По прогнозам, к 2030 году ожидается 2,2 млн случаев рака легкого, если не будет активных превентивных мероприятий. В отношении возможности лечения рака легкого, который занимает первое место у мужчин по онкологической заболеваемости и неуклонно растет у женщин, хочу сказать следующее. В США в 2005 году заболеваемость раком молочной железы составила 35%, а раком легкого – 12%. При этом смертность от рака молочной железы составила 15%, а от рака легкого – 27%. Это свидетельствует о том, что рак легкого лечится значительно хуже в настоящий момент, чем рак молочной железы. Изучая новые препараты, новые комбинации лекарств, новые схемы лечения, мы имеем колоссальный опыт лечения немелкоклеточного рака легкого. При этом мы вплотную работаем с нашими хирургами, поскольку мы изучаем новые схемы химиотерапии при неоперабельных стадиях процесса, у нас проводятся исследования по неоадьювантной, то есть предоперационной химиотерапии и по адьювантной, то есть послеоперационной лекарственной терапии, которая имеет целью предупредить метастазирование, рецидивы заболевания.

В числе новых противоопухолевых препаратов огромное значение сейчас приобретает так называемая таргетная, или целенаправленная, лекарственная терапия. Это препараты совершенно нового класса, нового механизма действия. И нужно сказать, что те наработки, которые были проведены в течение 30 лет в области теоретической онкологии, нашли свой клинический выход, и в настоящее время это действительно можно сравнить с запуском ракеты. Имеется в виду внедрение и выпуск в клиническую практику, в клинические исследования огромного количества новых противоопухолевых препаратов. В частности, по данным АСКО-2006 года, было зарегистрировано, что 400 новых противоопухолевых препаратов в настоящее время находится в клинических исследованиях. Это группа препаратов, на которые мы возлагаем колоссальные надежды, учитывая их механизм действия. Все это уже подтверждено клиническими результатами, и некоторые из них просто совершили переворот в лечении онкологического процесса.

Что касается онкологической помощи больным, то стоимость противоопухолевых препаратов, к сожалению, не уменьшается, а растет. Поскольку технологии последнего поколения противоопухолевых лекарств чрезвычайно сложны и требуют больших вложений. Эта государственная проблема была озвучена



В.А. Горбунова

профессор, заведующая отделением химиотерапии
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

еще 20 лет назад, когда впервые появились дорогостоящие цитостатики. Эта проблема стоит не только перед нашей страной – все страны испытывают такие же колоссальные трудности, потому что новые препараты чрезвычайно дорогие. Поэтому в первую очередь они изучаются и применяются в многоцентровых, мультицентровых интернациональных клинических исследованиях, когда новый вид лечения сравнивается с наиболее эффективным стандартом. Таким образом, многие больные во всех странах мира имеют возможность получить самые лучшие возможности терапии для того вида заболеваний, которым страдает данный пациент. И одно из решений этой проблемы – участие в таких клинических испытаниях, что обеспечивает помощь большому количеству заболевших. Нужно сказать, что в нашей стране практически все институты участвуют в клинических испытаниях. Кроме того, многие онкологические диспансеры в настоящее время также принимают участие в международных клинических исследованиях. Также важное значение имеет организация таких общественных движений, каким является движение «Равное право на жизнь» с хорошо организованными образовательными программами, а также организация онкологических конгрессов, которые проводит наш Онкологический российский центр, когда большое количество врачей-онкологов, иногда и других специалистов, могут ознакомиться с последними достижениями онкологической науки.



«Bayer Schering Pharma» – новый игрок

15 февраля в РИА «Новости» состоялось официальное объявление о появлении нового игрока на российском и мировом фармацевтическом рынке – компании «Bayer Schering Pharma». Пресс-конференция в Москве дает старт так называемому «Road Show» топ-менеджеров новой компании по всем регионам России, запланированному на весну 2007 года. Процесс дружественного поглощения холдингом «Bayer AG» известной фармацевтической компании «Schering AG» происходит одновременно в более чем 120 странах мира. Теперь процесс интеграции вступил в свою активную фазу и в Российской Федерации.



Манфред Пауль

Глава представительства в России
компании «Bayer Schering Pharma»

Мы с гордостью представляем Вашему вниманию «Bayer Schering Pharma AG», новую компанию, направленную на достижение максимальных результатов на фармацевтическом рынке. Штаб-квартира нового флагмана немецкой фармацевтической промышленности уже получила свою постоянную прописку в столице Германии – Берлине. Мы верим в то, что объединение усилий Bayer и Schering пойдет на пользу как фармацевтическому рынку в целом, так и рынку лекарств России. Обе компании едины в своей стратегии, ориентированной на глобальный рынок инновационных продуктов. Слияние дает концерну Bayer AG возможность быстро расширить свое присутствие на специализированных рынках и способствовать общему расширению рынка лекарств. Объединение продуктового портфеля и перспективных разработок обеих компаний придаст мощный стимул для быстрого и эффективного роста. Существенно увеличившийся оборот позволит «Bayer Schering Pharma» войти в десятку мировых поставщиков

фармацевтической продукции. Слияние подготовит почву для дальнейшего развития, усилит наши позиции в продажах, маркетинге и экспертизе, укрепит конкурентоспособность. Комбинация исследовательских ресурсов обеих компаний приведет к созданию прочной основы для разработки инновационных препаратов и серьезного вклада в будущее фармацевтической промышленности и медицины в целом. Процесс интеграции наших компаний, проходящий в разных странах, в том числе и в Российской Федерации, демонстрирует единство корпоративных культур, справедливую и социально ответственную политику в отношении партнеров по бизнесу и сотрудников. В этом процессе нет победившей и проигравшей стороны. Сегодня за каждый аспект нашей совместной деятельности отвечают наиболее компетентные сотрудники – выходцы из обеих компаний. Именно такой конструктивный подход неизменно оправдывает себя при работе над многочисленными объединенными проектами.

на российском фармацевтическом рынке



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Сегодня отмечается день защиты детей от рака. Но этот диагноз – рак – страшный диагноз не только для детей, он страшен в любом возрасте. Именно поэтому, ученые, которые работают в лабораториях нашей компании, ежегодно исследуют тысячи молекул, в надежде найти препарат, который перестанет делать диагноз рака приговором. Почти полвека назад появился первый препарат нашей компании, препарат АНДРОКУР для лечения рака предстательной железы. Этот препарат обладает таким уникальным сочетанием эффективности и безопасности, что он до сих пор эффективно применяется для лечения этого, одного из наиболее частого онкологического заболевания у мужчин. В 90-х годах прошлого века появились два совершенно уникальных препарата, препарат БОНЕФОС, который не только лечит костные метастазы у женщин, больных раком молочной железы, но этот препарат на 57% позволяет уменьшить риск развития этих костных метастазов. А если они развились, то уменьшает боль и страдания этих женщин. Препарат ФЛУДАРА впервые позволил говорить о том, что у больных раком крови можно достигать полной ремиссии, то есть, периода, когда нет никаких проявлений болезни на протяжении долгих лет. На границе веков наступила эра моноклональных антител, и уже в 2000 году выходит на рынок препарат КЭМПАС – это следующий шаг в развитии моноклональных антител. КЭМПАС – это действительно уникальный препарат. Он впервые позволил говорить о возможности излечения хронического лимфолейкоза. Заболевание, которое раньше считалось не излечимым. КЭМПАС уничтожает раковые клетки не только в крови, но и в костном мозге, и тем самым, ликвидируя опухоль в зародыше, надолго увеличивает продолжительность жизни.

Самое главное наше достижение в том, что большинство наших препаратов выпускается в виде таблетированных лекарственных форм. И это позволяет больному не ложиться в

стационар. Госпитализация – это всегда стресс для человека, а дома, как говорится, и «стены лечат». Кроме того, госпитализация – это риск контакта с больничной инфекцией. Вы знаете, что больные, страдающие злокачественными заболеваниями и получающие химиотерапию, особенно подвержены инфекциям. Помимо этого, важный аспект – это снижение затрат на госпитализацию. Именно поэтому сейчас наше государство взяло курс на развитие поликлинической, амбулаторной помощи. И именно наши препараты, которые больной может получать дома, максимально соответствуют этой идеологии, и программе ДЛО и Национальному проекту «Здоровье».

Следующий шаг – это препарат НЕКСАВАР. Это препарат, который не только препятствует размножению раковых клеток, но и лишает опухоль питания, подавляя развитие сосудов, которые питают опухоль. Препарат также выпускается в таблетированной форме, и он сейчас уже эффективно используется для терапии рака почки. Мы с нетерпением ждем первые результаты исследования успешного применения препарата для лечения рака печени, меланомы и рака легкого. Речь идет о препарате ЗЕВАЛИН. Это следующий шаг в развитии моноклональных антител, когда к моноклональному антителу прикреплен радиоактивный элемент. При этом моноклональное антитело специфически связывается именно с раковыми клетками и происходит местное локальное облучение опухоли. При этом не повреждаются соседние ткани, не повреждается организм в целом от такого излучения, и характер этого излучения такой, что больной буквально в этот же день после инъекции может идти домой, он совершенно безопасен для окружающих, для родных и близких. Мы понимаем, что лечат не стены, лечат даже не просто препараты сами по себе, лечит не самое дорогое оборудование – лечат врачи. Поэтому мы всегда уделяли



Ольга Глазкова
руководитель отдела онкологии

и продолжаем уделять очень большое внимание обучению российских врачей самым современным методам диагностики и лечения онкологических заболеваний. Наша компания принесла в Российскую Федерацию много клинических испытаний, поэтому наши российские пациенты лечатся по самым передовым методикам, лечатся по мировым стандартам. Проводится также достаточно большая поддержка и новых технологий. И мы уверены, что эта социальная ответственность нашего бизнеса помогает развитию врачебного сообщества. Время не стоит на месте, и вы видите, что в каждой из самых многообещающих областей, которые сейчас исследуются в отношении рака, есть разработки компании «Bayer Schering Pharma». Один из ученых, который занимается терапией хронического лимфолейкоза, и которому сейчас глубоко за 60 лет, он уверен, что еще при его жизни будет открыт препарат против рака, и мы рады, что наша компания является частью этого процесса.

Международный День детей больных раком

International Childhood Cancer Day

15 февраля 2007 года в НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН врачи, ученые, политики и общественные деятели обсудили наиболее актуальные проблемы отечественной детской онкологии.

В Международный День детей больных раком, старейший в России НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН открыл свои двери ведущим политикам и общественным деятелям страны. Цель встречи – знакомство с работой Института, беседа с врачами и пациентами, дискуссия о проблемах в детской онкологии с Президентом РАМН, директором РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, академиком РАН и РАМН Михаилом Ивановичем Давыдовым и директором НИИ ДОГ, членом-корреспондентом РАМН, профессором Мамедом Джавадовичем Алиевым.

Международный День детей, больных раком, существует в 38 странах с 2003 года под патронажем Международного общества детских онкологов. Это не день отчаяния, а праздник победы малышей и взрослых, врачей, родственников больных и всех, кто не безразличен к чужому горю, над страшным недугом – злокачественными опухолями детского возраста. По данным медицинской статистики, ежегодно в мире умирают от рака около 100 000 детей, в первую очередь из-за отсутствия доступа к современному лечению. Это 250 детей ежедневно, или 10 детей каждый час...

Сегодня в Российской Федерации смертность от злокачественных новообразований детского и подросткового возраста конкурирует только со смертностью от травм и зачастую выходит на первое место. Показатели заболеваемости детей примерно одинаковы во всех регионах и составляют в среднем 12-15 человек на 100 тыс. детского населения. Но есть одна особенность. В ряде регионов онкопедиатрическая служба и, следовательно, статистика, просто отсутствуют. Число ежегодно регистрируемых детей со злокачественными опухолями увеличилось за последнее десятилетие и достигло 4,45 тысяч. На конец 2006 г. в России на специальном учете состояло 11418 детей с онкологическими заболеваниями.

Рак – это опасное, тяжелое, но излечимое на сегодняшний день заболевание. Если тридцать лет назад в России выживало 5% детей, заболевших раком, то сегодня

– более половины. Представления о фатальности детских онкологических заболеваний связаны с длительной историей борьбы врачей с этими недугами. Прорыв в возможности лечения детских опухолей связан с открытиями в области химии. Синтез и активное применение специальных противоопухолевых лекарственных средств, цитостатиков, привели к большим успехам в онкопедиатрии, ведь большинство детских злокачественных опухолей очень чувствительны к лекарственным воздействиям. В последние два десятилетия благодаря интенсификации лечения – внедрению в широкую клиническую практику высоких доз химиопрепаратов и пересадки гемопоэтических периферических стволовых клеток – в стенах НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, удается излечивать до 80% больных детей.

Институт Детской онкологии и гематологии уникален. Разработаны методики органосохраняющего лечения злокачественных новообразований костей, почек, глаз, щитовидной железы и др. Это не только сохранение органа, но и снижение степени инвалидизации и улучшение качества жизни ребенка. Около 70% маленьких пациентов выживают благодаря современному лечению. А еще 30% – полторы тысячи детей каждый год – могли бы выжить, но умирают из-за нехватки средств, донорской крови и квалифицированной медицинской помощи. Между тем, при ранней диагностике и доступе к современному лечению, шансы ребенка на выживание значительно возрастают.

В 2007 году детские онкологи видят основную цель проведения Международного Дня детей, больных раком, в повышение уровня информированности врачей-педиатров, всего профессионального медицинского сообщества, социально ответственных граждан России об успехах и проблемах детской онкологии и о необходимости ранней диагностики заболевания и доступа к специальному лечению, включая паллиативную помощь. Это даст надежду тысячам детей.

М.И. Давыдов, Президент РАМН, Академик РАН и РАМН, директор РОНЦ им. Блохина РАМН:

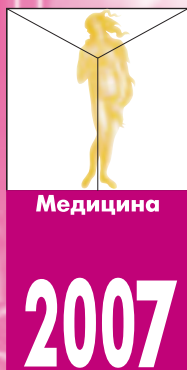
«Создание сети межтерриториальных центров детской онкологии, объединенной под эгидой единого центра, позволит улучшить качество статистики и оказания помощи детям с онкологической патологией, а также решит вопросы разделения финансирования детской онкологии и общей гематологии. Внедрение современных технологий диагностики и лечения детей, больных злокачественными новообразованиями, уже произвело революцию в мировой медицинской практике. На ранних стадиях абсолютно реально достигнуть уровня выживаемости больного ребенка до 80%, а при некоторых формах опухолей – до всех 100%. Вне зависимости от места жительства каждый ребенок, да и не только ребенок – каждый онкологический больной, имеет право на получение одинаково квалифицированной диагностики и лечения. Наша задача – привлечь внимание государства к онкологии».

М.Д. Алиев, член-корреспондент РАМН, директор НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН:

«Нерешенных проблем в области онкологии и детской онкологии несколько. Необходимо выработать обязательные лечебно-диагностические стандарты для всех локализаций злокачественных новообразований и различных уровней лечебно-профилактических учреждений России со строгим контролем за их соблюдением. Разрабатывать стандарты должны головные учреждения, в онкологии – Российский онкологический научный центр, а контроль за их соблюдением осуществляет Фонд ОМС и Фонды добровольного медицинского страхования, т.е. тот, кто вкладывает финансовые средства. Другие проблемы – это отсутствие четкой и достоверной статистики по заболеваемости в стране, а также вопрос разделения федеральных и региональных программ финансирования лечения и социального обеспечения больных детей. Существенное колебание показателей заболеваемости и смертности в различных регионах России, низкий официальный общий показатель заболеваемости связан в основном с недоучетом больных. Как показывает опыт работы, правильность статистики теснейшим образом связана с уровнем организации детской онкологической службы в регионах России.»



3-я МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА



МЕДИЦИНА 2007

6 - 8 июня
МОСКВА
Конгресс-центр ЦМТ

ОРГАНИЗАТОРЫ
ЗАО «МЕДИ Экспо»
ПРИ ПОДДЕРЖКЕ И УЧАСТИИ
Министерства здравоохранения и
социального развития России
Российской Академии Наук
Торговой Промышленной Палаты РФ



Тел.: +7 (495) 938 9211 Факс: +7 (495) 938 2458
E-mail: expo@mediexpo.ru <http://www.mediexpo.ru>



Группа компаний МЕДФОРУМ

Работает на фармацевтическом рынке России с 1997 года

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event менеджмент в сфере медицины, фармации, косметевтики.
- 2. Компания «Медфорум-ЕХРО»:** организация выставок, международных конференций, симпозиумов, научных школ в России и странах СНГ для врачей различных специальностей, провизоров и фармацевтов.



- 3. Туристическое агентство, деловой туризм** – организация программ делового туризма с посещением международных выставок в страны ЕС, Азии, Африки. Проведение акций, конкурсов с производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями.
- 4. Центр корпоративного обучения и консалтинга:** проведение бизнес-тренингов, мастер-классов для сотрудников аптек, косметических центров, фармацевтических компаний в Москве, Санкт-Петербурге, регионах России. Учебные центры в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде.
- 5. Партнерские программы** по проведению аналитических, социологических и маркетинговых исследований фармацевтического, косметологического и медицинского рынков. Партнерские программы по созданию программ лояльности с участием аптечных сетей в регионах России.



- 6. Издательский дом «Медфорум»** выпускает 3 категории журналов:
 - серия **«Эффективная фармакотерапия»** – для врачей узких специальностей – акушеров и гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, урологов, онкологов;
 - журнал **«Вестник семейной медицины»** – издание Всероссийской ассоциации врачей общей практики для врачей первичного звена здравоохранения;
 - ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD по законодательству «ФАРМИНФОРМ».



Курсы усовершенствования врачей в 2007 году

Российская медицинская академия последипломного образования

КАФЕДРА ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Зав. кафедрой В.Г. ПОЛЯКОВ

Адрес: Каширское шоссе, д. 24, НИИ детской онкологии. Тел.: (495) 324-73-53

ОСНОВЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

(преподаватели медицинских вузов, колледжей)

Тематическое усовершенствование

08.01-27.01

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

(детские онкологи, педиатры, детские хирурги, рентгенологи, онкологи)

Общее усовершенствование

12.03-07.04, 17.09-13.10

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

(врачи лечебных специальностей)

Тематическое усовершенствование

03.09-15.09, 12.11-24.11

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

(педиатры, детские хирурги, врачи лечебных специальностей, выпуск до 2000 г.)

Постдипломная переподготовка

12.02-07.06, 03.09-24.12

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

(педиатры, детские хирурги ЛПУ г. Москвы)

Тематическое усовершенствование

29.01-28.04, 01.10-22.12

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

(организаторы здравоохранения)

Тематическое усовершенствование

09.04-21.04

КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

Зав. кафедрой И.В. ПОДДУБНАЯ

Адрес: Каширское шоссе, д. 24, этаж 2, новые корпуса, зона Б-1, РОНЦ РАМН. Тел.: (495) 324-15-00, 324-72-58

ОНКОЛОГИЯ

(онкологи)

Общее усовершенствование

13.03-09.04, 06.11-03.12

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

(зав. отделениями онкологических диспансеров, онкологи, хирурги, оториноларингологи, челюстно-лицевые хирурги больниц и поликлиник)

Тематическое усовершенствование

14.02-28.02

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ И ОРГАНИЗАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

(главные врачи и заместители по лечебной работе онкодиспансеров)

Тематическое усовершенствование

11.04-24.04

ОНКОЛОГИЯ

(онкологи)

Общее усовершенствование

22.05-19.06, 05.09-02.10

КАФЕДРА РАДИОЛОГИИ

Зав. кафедрой академик РАМН, профессор А.С. ПАВЛОВ

Адрес: Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 7. Тел.: (495) 643-89-77. Факс: (495) 945-76-24

РАДИОЛОГИЯ (ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ)

(врачи-радиологи)

Общее усовершенствование

19.03-15.05

РАДИОЛОГИЯ

(врачи лечебных специальностей, выпуск до 2000 г.)

Постдипломная переподготовка

03.09-24.12 Куратор циклов: доцент, к.м.н. Е. Л. Разумова

РАДИОЛОГИЯ (ИЗОТОПНАЯ ДИАГНОСТИКА)

(врачи-радиологи лабораторий радиоизотопной диагностики)

Общее усовершенствование

14.05-09.06

РАДИОЛОГИЯ (СЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО)

(медицинские сестры радиологических отделений и лабораторий радиоизотопной диагностики)

Общее усовершенствование

05.03-02.04; 01.10-27.10

Куратор циклов: Д.И. Левчук

МАММОЛОГИЯ

(врачи лечебных специальностей)

Тематическое усовершенствование

12.03-07.04; 01.10-27.10; 29.10-26.11

Куратор циклов: доцент, к.м.н. Ч.Н. Мустафин

ООО «Медфорум»
Адрес: 127422 г. Москва, ул. Тимирязевская д.1 стр.3, офис 3503, тел.: 234-07-34

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713571722	КПП 771301001	Сч. №	40702810700422001372
Получатель ООО «Медфорум»			
Банк получателя ОАО «УРАЛСИБ» г.Москва		БИК Сч. №	044525787 30101810100000000787

СЧЕТ № ЭФО-07 от 27 Февраля 2007 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии» на 2007 г. (комплект № 2-5)	шт	1	880-00	880-00
Итого:					880-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					880-00

Всего наименований 1, на сумму 880.00
Восемьсот восемьдесят рублей 00 копеек

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

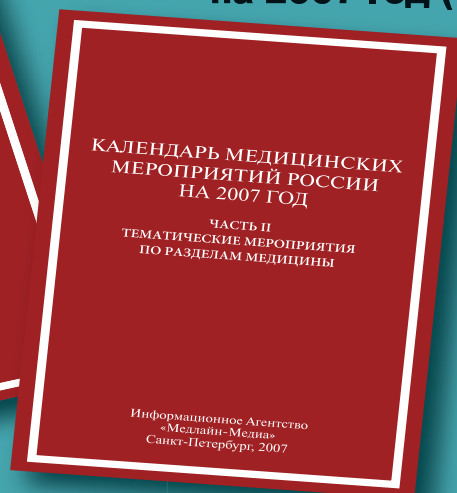
Главный бухгалтер

(Пяташ И.А.)



ПЕРВЫЙ В РОССИИ ЕЖЕГОДНЫЙ СПРАВОЧНИК

КАЛЕНДАРЬ МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ РОССИИ на 2007 год (4-е издание)



В Календаре представлена информация о медицинских выставках, конгрессах, симпозиумах, конференциях России с указанием даты и места проведения, а также координат организаторов — 1-я часть. Тематические мероприятия по разделам медицины — 2 часть.

Для удобства пользователей мероприятия ДВУХ СТОЛИЦ выделены на цветных страницах в конце издания.

Принимаются заявки на приобретение «Календаря-2007»

МЕДЛАЙН
Media

Тел./факс: (812) 702-47-72, 552-76-57,
тел. (812) 947-25-56
E-mail: mmk@medline-m.spb.ru
www.medline-media.spb.ru

Тираж 6000 экз.



Грасальва

Филграстим

Г-КСФ

Гранулоцитарный
Колониестимулирующий
Фактор

Профилактика
и лечение
нейтропении,
индуцированной
химиотерапией



«ТЕВА Фармацевтические Предприятия Лтд.»

Адрес Представительства: 117246, Москва, Научный проезд, д. 8, офис 224

Тел.: (495) 721-17-39, факс: (495) 956-28-03

www.teva.ru

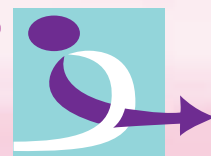
Onco



DR. REDDY'S

ИРНОКАМ[®]

Иринотекан



*Продлевая
жизнь*



L I F E . R E S E A R C H . H O P E