

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

4
2012

*онкология, гематология
и радиология*

Рак молочной железы

Интервью с профессором Н.И. РОЖКОВОЙ
о современных методах диагностики РМЖ

Технология томосинтеза в лучевой диагностике
заболеваний молочной железы

Профилактика нейтропении при химиотерапии РМЖ

Клинические исследования

Использование отечественного аналога
продолженного соматостатина у пациентов с НЭО

Клиническая эффективность

Современные возможности применения сорафениба
при солидных опухолях

Место золедроновой кислоты в сопроводительной
терапии больных с костными метастазами

Для женщин в постменопаузе, больных эстроген-позитивным распространённым раком молочной железы (ЭР + РМЖ), резистентным к эндокринной терапии

Выход есть

АФИНИТОР® в комбинации с ингибитором ароматазы более чем в два раза увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с эндокринной терапией¹

Зверолимус входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год²

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР, ЛСР 002260/10 от 13.06.2012 ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, Зверолимус, Таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг. ПОКАЗАНИЯ, Распространенный и/или метастатический печечно-клеточный рак при неэффективности антиangiогенной терапии. Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы. Гормональнозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе, в комбинации с ингибитором ароматазы, после предшествующей эндокринной терапии. Субэпидемические гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. Ангиомиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Афинитор® следует принимать внутрь один раз в день ежедневно (предпочтительно утром) натощак или после приема небольшого количества пищи. Распространенный и/или метастатический печечно-клеточный рак при неэффективности антиangiогенной терапии, распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормональнозависимый распространенный рак молочной железы (РМЖ), ангиомиолипома (АМЛ) почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом (ТС). Препарат принимает по 10 мг один раз в сутки ежедневно. Субэпидемические гигантоклеточные астроцитомы (СЗГА), ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. Рекомендуемая начальная доза зависит от площади поверхности тела пациента (ППТ). ППТ от 0,5 м² до 1,2 м² рекомендуемая доза — 2,5 мг, ППТ от 1,3 м² до 2,1 м² — 5 мг, ППТ ≥ 2,2 м² — 7,5 мг. Концентрацию зверолимуса в крови следует оценить приблизительно через 2 недели после начала лечения или в случае совместного назначения с ингибиторами изофермента СYP3A4 и ингибиторами Р-гликопротеина (Р-ГП-насоса), так же в случае изменений функции печени. Минимальная терапевтическая концентрация препарата в крови должна находиться в диапазоне 3-15 мг/мл. Необходима коррекция дозы зверолимуса при приеме одновременно с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 и Р-гликопротеина (Р-ГП-насоса), а также мощными индукторами СYP3A4, вследствие возможности развития побочных эффектов (нейнфекционного пневмонита, стоматита, негематологической токсичности). Печеночная недостаточность: При раке почки, НЭО, РМЖ, АМЛ почки, ассоциированной с ТС: рекомендуемая доза составляет 7,5 мг в день у больных с нарушениями функции печени класса А по классификации Чайлд-Пью; 2,5 мг в день — нарушение функции печени класса В по классификации Чайлд-Пью, прием не рекомендован у больных с нарушением функции печени класса С, в случаях когда возможная польза превышает риск, возможен прием зверолимуса в максимальной дозе 2,5 мг в день. При СЗГА: пациенты в возрасте < 18 лет не рекомендовано, пациенты в возрасте ≥ 18 лет: нарушение функции печени класса А: рекомендуемая доза 75% от дозы рассчитанной по площади поверхности тела. При нарушении функции печени класса В: рекомендуемая доза 25% от дозы рассчитанной по площади поверхности тела. У больных с СЗГА с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к зверолимусу, другим производным диамидина или любому из вспомогательных компонентов препарата. Выраженные нарушения функции печени у пациентов старше 18 лет с субэпидемическими гигантоклеточными астроцитомами (класс С по классификации Чайлд-Пью) и нарушениями функции печени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью) у пациентов до 18 лет с субэпидемическими гигантоклеточными астроцитомами. Беременность и период кормления грудью. Возраст до 3-х лет (субэпидемические гигантоклеточные астроцитомы) до 18 лет (по остальным показаниям). Непереносимость лактозы, тяжелая лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Следует избегать одновременного применения зверолимуса с мощными индукторами изофермента СYP3A4 или индукторами Р-гликопротеина (Р-ГП-насоса). ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. При применении Афинитора отмечались случаи развития нейнфекционного пневмонита (включая интерстициальную болезнь легких) иногда тяжелого течения, редко со смертельным исходом. Нейнфекционный пневмонит следует заподозрить при развитии неспецифических проявлений (лихорадка, плевропальный выпот, кашель или одышка) и при исключении с помощью соответствующих диагностических исследований инфекционной, опухолевой и других причин таких проявлений. Развитие пневмонита может потребовать назначения глюкокортикостероидов и изменения дозы Афинитора. Так как Афинитор обладает иммуносупрессивной активностью на фоне приема возможно возникновение местных или системных бактериальных, грибковых, вирусных инфекций (в т.ч. пневмонии, аспергиллеза или кандидоза, реактивации гепатита В) в некоторых случаях тяжелого течения, иногда со смертельным исходом. Пациентом с инфекциями перед назначением препарата Афинитор® следует провести надлежащее лечение. Следует проявлять настороженность к возникновению симптомов инфекции на фоне приема Афинитора. При установлении диагноза глубокого микоза необходимо прервать лечение Афинитором и назначить соответствующее лечение. Возможно развитие реакций гиперчувствительности к зверолимусу. При появлении воспаления и изъязвления слизистой оболочки ротовой полости, стоматита следует назначить местное лечение и не использовать средства гигиены, содержащие алкоголь или перекись, также может потребоваться изменение дозы Афинитора, прерывание лечения или отмена терапии. Отмечались случаи развития почечной недостаточности (некоторые с фатальным исходом) на фоне лечения Афинитором. До начала и в процессе терапии необходим периодический контроль показателей функции почек, уровня глюкозы, количества клеток крови. Следует избегать использования живых вакцин. Женщин детородного возраста необходимо применять высокоэффективные методы контрацепции во время и в течение 8 недель после окончания лечения. Препарат оказывает влияние на мужскую фертильность. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Не применять с сильными ингибиторами изофермента СYP3A4 или ингибиторами Р-ГП (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, телитромидином). С осторожностью назначать одновременно с ингибиторами изофермента СYP3A4 и/или Р-ГП средней активности (в т.ч. эритромицином, верапамилом, дилтиаземом, флуконазолом, циклоспорином, ампренавиром, фосампренавиром, элтриптамом), при одновременном применении с данными препаратами требуется снижение дозы Афинитора. Не назначать одновременно с сильными индукторами изофермента СYP3A4 или Р-ГП (в т.ч. рифампицином, инфубутином), карбазепином, фенобарбиталом, феноксином, фенафином, фенафином, дексаметазоном, преднизолоном, преднизолоном, со зверолимом. Избегать одновременного приема препарата с грейпфрутовым соком, грейпфрутом и любой пищей, влияющей на изофермент СYP3A4 или Р-ГП. Следует соблюдать осторожность при совместном применении Афинитора и субстратов СYP3A4 для перорального применения с узким терапевтическим индексом. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. При раке почки, НЭО, РМЖ: Очень часто (≥ 10%): инфекции, снижение аппетита, изменение вкусовых ощущений, головная боль, кашель, пневмонит, носовые кровотечения, одышка, стоматит, диарея, тошнота, рвота, сыпь, сухость кожи, зуд, поражение ногтей, повышенная утомляемость, астения, воспаление слизистой оболочки, периферические отеки, повышение температуры тела, снижение веса. Часто (≥ 1 до <10%): сахарный диабет, декомпенсация сахарного диабета, дегидратация, бессонница, повышение АД, геморрагия, легочная эмболия, кровохарканье, сухость во рту, диспепсия, дисграфия, боли во рту, боли в животе, угревая сыпь, ладонно-подошвенный синдром, зрительная артралгия, протеинурия, почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание в дневное время суток, боль в груди. Нечасто (<1%): истинная эритроцитарная аплазия, впервые выявленный сахарный диабет, утрата вкусовой чувствительности, застойная сердечная недостаточность, тромбоз глубоких вен, острый респираторный дистресс-синдром, медленное заживление ран. Отмечены случаи реактивации вирусного гепатита В и амениории (в том числе вторичной). При АМЛ почки, ассоциированной с ТС: Очень часто (≥ 10%): анемия, лейкопения, гиперхолестеринемия, стоматит, тошнота, угревая сыпь, слабость, повышение уровня ЛДГ. Часто (1 до <10%): инфекции мочевыводящих путей, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, тромбоцитопения, реакции гиперчувствительности, гипофосфатемия, гиперлипидемия, снижение аппетита, дефицит железа, головная боль, нарушение (исчезновение) вкусовой чувствительности, кашель, носовые кровотечения, пневмонит, диарея, рвота, боль в животе, метеоризм, акнеформный дерматит, сухость кожи, образование папул, острая почечная недостаточность, амениория, нерегулярность менструального цикла, метроррагия, вагинальные кровотечения, задержка менструальных выделений. При СЗГА: Очень часто (≥ 10%): синусит, воспаление поджелудочной клетчатки, гастроэнтерит, фарингит, наружный отит, инфекции кожных покровов, опоясывающий лишай, фурункулы, желудочные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, насморк/ринит, конъюнктивит, гипертриглицеридемия, стоматит, диарея, акнеформный дерматит, угревая сыпь. Часто (≥ 1 до <10%): инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, отит среднего уха, вирусный гастроэнтерит, нейтропения, анемия, гиперхолестеринемия, артрит, бессонница, судороги, кашель, носовые кровотечения, пневмонит, боль в ротовой полости, сыпь, амениория, нерегулярный менструальный цикл, слабость, раздражительность, повышение температуры тела, нарушение походки, повышение концентрации холестерина в крови, повышение концентрации ЛПНП в крови, снижение уровня нейтрофилов в крови, повышение уровня ТТГ в крови, абсцесс конъюнктивы, вирусный бронхит, воспаление глотки, гастрит, рвота, бесконтрольность, протеинурия, снижение уровня иммуноглобулина G. В клинических исследованиях отмечались изменения гематологических показателей и показателей биохимического анализа крови, **ФОРМЫ ВЫПУСКА**, Таблетки по 2,5 мг, по 3 блистера по 2,5 мг, по 10 таблеток в блистере. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Таблетки по 5 мг и 10 мг, по 10 таблеток в блистере. По 3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. ПРИМЕЧАНИЕ ДЛЯ ВРАЧА. Перед назначением препарата, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению. «НОВАРТИС ФАРМА АГ», ПРОИЗВЕДЕНО «НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ» - ШВЕЙЦАРИЯ

ЛИТЕРАТУРА:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Афинитор® ЛСР 002260/10 от 13.06.12. 2. Распоряжение Правительства РФ № 2199р от 7 декабря 2011 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год.» <http://www.minzdravsc.ru/docs/government/72>



ООО «Новартис Фарма», 115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2
Тел. +7 (495) 967 1270, факс +7 (495) 967 1268
www.novartis.ru

АФИНИТОР®
(зверолимус) Таблетки

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

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

Научный редактор номера
Н.И. РОЖКОВА

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
М.Е. АБРАМОВ, Б.Я. АЛЕКСЕЕВ,
Е.В. АРТАМОНОВА, А.С. БАРЧУК,
Н.С. БЕСОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
И.В. ВЫСОЦКАЯ, А.М. ГАРИН,
В.А. ГОРБУНОВА, А.К. ГОЛЕНКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, Н.И. РОЖКОВА,
В.Б. МАТВЕЕВ, Г.Л. МЕНТКЕВИЧ,
И.В. ПОДДУБНАЯ, В.В. ПТУШКИН,
В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Н. ТУРКИНА,
С.А. ТЮЛЯНДИН

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

выпускающий редактор
Л. САМОЙЛОВА

набор
Е. ВИНОГРАДОВА

дизайнер
Н. НИКАШИН

фотосъемка
И. ЛУКЪЯНЕНКО

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

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

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

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

Содержание

Медицинские новости 2

Рак молочной железы

- Н.И. РОЖКОВА
«Современная диагностика позволяет выбрать наиболее
эффективные и щадящие подходы к лечению РМЖ» 4
- В.А. СОЛОДКИЙ, Н.И. РОЖКОВА, М.Л. МАЗО
Новейшие технологии в диагностике заболеваний молочной железы 8
- В.В. ПТУШКИН
Профилактика нейтропении при химиотерапии РМЖ 12

Клиническая эффективность

- М.Е. АБРАМОВ, Е.И. ЧИЧИКОВ
Современные возможности применения сорафениба
при солидных опухолях 18
- И.Э. КУЛИЕВА, Н.С. БЕСОВА
Опыт применения золедриновой кислоты (препарат Резорба)
для лечения больных с костными метастазами 24

Клинические исследования

- Г.С. ЕМЕЛЬЯНОВА, А.А. МАРКОВИЧ, А.Е. КУЗЬМИНОВ,
Н.Ф. ОРЕЛ, В.А. ГОРБУНОВА
Применение отечественного аналога пролонгированного
соматостатина Октреотид-депо™ в дозах 20–40 мг у больных НЭО.
Опыт отделения химиотерапии РОНЦ 32
- В.А. ГОРБУНОВА, Н.Н. МАЗУРЕНКО, И.М. ГАГАРИН,
А.А. КОЛОМЕЙЦЕВА, В.В. МОЧАЛЬНИКОВА
Мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)
как показатель эффективности ингибиторов тирозинкиназ
у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) 36
- О.Г. ГРИГОРУК, В.Н. БОГАТЫРЕВ, А.Ф. ЛАЗАРЕВ
Цитологическая и иммуноцитохимическая диагностика
злокачественных опухолей яичника 42

Список литературы 50



Медицинский форум

В Москве прошел II Евразийский конгресс по раку молочной железы

В конце сентября 2012 г. в Москве в Центральном доме ученых РАН на Пречистенке прошел II Евразийский конгресс по раку молочной железы. В этом престижном форуме Евразийского общества по заболеваниям молочной железы (EURAMA) приняли участие представители 25 стран с разных континентов. Благодаря поддержке Фонда Умберто Веронезе ведущие специалисты получили возможность поделиться опытом диагностики и лечения самого распространенного онкологического заболевания среди женщин – рака молочной железы.

Рак молочной железы (РМЖ) – одна из самых серьезных проблем общественного здоровья в мире. По признанию экспертов, кривая заболеваемости неуклонно растет, и к 2020 г. уже будет диагностироваться 2 млн случаев РМЖ ежегодно. Цель конгресса EURAMA – пропаганда и распространение новейших знаний о методах диагностики и лечения РМЖ. Поприветствовать участников и организаторов конгресса приехал посол Италии в Москве Антонио ДЗАНАРДИ ЛАНДИ. В своей речи он подчеркнул, что конгресс проводится в Год Италии в России, когда правительство Российской Федерации запускает программу популяризации итальянской культуры, науки и искусства. В этой связи достижения итальянских ученых-онкологов, широко представленные на конгрессе EURAMA, можно рассматривать как продолжение традиций итальянской культуры. Участники и организаторы конгресса получили приветствия и заверения в поддержке и от Московского правительства.

Официальный представитель ВОЗ в России доктор Луиджи МИГЛИОРИНИ выразил свое восхищение усилиями команды профессора У. Веронезе по пропаганде методов борьбы с РМЖ. Он отметил, что такие инициативы, как конгресс EURAMA, безусловно, должны пользоваться поддержкой государственных и общественных структур, медицинского сообщества, а также широко освещаться средствами массовой информации.

Обмен опытом: Российско-американский форум в Калининграде

В Калининграде прошел медицинский форум с международным участием «Проблемы онкологии. Взгляд двух континентов». Организаторами мероприятия выступили Министерство здравоохранения Калининградской области, Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, ФГУ «Институт онкологии им. Н.П. Петрова», Калининградская областная Врачебная палата, «Мэйо клиник» (Рочестер, США). Технический организатор и координатор форума – Группа компаний «Медфорум».

Актуальные проблемы онкологии обсуждали в течение двух дней ведущие специалисты-онкологи из Москвы, Санкт-Петербурга, а также из клиники «Мэйо» штата



Рабочая часть конгресса открылась выступлением президента Противоракового общества России, директора НИИ канцерогенеза РОНЦ имени Н.Н. Блохина, члена-корреспондента РАМН, профессора Давида ЗАРИДЗЕ, который привел новейшие данные об эпидемиологии и этиологии РМЖ. О перспективах реализации принципов персонифицированной медицины в профилактике и лечении РМЖ рассказал ведущий патоморфолог мира профессор Джузеппе ВИАЛЕ.

В течение двух дней участники конгресса обсуждали такие темы, как хирургия РМЖ, ускоренная и интраоперационная лучевая терапия, новое в патоморфологии РМЖ, достижения в развитии адъювантной системной терапии РМЖ, управление генетическими рисками, ультразвуковые методы, маммография и МРТ в ранней диагностике РМЖ, онкопластическая хирургия молочной железы, новые подходы к комплексному лечению РМЖ и др.

Организаторы конгресса: Министерство здравоохранения Италии, Министерство здравоохранения России, Евразийское общество по борьбе с заболеваниями молочной железы (EURAMA), РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Министерство иностранных дел Италии, посольство Италии, Фонд европейского института онкологии, Фонд Умберто Веронезе. Техническим координатором конгресса выступила Группа компаний «Медфорум».

Миннесота (США). Они обменялись опытом диагностики и лечения онкологических заболеваний, разбирали сложные клинические случаи из врачебной практики. Среди поднятых тем – современные возможности диагностики и терапии колоректального рака, рака молочной железы, диагностика, профилактика и лечение болезней кожи, вопросы паллиативного ухода. Американские доктора посетили отделения химиотерапии, радиологии, торакальной хирургии Калининградской областной клинической больницы. На встрече с главным врачом ОКБ К.И. Поляковым обсуждались возможности дальнейшего сотрудничества и профессиональных контактов с американскими коллегами, в частности, в таких направлениях, как обмен информацией, обмен специалистами, взаимные консультации по диагностике и лечению наиболее сложных онкологических больных, совместная организация и участие в проведении научно-практических конференций.



Новости компаний

Российское кардиологическое общество и «АстраЗенека» подписали меморандум о сотрудничестве

1 ноября 2012 г. Российское кардиологическое общество (РКО) и международная биофармацевтическая компания «АстраЗенека» подписали меморандум о сотрудничестве. Основные цели этого соглашения – объединить усилия в целях развития российской кардиологии и смежных дисциплин и оптимизировать обмен опытом в области профилактики, своевременной диагностики и эффективного лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Стороны выразили надежду, что совместная деятельность РКО и компании «АстраЗенека», которая имеет почти 40-летний опыт работы в сфере кардиологии, будет способствовать снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди населения Российской Федерации и повышению качества медицинского обслуживания кардиологических больных.

«Подписывая меморандум о сотрудничестве, мы преследуем общую цель – снижение сердечно-сосудистой смертности, улучшение состояния здоровья и качества жизни российских пациентов, – комментирует президент РКО, академик РАН, д.м.н., профессор Е.В. ШЛЯХТО. – Взаимодействие с международными экспертами такого уровня, как «АстраЗенека», способствует интеграции наших специалистов в мировое научное

сообщество. Мы надеемся, что благодаря нашему сотрудничеству российские врачи будут «на пике» инноваций в области кардиологии, что будет способствовать улучшению качества кардиологической помощи в России».

В рамках сотрудничества между РКО и «АстраЗенека» планируется реализация широкого спектра инициатив, направленных на поддержку развития профессиональных знаний врачей, в том числе в сфере непрерывного постдипломного образования медицинских работников. Эти инициативы включают поддержку научных и образовательных проектов, а также проведение научных исследований, отражающих реальную клиническую практику.

«Для нас очень ценно партнерство с медицинским сообществом, направленное на благо российских пациентов, – говорит президент «АстраЗенека Россия» Ненад ПАВЛЕТИЧ. – Наша приоритетная цель во взаимодействии с российскими врачами-кардиологами – донести новые знания об инновационных разработках, которые позволят вывести лечение тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний на новый уровень. В этом году мы выступили генеральным партнером Российского национального конгресса и, безусловно, мы будем продолжать поддержку научных и образовательных проектов Российского кардиологического общества».

Еще одним ключевым направлением деятельности «АстраЗенека» и РКО станет поддержка профилактических мероприятий и содействие распространению здорового образа жизни.

«АстраЗенека» запускает новое онкологическое международное исследование FALCON

«АстраЗенека» объявила о запуске исследования FALCON – глобального клинического исследования, в котором будут участвовать 450 женщин в постменопаузальном периоде с гормон-рецептор-позитивным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, ранее не получавших эндокринной терапии. Исследование направлено на оценку эффективности и переносимости фулвестранта в дозировке 500 мг в сравнении с анастрозолом в дозировке 1 мг для данной популяции пациентов.

Исследование FALCON проводится в целях сравнения эффективности фулвестранта и анастрозола при лечении пациентов, не получавших ранее эндокринной терапии, с местнораспространенным или метастатическим гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы в постменопаузальном периоде.

Фулвестрант в дозировке 500 мг в настоящее время назначается при лечении женщин в постменопаузальном периоде с эстроген-рецептор-позитивным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы в случаях рецидива заболевания на фоне или после ранее проводившейся адъювантной антиэстрогенной терапии, или прогрессирования заболевания на фоне проведения антиэстрогенной терапии.

FALCON – это многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование, в ходе которого пациенты будут случайным образом разделены в соотношении 1:1 для получения одной группой фулвестранта (500 мг/сут в виде внутримышечной инъекции) в дни 0,14 (± 3), 28 (± 3) и далее через каждые 28 дней плюс плацебо для обеспечения соответствия режиму применения анастрозола, другой группой – анастрозола (1 мг/сут внутрь) плюс плацебо для обеспечения соответствия режиму применения фулвестранта.

Исследование FALCON пока находится на этапе запуска в различных странах мира и набора пациентов, который уже ведется. Дополнительную информацию о клиническом исследовании FALCON можно получить по адресу www.clinicaltrials.gov. В России более 10 ведущих клиник страны участвуют в исследовании FALCON.

«Невзирая на достигнутый прогресс в области диагностики и лечения, рак молочной железы остается ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний среди женщин, как в России, так и во всем мире, – комментирует заведующий 1-м хирургическим (маммологическим) отделением СПб ГУЗ ГКОД, д.м.н. Алексей Георгиевич МАНИХАС. – Результаты исследования FALCON могут потенциально повлиять на клиническую практику эндокринной терапии у женщин с гормон-рецептор-позитивным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы. Мы надеемся, что у наших российских пациенток появятся новые возможности в увеличении выживаемости».



Профессор Н.И. РОЖКОВА: «Современная диагностика позволяет выбрать наиболее эффективные и щадящие подходы к лечению РМЖ»



Рак молочной железы – одно из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний у женщин. В мире ведется постоянный поиск новых технологий и способов лечения заболеваний молочной железы, и российское медицинское сообщество принимает деятельное участие в этой работе. О наиболее актуальных направлениях поиска с нашим корреспондентом беседует заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ и СР РФ, руководитель Федерального маммологического центра МЗ и СР РФ, заслуженный деятель науки РФ, президент Российской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов, академик РАМТН, д.м.н., профессор Надежда Ивановна РОЖКОВА.



Актуальное интервью

– В сентябре в Москве прошел II Конгресс Евразийского общества по борьбе с заболеваниями молочной железы (EURAMA), на котором всесторонне обсуждались современные методы диагностики и лечения рака молочной железы. О каких наиболее интересных разработках сотрудников Федерального маммологического центра говорилось на этом мероприятии?

– Наш доклад на II Конгрессе EURAMA был посвящен новейшим разработкам, представленным в мире единичными исследованиями. Наши разработки относятся к области технологий послойного изучения молочной железы: это недавно созданный метод дигитального томосинтеза (рентгенологическая методика) и метод ОФЭКТ/КТ, который подразумевает совмещение рентгеновского компьютерного изображения и картины накопления изотопов в патологическом очаге. ОФЭКТ/КТ – уникальный метод, на конгрессе нами было сделано первое сообщение о результатах его применения. Наш опыт пока невелик, однако уже сейчас можно сказать, что данная технология диагностики представляет интерес как с научной, так и с практической точки зрения.

– Чем новые методики отличаются от уже существующих и каковы их преимущества?

– Некоторые преимущества очевидны уже сейчас. Маммография – «золотой стандарт» в диагностике непальпируемого рака молочной железы (РМЖ), однако получаемое при маммографии изображение является плоским, все отображенные структуры на нем «накладываются» одна на другую (имеет место так называемая суперпозиция тканей). Объемную картину могут дать только послойные методики. Лишь таким способом удастся точно определить местонахождение и характеристики опухолей малых размеров, которые являются непрощупываемыми. Послойные методики позволяют получить изображение именно того слоя, в котором опухоль лучше всего видна, без наложения прочих структур. Дигитальный (цифровой) томосинтез позволяет получить изображение 10–15 слоев, как при обычной томографии, и затем реконструировать объемное изображение очага поражения и окружающих тканей.

Сущность ОФЭКТ/КТ заключается в сочетании двух методов: послойное изображение дает информацию о структурах измененной молочной железы и местоположении опухоли, а изотопное исследование, выявляющее очаги повышенного накопления вводимого внутривенно препарата радиоактивного изотопа, позволяет увидеть, насколько активен очаг поражения, поскольку радиоактивный изотоп накапливается только в злокачественных новообразованиях и степень его накопления тем выше, чем выше темпы роста опухоли. Таким образом, мы можем одновременно получить информацию о локализации и функциональном состоянии опухоли.

С точностью, достигающей практически 100%, работает методика вакуумно-аспирационной биопсии, позволяющая получить количество материала, достаточное для проведения не только цитологического и гистологического, но и иммуногистохимического исследования.

– Какие еще современные диагностические подходы используются в Маммологическом центре?

– Для повышения качества диагностики РМЖ в нашем центре используется не только рентгенография, но и ультразвуковые методы исследования (УЗИ), включая такие технологии, как метод радиальной сонографии, позволяющей, благодаря особому (продольному) расположению датчиков, отследить наличие разного рода новообразований, например, папиллом, в протоках молочной железы. Очень интересна методика соноэластографии, которая позволяет оценить эластичность структур тканей молочной железы по качественным и количественным критериям, что дает возможность дифференцировать доброкачественную природу новообразования от злокачественной.

Если говорить о самых современных рентгенологических методах диагностики, то упоминания заслуживают интервенционные технологии, например, разновидности пункционных биопсий. Сегодня в нашем центре применяется не только тонкоигльная пункционная биопсия, но и биопсия при помощи системы «пистолет-игла», которая позволяет с высокой точностью (до 1 мм) попадать в нужный участок молочной железы. Кроме того, в отличие от обычной пункции, данная методика дает возможность получить клеточный материал для цитологического исследования и тканевой материал для гистологического исследования, что еще больше повышает точность дооперационной диагностики. С еще большей точностью, достигающей практически 100%, работает методика вакуумно-аспирационной биопсии, позволяющая получить количество материала, достаточное для проведения не только цитологического и гистологического, но и иммуногистохимического исследования. Иммуногистохимическое исследование дает возможность выделить тканевые факторы прогноза, рецепторы гормонов и т.д., определить факторы пролиферации и апоптоза, оценить склонность опухоли



Актуальное интервью

к росту – доброкачественному или злокачественному, что очень важно при выборе последующей тактики лечения. Такая индивидуальная диагностика до начала лечения позволяет выбрать наиболее эффективные и щадящие для пациента подходы, увеличивая качество жизни и ее продолжительность.

Ярким примером может послужить применение современных безоперационных технологий у пациенток с кистами молочных желез. К сожалению, до сих пор во многих клиниках таких больных в обязательном порядке оперируют, что не оправдано. Кисты молочной железы очень хорошо различимы при ультразвуковом исследовании, можно увидеть не только наружные их стенки, но и внутренние, определить, есть ли пристеночные разрастания. При помощи ультразвуковых методов можно даже прицельно пунктировать пристеночное разрастание малых размеров и установить его природу. При отсутствии пристеночных разрастаний целесообразно, например, введение озона в кисту. Этот амбулаторный безоперационный метод лечения очень эффективен, он дает возможность усилить облитерацию («склеивание») стенок кисты, в результате чего она не рецидивирует. Кроме того, препарат оказывает противовоспалительное действие, благодаря которому порой не требуется терапия антибиотиками.

– Успех лечения рака во многом определяется возможностями ранней диагностики заболевания. Насколько рано можно сейчас диагностировать РМЖ и какие методы наиболее современны?

– Сложность обнаружения непальпируемого рака заключается в том, что на самых ранних стадиях очаг заболевания может проявляться по-разному – далеко не всегда он выглядит как четко выраженный узел, иногда он представляет собой ло-

кальную тяжистую перестройку структуры тканей молочной железы, в других случаях это скопление микрокальцинатов размером 50–400 мкм, которые трудно заметить. По этой причине единственным абсолютно надежным методом выявления рака на самых ранних стадиях остается рентгенологическое исследование, посредством которого сегодня РМЖ может быть диагностирован еще на стадии предрака. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование пока не позволяют распознать эти самые малые проявления болезни. Сложность диагностики РМЖ на стадии предрака заключается еще и в трудности его дифференцирования от доброкачественных заболеваний. Один из вариантов доброкачественной мастопатии зачастую выглядит точно таким же образом – в виде скопления микрокальцинатов. Для дифференцирования используются технологии интервенционной радиологии – обнаружение очага, пункция и анализ полученных образцов.

Помимо обнаружения РМЖ на стадии предрака и на самых ранних стадиях рака, методом пункционной биопсии возможно отследить пролиферативную активность новообразования. В частности, такое распространенное заболевание, как фиброаденома молочной железы, может быть разного гистологического строения, и прогноз для этих вариантов существенно различается: от полностью доброкачественных вариантов, которые, как правило, не озлокачествляются, до более опасных, имеющих признаки повышенной склонности к пролиферации и росту. Дифференцирование этих случаев наиболее важно для молодых женщин, не рожавших и не кормивших грудью, так как для них хирургическое вмешательство на молочной железе особенно нежелательно, поскольку может привести к осложнениям при лактации. Сегодня для того, чтобы избежать этих последствий, применяется методика вакуумно-аспирационной биопсии, позволяющая удалять фиброаденому молочной железы щадящим методом, то есть без разрезов, не травмируя окружающие ткани. Однако следует отметить важность раннего обращения пациенток к врачу, на начальной стадии заболевания, пока размеры фиброаденомы не превышают 2 см.

Примером новых хирургических технологий служит методика внутритканевой маркировки, применяемая при операциях по удалению непальпируемых очагов новообразований молочной железы, которые очень трудны для обнаружения при операции. Метод внутритканевой маркировки, заключающийся во введении мандрена со специальным крючком, делает помеченные таким образом очаги легко обнаруживаемыми, что значительно повышает точность работы хирурга и патоморфолога. К сожалению, эта методика тоже пока применяется недостаточно широко – не все хирурги и рентгенологи знают о ее

Сущность ОФЭКТ/КТ заключается в сочетании двух методов: послойное изображение дает информацию о структурах измененной молочной железы и местоположении опухоли, а изотопное исследование, выявляющее очаги повышенного накопления вводимого внутривенно препарата радиоактивного изотопа, позволяет увидеть, насколько активен очаг поражения.



Актуальное интервью

существовании, не везде есть специальное оборудование и инструменты.

Своевременному выявлению РМЖ, особенно у молодых женщин, служат и электрофизиологические методы диагностики, позволяющие обнаружить предвестники РМЖ и самые ранние его проявления. Это электроимпедансная томография и радиотермометрия, которые успешно применяются уже в течение ряда лет. Особенность этих методов в том, что они не сопровождаются дозой нагрузки, то есть абсолютно безвредны. К сожалению, сегодня эти методы доступны пока не во всех клиниках, но, думаю, в будущем их применение станет повсеместным.

– Если говорить о ранней диагностике заболевания молочной железы, особенно РМЖ, то нельзя обойти вопрос о программах скрининга, которые успешно работают на Западе. Проводится ли скрининг РМЖ в России?

– В России тоже начали работать программы скрининга, и, несмотря на то что осуществлены лишь первые опыты по запуску этих программ, они уже доказали свою эффективность. Их необходимость определяется высокой заболеваемостью РМЖ. Так, в США РМЖ рискует заболеть каждая 80-я женщина, в России – каждая 18-я. Одними из основных причин более высокой заболеваемости РМЖ являются невыполнение репродуктивных функций, ожирение, хронические стрессовые ситуации, которые приводят к гормональным сбоям в организме, провоцирующим развитие рака.

В России программа скрининга предусматривает применение разных диагностических методик в зависимости от возраста – для женщин от 20 до 40 лет и для женщин старше 40 лет. При отсутствии каких-либо жалоб молодым пациенткам достаточно проходить осмотр 1 раз в 2 года, пациенткам старше 40 лет – маммографию. В случае возникновения каких-либо беспокоящих симптомов необходимо как можно быстрее пройти маммографическое и ультразвуковое исследования – маммография выявляет непальпируемые образования и микрокальцинаты, являющиеся нередко единственным первым признаком РМЖ, а с помощью ультразвука можно установить структуру узла и дифференцировать, например, фиброаденому от кисты, которые на рентгеновских снимках выглядят одинаково. Эти два метода эффективно дополняют друг друга, и именно этот комплекс я бы назвала «золотым стандартом» диагностики заболеваний молочной железы, который порой уступают МРТ, позитронно-эмиссионная томография.

В случае присутствия наследственных факторов риска развития РМЖ (наличие заболевания у близких родственников) пациенткам рекомендуется пройти ДНК-исследование на предмет обнаружения мутаций BRCA-1 и BRCA-2. Если эти мутации отсут-

Сегодня применяется методика вакуумно-аспирационной биопсии, позволяющая удалять фиброаденому молочной железы щадящим методом, то есть без разрезов, не травмируя окружающие ткани. Однако следует отметить важность раннего обращения пациенток к врачу, на начальной стадии заболевания, пока размеры фиброаденомы не превышают 2 см.

ствуют, вероятность развития РМЖ составляет приблизительно 5%, при наличии мутаций – около 80%. Есть возможность помочь и пациенткам с мутациями BRCA-1 или BRCA-2. Специалистами Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и НИИ молекулярной медицины разработан препарат Промисан, профилактический прием которого позволяет предотвратить или отсрочить заболевание. Это негормональный продукт растительного происхождения, характеризующийся хорошей переносимостью и высоким уровнем безопасности. В состав препарата входят высокоочищенные вещества растительного происхождения: индол-3-карбинол (источник – капуста брокколи, цветная капуста) и эпигаллокатехин-3-галлат (источник – продукты пчеловодства). Обо всех необходимых обследованиях и о существующих программах профилактики необходимо рассказывать пациенткам в центрах здоровья, они создаются согласно приказам Минздрава России. В повышении квалификации врачей очень велика роль школ по клинической маммологии, где участвуют врачи разных специальностей, так или иначе связанные с вопросами диагностики и лечения болезней молочной железы, – онкологи, гинекологи, эндокринологи, рентгенологи, специалисты по ультразвуковой диагностике, хирурги. Систему этих школ необходимо развивать.

Уже сегодня, несмотря на нехватку оборудования и специально обученного персонала, даже первый опыт применения в России программы скрининга показал, что летальность больных РМЖ в течение первого года с момента установления диагноза значительно снизилась (в 2001 г. она составляла 11,8%, в 2011 г. – 8,7%). На 6% снизилось количество выявляемых случаев запущенного РМЖ, выявляемость РМЖ на I–II стадиях повысилась на 8%, в 28% случаев заболевание выявляется при профилактическом обследовании, что тоже является хорошим показателем участия населения в программе скрининга. 🍌

Беседовала М. Чиркова



Новейшие технологии в диагностике заболеваний молочной железы

Чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.А. СОЛОДКИЙ,
акад. РАМТН, д.м.н., проф. Н.И. РОЖКОВА, к.м.н. М.Л. МАЗО

Сложность интерпретации изображения молочной железы заключается в суперпозиции тканевых структур, находящихся в разных плоскостях.

Томосинтез позволяет избежать этого недостатка за счет реконструкции серии томограмм.

Для изучения широкого диапазона возможностей томосинтеза обследовано 160 женщин с различными заболеваниями молочных желез, в том числе непальпируемыми, на основе сравнительного анализа с бесконтрастной маммографией, дуктографией, УЗИ.

Применение томосинтеза в комплексе лучевого обследования на 4% повысило информативность в выявлении узловых образований, на 3% улучшило дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся скоплением кальцинатов.

Дальнейшее усовершенствование шло по направлению улучшения качества изображения, повышения чувствительности приемников излучения.

С переходом на цифровую маммографию врач получил возможность самостоятельно на мониторе получать и корректировать необходимые характеристики изображения. Появились такие опции, как увеличение, инверсия и др., что существенно повысило диагностическую ценность метода и подняло на качественно новый уровень организацию деятельности маммологических кабинетов [3, 5]. Тем не менее остаются сложности в интерпретации изображения объемного объекта за счет суперпозиции тканевых структур, находящихся в разных плоскостях [4, 6], что приводит к необходимости дополнительных укладок и прицельной рентгенографии. Этого недостатка можно избежать, используя специальную опцию томосинтеза, позволяющую выполнить серию снимков при сохранении компрессии молочной железы с по-

Сложности рентгенологической диагностики заболеваний молочной железы связаны с особенностями интерпретации структурных элементов тканей, близких по плотности [1]. В целях повышения информативности рентгеновского изображения разработаны специальные маммографические аппараты, снабженные рентгеновскими трубками с молибденовым анодом, генерирующим мягкое

характеристическое излучение, адекватное для такого мягкотканого органа, как молочная железа.

Первым отечественным специализированным рентгеновским аппаратом в 80-х годах прошлого века стал микрофокусный маммограф «Электроника» [2]. Однако недостаточное разрешение не позволяло получить качественное изображение, что требовало усовершенствования аппаратуры.



следующим преобразованием их в серию томограмм. В настоящее время в мире насчитывается около 200 маммографов, снабженных опцией томосинтеза.

Цель исследования – определить диагностические возможности томосинтеза молочной железы, показания к применению.

Материал и методы

С целью оценки информативности томосинтеза было проведено обследование 160 женщин: из них 118 (74%) пациенток – с различными заболеваниями молочной железы и 42 (26%) женщины без жалоб, у которых было проведено скрининговое исследование. Обследуемые были в разных возрастных категориях (от 35 до 73 лет), что позволяло изучить особенности получения изображений на срезах структурных элементов разной плотности, характерных как для женщин репродуктивного, так и менопаузального периода.

Для изучения более широкого диапазона возможностей томосинтеза проводили бесконтрастную и контрастную маммографию.

В комплекс обследования входили физикальные методы исследования, неинвазивные, инвазивные рентгенологические и ультразвуковые методики исследования, при необходимости цитологическое и гистологическое исследования. Наибольшее значение для уточненной диагностики имело рентгенологическое исследование. Маммография выполнялась в двух проекциях – кранио-каудальной и косой. Изображения оценивались на врачебной рабочей станции с разрешением матрицы мониторов 5 Мп.

При выделениях из сосков молочных желез 9 пациенткам выполнена дуктография (односторонняя у 8, двусторонняя у одной). В качестве контрастного вещества использовали Ультравист-370 в количестве от 0,2 до 0,5 мл. Контрастный препарат вводился одноразовой системой для галактографии с предварительным бужированием протоков

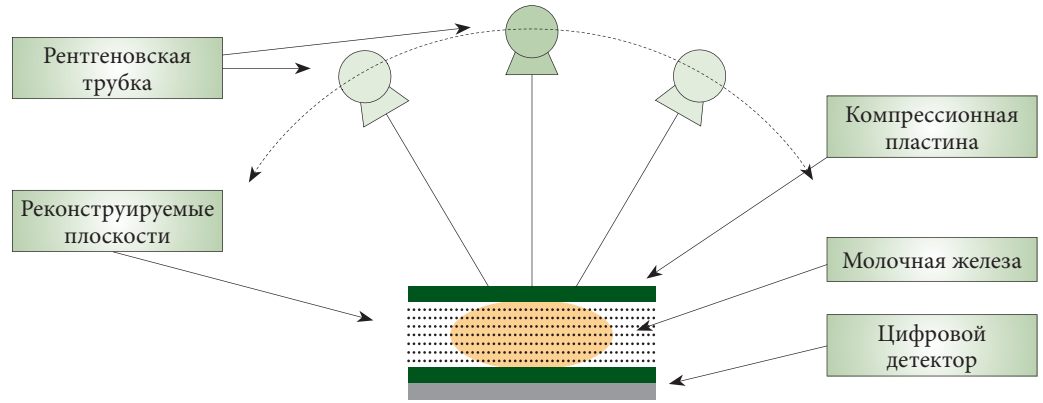


Рис. 1. Съемка серии снимков молочной железы в режиме томосинтеза

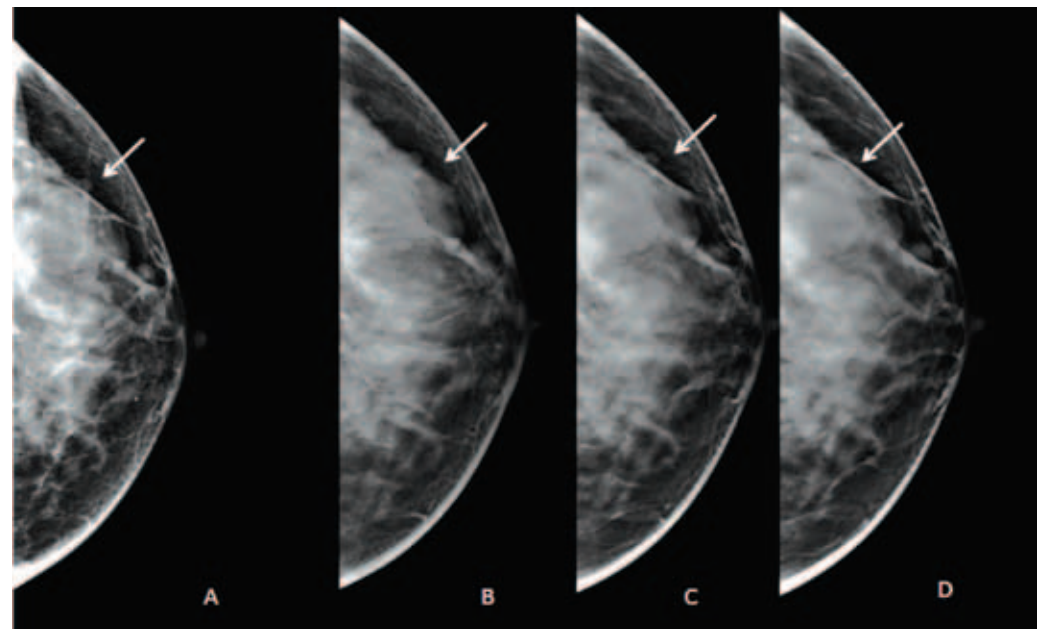


Рис. 2. Пациентка В., 37 лет. Маммограммы правой молочной железы, киста. 2D- (А) и 3D-изображения (В, С, D – посылонные)

с целью максимального расширения их просвета.

Рентгенологическое исследование проводилось на аппарате Selenia Dimensions 3D в комбинированном режиме (при одной компрессии проводилась стандартная маммография и 3D-маммография – «ТОМО»). В режиме «ТОМО» маммограф выполнял серию из 15 снимков с поворотом рентгеновской трубки от -7,5° до +7,5° относительно приемника (рис. 1). Программная оболочка рабочей станции выводит полученные данные в 3 вариантах: стандартная маммограмма, серия изображений из 15 маммограмм, выполненных под различным

углом, и реконструкция серии. В результате реконструкции формировалась серия изображений молочной железы параллельно приемнику излучения с шагом в 1 мм.

При просмотре каждого варианта изображений доступны все стандартные инструменты, применяемые в оценке цифрового изображения: увеличение, лупа, изменение контрастности и яркости, инверсия, измерение объектов и др.

Снимки в режиме томосинтеза производились в условиях пониженной экспозиции с уменьшением mAs и той же мощности на рентгеновской трубке по сравне-

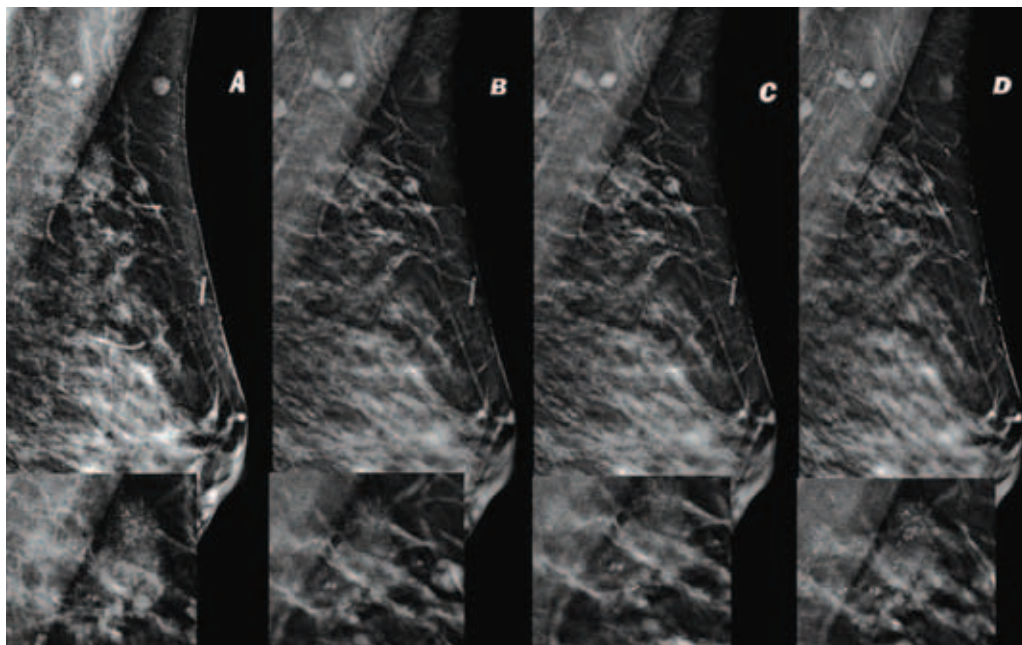


Рис. 3. Пациентка О., 46 лет. Маммограммы правой молочной железы, рак молочной железы в виде скопления кальцинатов. 2D- (А) и 3D-изображение (В, С, D – послойные)

С переходом на цифровую маммографию врач получил возможность самостоятельно на мониторе получать и корректировать необходимые характеристики изображения.

нию со стандартной маммографией. Это позволило практически не увеличивать эффективную дозу облучения на пациента при выполнении серии из 15 снимков. Доза на ткань молочной железы составила в среднем как на серию томограмм, так и в стандартном 2D-режиме 1,2 мГр (эффективная доза – 0,18 мЗв).

Результаты

Методические особенности томосинтеза

Всем пациенткам была выполнена маммография обеих молочных желез в двух проекциях в комбинированном режиме: в условиях компрессии молочной железы последовательно выполнялась

серия «ТОМО» и стандартная маммография, после чего осуществлялась автоматическая декомпрессия. Получая таким образом изображения, врач имел возможность работать с тремя массивами данных одной проекции молочной железы. При выведении на один рабочий монитор обзорной маммограммы, а на другой – реконструированных срезов молочной железы возможно сравнение изображений и выделение того среза, на уровне которого четче выявлялось образование, видимое на стандартной маммограмме. Также возможна оценка серии из 15 необработанных маммограмм при движении рентгеновской трубки на 15°. Просмотр стандартных маммограмм осуществлялся по следующей схеме. Сначала оценивалось изображение в оригинальном размере, далее – с 2-кратным увеличением последовательно по квадрантам (верхне-наружный, верхне-внутренний, нижне-внутренний, нижне-наружный) и в завершение – в режиме инверсии. Далее прицельно с использованием «лупы» оценивались отдельные зоны интереса. На

два монитора выводились сначала изображения обеих молочных желез в прямой проекции, затем – в косой проекции. Далее переходили в режим томосинтеза, где программа позволяла использовать те же инструменты просмотра.

С целью сравнения информативности стандартной маммографии и томосинтеза обследовано 160 женщин. У 24 выявлена фиброзно-жировая инволюция, у 136 – диффузная мастопатия различной степени выраженности. На стандартных маммограммах на фоне диффузных изменений узловые образования и кальцинаты выявлены у 128 пациенток (80%), в режиме томосинтеза – у 135 (84%). Так, реконструкция изображения дала дополнительную информацию к стандартной маммографии у 9 больных, позволив выявить у 5 из них непальпируемые образования. Заподозренные на маммограммах 5 больных участки, напоминающие тяжистую перестройку, на серии срезов были исключены, поскольку их формированию способствовало наложение изображения различных структурных элементов молочной железы.

Режим томосинтеза позволил уточнить характер контуров выявленных непальпируемых образований. Так, у 13 женщин на маммограммах выявлены образования местами с нечеткими (7,8%) и лучистыми контурами (2,3%). При просмотре послойных изображений контуры этих образований четко визуализировались на протяжении всего объема, что дало возможность исключить подозрение на инфильтративный рост выявленных образований благодаря четкости изображенных структурных элементов на каждом срезе (рис. 2).

Наибольшие сложности дифференциальной диагностики возникают при выявлении участков скопления микрокальцинатов. Важнейшей задачей является оценка их природы. У 33 (20,5%) женщин выявлены единичные кальцинаты в молочных железах.



Таблица. Сравнительная оценка выявляемости изменений при стандартной маммографии и томосинтезе

Методы исследования	Киста/Фиброаденома		Рак		Узловая мастопатия	Перестройка структуры	Единичные кальцинаты	Скопление кальцинатов	Итого
	Единичные	Множественные	Узел	Скопление кальцинатов					
Маммография, чел.	17	23	7	5	10	13	33	20	128
Томосинтез, чел.	15	28	8	5	13	8	34	24	135

Участки скопления кальцинатов на маммограммах выявлены в 20 случаях (12,5%), при томосинтезе – в 24 (15%). У 9 пациенток изменения на отдельных срезах представлялись более убедительными, поскольку визуализировалось большее количество кальцинатов за счет исключения суперпозиции тканей (рис. 3). У двух пациенток, напротив, высокая плотность скопления обызвествлений была обусловлена наложением двух небольших полей кальцинатов средней величины, находящихся на разных срезах (на разных уровнях) (табл.).

Пациенткам с секретирующими молочными железами выполнено 10 дуктографий. У 7 больных были выявлены внутрипротоковые изменения на серии томограмм, а классическая дуктография выявила изменения лишь у 5 больных (рис. 4). Благодаря отсутствию эффекта суперпозиции тканей послойная визуализация контуров протоков была более четкой, что позволило выявить большее количество дефектов наполнения в просвете млечного протока. Положительным моментом является возможность увидеть взаимное расположение протоков относительно друг друга. Это уточнило топическую диагностику внутрипротоковых разрастаний при наложении протоков друг на друга на двухмерной маммограмме.

При анализе изображений на серии томограмм в каждом срезе четко виден только тот проток, который расположен на уровне данного среза. Это дает возможность выявить мельчайшие дефекты наполнения вдоль стенки протока от 0,5 мм с высокой чет-

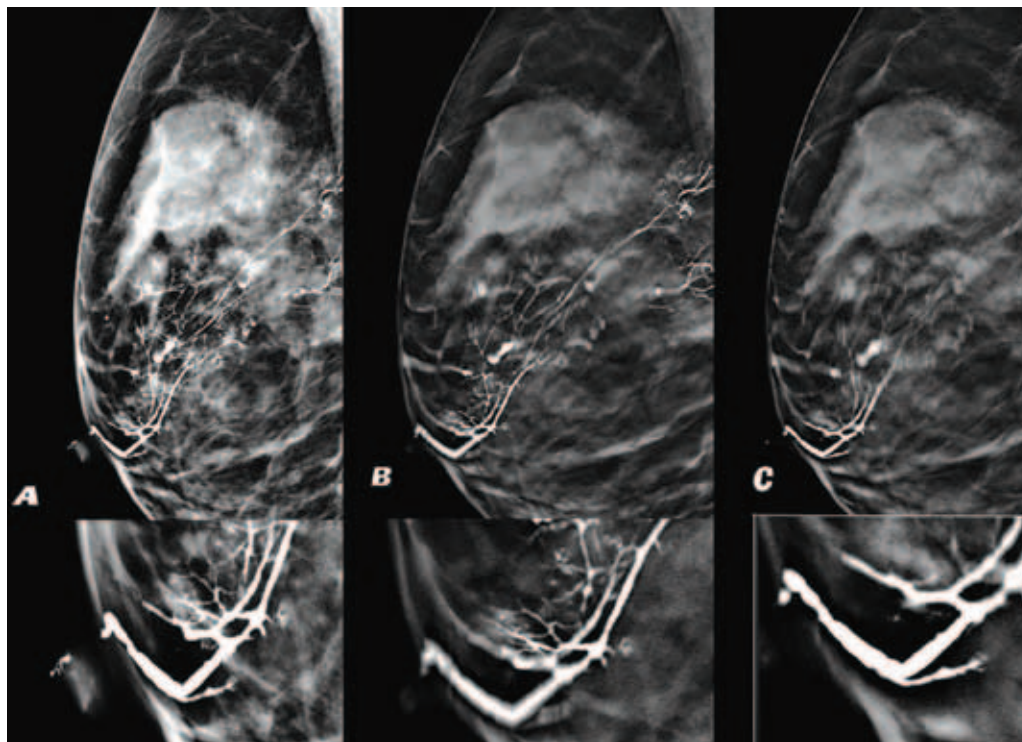


Рис. 4. Пациентка И. Дуктограмма молочной железы, внутрипротоковые разрастания. 2D- (А) и 3D-изображение (В, С – послойные)

костью. А использование режима серии нативных изображений под различными углами позволяет оценить взаимное расположение протоков относительно друг друга и исследовать зоны разветвлений.

Выводы

Проведенное исследование позволяет заключить, что применение томосинтеза в лучевой диагностике заболеваний молочной железы характеризуется следующими преимуществами.

- ✓ Расширяет возможности рентгенологического метода.
- ✓ На 4% повышает информативность выявления узловых образований.

- ✓ На 3% улучшает дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся скоплением кальцинатов.
- ✓ Исключает потребность в проведении дополнительных исследований (прицельная маммография, дополнительные укладки).
- ✓ Сокращает время обследования при несущественном повышении дозовой нагрузки.
- ✓ В ряде случаев исключает гипердиагностику, снижая число инвазивных вмешательств для уточнения природы изменений.
- ✓ Удлиняет интервалы мониторинга за счет повышения качества диагностики. 🍌

Литература
→ С. 50



ФГБУ «Федеральный
научно-клинический
центр детской
гематологии,
онкологии
и иммунологии
им. Д. Рогачева»

Профилактика нейтропении при химиотерапии рака молочной железы

Д.м.н., проф. В.В. ПТУШКИН

Рак молочной железы (РМЖ) – самая распространенная форма рака у женщин в промышленно развитых странах.

На ранних стадиях этого заболевания успешно используется хирургическое вмешательство с сохранением молочной железы, местная лучевая терапия и системная адъювантная химиотерапия, которая позволяет снизить ежегодный риск рецидива и смерти. Однако проведению адекватной химиотерапии РМЖ могут препятствовать побочные эффекты, в первую очередь нейтропения. Она является причиной снижения дозоинтенсивности химиотерапии, что, в свою очередь, приводит к ухудшению результатов лечения раннего РМЖ. В ряде исследований показано, что уменьшить риск осложнений и способствовать проведению химиотерапии в запланированных дозах может профилактическое назначение гранулоцитарного/гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Г/ГМ-КСФ). Изучение действия миелоцитокинов привело к созданию новых форм этих препаратов с замедленным выведением, удобных для амбулаторного применения.

Рак молочной железы (РМЖ) – самая распространенная форма рака у женщин в промышленно развитых странах. В США ежегодно отмечается более 190 000 новых случаев и 40 000 смертей от РМЖ [1]. В Российской Федерации заболеваемость на 2010 г. составила 57 200 новых случаев при стандартизованных показателях заболеваемости 42 и смертности 17,4 случая на 100 000 населения [2]. Суммарно данная форма рака в РФ составляет 21% от всех онкологических заболеваний. Немаловажным фактором является тенденция роста заболеваемости РМЖ и повышение медианы возраста заболевших (61 год). У большинства больных в РФ (63,2% в 2010 г.) рак был диагностирован на I–II стадиях. Стандартным подходом к лечению ранних стадий РМЖ в настоящее время



является хирургическое вмешательство с сохранением молочной железы, местная лучевая терапия и системная адъювантная химиотерапия. По данным метаанализа Trialists' Collaborative Group (Объединенная группа исследователей), проведение адъювантной химиотерапии позволяет снизить ежегодный риск рецидива и смерти на 23,5 и 14,3% соответственно, причем этот эффект отмечается среди пациентов в возрасте до 70 лет [3]. Несмотря на доказанную пользу адъювантной химиотерапии, сохраняются вопросы, связанные с эффективностью и токсичностью ее различных режимов. В частности, пока не вполне ясно, в какой степени интенсивность лечения влияет на показатели выживаемости. Результаты проведенных клинических исследований подтверждают, что важно придерживаться полной запланированной дозоинтенсивности в адъювантной химиотерапии раннего РМЖ. Значительная доказательная база свидетельствует о том, что существует порог относительной интенсивности дозы (отношение реальной дозы цитостатиков, полученных в единицу времени, к расчетной идеальной дозе), снижение которого существенно ухудшает или даже полностью нивелирует клинический эффект [4–7]. Таким образом, сокращение относительной дозоинтенсивности (ОДИ) может поставить под угрозу результаты химиотерапии. Многие врачи стараются придерживаться критерия, принятого G. Bonadonna и соавт., показавшими, что ОДИ менее 85% от запланированной ведет к значимому снижению результатов лечения раннего РМЖ [8]. В одном из масштабных исследований был проведен анализ реальных доз химиопрепаратов, полученных более чем 20 000 пациентов с ранним РМЖ, в практике онкологов США [9]. Основная цель исследования заключалась в оценке ОДИ с определением доли больных, получивших менее 85%. Вторая цель авторов заклю-

чалась в выявлении факторов, влияющих на снижение ОДИ, которые могли бы в последующем быть скорректированы. Данные были собраны ретроспективно на всей территории США путем общенационального опроса среди 1243 онкологов. Средний возраст участниц исследования составил 52 года (от 11 до 90 лет), причем возраст 17% пациенток на момент постановки диагноза превышал 65 лет. Большинство больных (96%) получили одну из пяти общих схем химиотерапии: АС (Адриамицин + циклофосфамид) 14, СМФ (циклофосфамид + фторурацил + митоксантрон), 21- и 28-дневные схемы и САФ (циклофосфамид + Адриамицин + фторурацил), 21- и 28-дневные схемы. Результаты исследования показали, что большинство больных получали заниженные дозы. Средний показатель и медиана ОДИ составили 0,794 и 0,819 соответственно. У 41% больных, получивших сниженные дозы, решение об уменьшении дозоинтенсивности было принято до начала лечения, а у оставшейся части больных (59%) снижение было незапланированным и связано с последующим сокращением дозы и задержкой в проведении очередного курса. Снижение дозы $\geq 15\%$ наблюдалось у 37% пациенток, у 25% пациенток были выявлены задержки в лечении ≥ 7 дней, в результате чего 56% всех больных получали лечение, интенсивность которого составляла менее 85% от плановой. При этом две трети пациенток старше 65 лет получили опасно сниженные дозы цитостатиков [9]. Если плановое снижение ОДИ чаще отмечалось у пациенток, получавших 28-дневные курсы САФ либо СМФ, то запланированное количество циклов лечения сокращалось чаще у тех, кто получал схемы САФ. Доля больных с ОДИ менее 85% среди получавших разные режимы АС составила 65%. Пожилые пациентки и пациентки с избыточной массой тела значительно чаще получали ОДИ менее 85% по сравнению с моло-

Исследования показали, что Г-КСФ снижает длительность и глубину нейтропении после химиотерапии. Важность этого эффекта определяется тем, что нейтропения существенно повышает риск инфекции.

дыми и больными без ожирения ($p < 0,0001$). Первичная профилактика с применением колоние-стимулирующего фактора (КСФ) статистически значимо ассоциировалась с повышением ОДИ ($p = 0,001$).

Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что почти у двух третей пациенток имело место существенное снижение ОДИ. Подобные наблюдения вызывают озабоченность в связи с накоплением доказательств, подтверждающих важность введения полной стандартной дозы цитостатиков в группе пациентов с химиочувствительными и потенциально излечимыми злокачественными опухолями, к которым и относится ранний РМЖ. Так, С. Mayers и соавт. [10] показали тенденцию к улучшению результатов лечения у пациенток, получавших СМФ, при развитии более глубокой миелосупрессии во время лечения.

В другом крупном клиническом исследовании у пациентов с операбельным РМЖ D.R. Budman и соавт. после 9-летнего наблюдения обнаружили, что выживаемость без признаков заболевания и общая выживаемость были выше у пациентов, получивших режим САФ с большей дозоинтенсивностью [11]. Особую озабоченность вызывает наблюдаемое снижение ОДИ у пожилых пациентов. Преклонный возраст связан с увеличением частоты нейтропении [12, 13], которая, в свою очередь, приводит к более тяжелым клиническим последствиям, таким как инфекции. В ряде исследований было показано, что



До недавнего времени в клинической практике использовались два препарата Г-КСФ: филграстим и ленограстим. Сейчас появилась новая форма миелоцитокина с замедленным выведением. В этом препарате филграстим соединен с полиэтиленгликолем (пэгфилграстим).

пожилые женщины с РМЖ чаще имеют снижение ОДИ [8], при этом они так же, как и более молодые, выигрывают в показателях выживаемости при проведении адъювантной химиотерапии [14]. Это делает особенно актуальным применение стратегий, направленных на поддержание стандартной интенсивности дозы в данной группе пациентов, таких как применение КСФ. В обсуждаемом исследовании КСФ в целом получали 26,4% пациентов. Несмотря на повышенный риск нейтропении у пожилых пациентов [15], возраст практически не повлиял на использование КСФ. Частота назначения миелоидных факторов составила 26,1% у пациентов моложе 65 лет и 27,8% – у пациентов ≥ 65 лет. Рандомизированные клинические исследования показали, что профилактическое назначение гранулоцитарного/гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Г/ГМ-КСФ) может снизить риск возникновения нейтропении [16] и способствовать проведению химиотерапии в запланированных дозах. Этот факт тем более важен, что в последние годы значительно чаще стали применяться режимы адъювантной химиотерапии РМЖ, включающие таксаны и трастузумаб – моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста на мембране клеток РМЖ. Эти режимы могут оказывать более выраженное миелосупрессивное действие по сравнению с традиционными режимами CAF и AC. В своей работе R.L. Bretzel и соавт.

показали, что максимальное снижение ОДИ химиотерапии характерно для режимов с доцетакселом и паклитакселом (доцетаксел/циклофосфамид/трастузумаб, AC-паклитаксел/трастузумаб), а также для режимов с укороченными интервалами между введениями (AC 14, AC-паклитаксел) [17]. Самыми частыми причинами снижения доз препаратов и увеличения интервалов между курсами были нейтропения и плохая приверженность лечению пациентов. Значительное снижение дозоинтенсивности в исследовании отмечено у каждого восьмого больного. Авторы отмечают, что успеха при поддержании плановой дозоинтенсивности им удалось добиться, проводя скрининг факторов риска нейтропении и инфекции перед химиотерапией с целью раннего назначения миелоцитокинов.

Применение миелоцитокинов (Г/ГМ-КСФ) стало широко использоваться при химиотерапии с начала 1990-х гг. после появления рекомбинантных форм этих природных белков [18]. Применение ГМ-КСФ не превосходило по результатам применение Г-КСФ, но было существенно токсичнее, что привело практически к полному исчезновению этого препарата из клинической практики. Исследования показали, что Г-КСФ снижает длительность и глубину нейтропении после химиотерапии. Важность этого эффекта определяется тем, что нейтропения существенно повышает риск инфекции. Инфекция, развившаяся на фоне снижения числа циркулирующих нейтрофилов, чрезвычайно опасна. По данным J. Klastersky, смертность от нее составляет около 10%. При этом начальная инфекция приводит к гибели 2% больных, а прогрессирование опухоли, сопровождающееся последующими инфекционными эпизодами, определяет летальность еще 8% пациентов [19]. Как следствие, чтобы избежать опасных побочных действий лечения, врачи-химиотерапевты склонны снижать

дозы химиопрепаратов. Таким образом, профилактическое применение Г-КСФ позволяет не только значительно сократить период нейтропении, но и уменьшить частоту инфекционных эпизодов.

В нескольких контролируемых исследованиях эффект миелоцитокинов был оценен у пациентов с РМЖ, получающих химиотерапию. В одном из них больные с отчетно-инфильтративной формой РМЖ получали в качестве неoadъювантной химиотерапии курсы FEC повышенной интенсивности (5-фторурацил 750 мг/м², эпирубицин 140 мг/м², циклофосфамид 400 мг/м²). Половина из 120 больных получала Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг, а половина – плацебо [20]. Миелоцитокин значительно снизил количество микробиологически доказанной инфекции, длительность госпитализации в связи с инфекцией (3,7 и 8,3 дня соответственно, $p=0,003$) и длительность назначения антибиотиков (8,7 и 15,4 дня, $p=0,003$). Аналогичные данные были получены и в других исследованиях.

До недавнего времени в клинической практике использовались два препарата Г-КСФ: филграстим (негликозилированный Г-КСФ) и ленограстим (гликозилированный Г-КСФ). При их назначении применяется ежедневное подкожное введение в дозе 5 мкг/кг, начиная через сутки после окончания введения цитостатиков до восстановления уровня нейтрофилов более $1,5-2,0 \times 10^9/\text{л}$. Потребность в ежедневном введении определяется достаточно быстрым выведением Г-КСФ почками. Сейчас появилась новая форма миелоцитокина с замедленным выведением. В этом препарате филграстим соединен с полиэтиленгликолем (пэгфилграстим). Пэгфилграстим практически не выводится с мочой, что позволяет ему дольше циркулировать в крови. Клиренс (удаление) пэгфилграстима (удаление) пэгфилграстима не осуществляется при его связывании с рецепторами нейтрофилов, что делает этот процесс саморегулирующимся:



в период нейтропении в крови сохраняются высокие концентрации пэгфилграстима, обеспечивающие его терапевтическое воздействие, а по мере увеличения числа нейтрофилов его концентрация быстро падает [21]. Данный препарат успел пройти широкий круг клинических испытаний и показал свою высокую эффективность. Оценке эффективности и безопасности пэгфилграстима было посвящено самое большое до настоящего времени контролируемое исследование первичной профилактики нейтропении после химиотерапии. В данном рандомизированном исследовании 928 больных РМЖ, получающих терапию доцетакселом в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели, были распределены в группу терапии пэгфилграстимом (463 больных) и группу плацебо (465 больных) [22]. Применение пэгфилграстима позволило многократно снизить частоту развития фебрильной нейтропении (1 против 17% в группе плацебо), госпитализации (1 против 14%) и использования внутривенных антибиотиков (2 против 10%). Все различия достигали уровня статистической значимости ($p < 0,001$). В нескольких рандомизированных исследованиях было также показано, что пэгфилграстим, как минимум, не менее эффективен, чем филграстим [23]. Более того, появляются и некоторые данные, позволяющие надеяться на то, что пэгфилграстим может оказаться даже более эффективен, чем предыдущие препараты этой группы. В ретроспективном исследовании G. von Minckwitz [24] сравнивалась эффективность пэгфилграстима ± цiproфлорксацин с другими часто используемыми методами профилактики фебрильной нейтропении (ципрофлорксацин или непегилированные Г-КСФ) у 1256 больных локализованным РМЖ, получавших адъювантную терапию с использованием режима ТАС (доксорубин, циклофосфамид и доцетаксел каждые 3 недели). Частота развития фебрильной нейтропе-

нии у пациентов, получавших пэгфилграстим с или без цiproфлорксацина (5% и 7% соответственно), оказалась статистически значимо ниже ($p < 0,01$), чем у больных, получавших цiproфлорксацин (22%) или короткодействующие Г-КСФ (18%) [25]. Схожие результаты (снижение частоты фебрильной нейтропении с 24% в группе непегилированного Г-КСФ до 11% в группе пэгфилграстима) были получены и в другом ретроспективном исследовании, включившем 186 больных различными солидными опухолями и немиелоидными гематологическими новообразованиями [26]. Длительно действующие препараты Г-КСФ также очень удобны для амбулаторного применения, так как не требуется дополнительно проводить 10–12 инъекций Г-КСФ короткого действия на дому. Применение Г-КСФ для первичной профилактики нейтропении при адъювантной химиотерапии раннего РМЖ имеет определенные ограничения. В ряде исследований было показано увеличение риска развития острого миелолейкоза (ОМЛ) или миелодиспластического синдрома (МДС) у женщин, получающих миелоцитокины. Исследователи объяснили этот факт назначением более высоких доз цитостатиков по сравнению с пациентками, не получающими миелоцитокины. Это предположение подтверждается результатами долгосрочных наблюдений за больными, получавшими химиотерапию с укороченными интервалами и Г-КСФ (дозоплотностные режимы), при которой суммарная доза цитостатиков соответствовала дозе в группе со стандартными интервалами без Г-КСФ; при этом не было показано различий в риске развития лейкоза между группами. Таким образом, можно сделать вывод, что увеличение риска лейкоза связано с повышением суммарной дозы цитостатиков, а не с назначением Г-КСФ. При этом абсолютный риск этих осложнений был низким (1,8% в группе Г-КСФ по сравнению

с 0,7% в группе без Г-КСФ в течение 48 месяцев наблюдения) [27]. В объемном анализе выживаемости и долговременной токсичности применения Г-КСФ были рассмотрены результаты 25 рандомизированных контролируемых исследований, включивших более 12 000 пациентов [28]. В этих исследованиях 6058 и 6746 пациентов были распределены в группы для проведения химиотерапии с или без первичной профилактики Г-КСФ соответственно. При среднем сроке наблюдения в 60 месяцев у 22 пациентов контрольной группы и 43 пациентов, получавших Г-КСФ, были выявлены ОМЛ/МДС; отношение рисков 1,92 (95% доверительный интервал (ДИ), 1,19–3,07; $p = 0,007$) и абсолютное увеличение риска на 0,41% (95% ДИ, 0,10–0,72%, $p = 0,009$). В 1845 случаях группы Г-КСФ и в 2099 случаях группы контроля за время наблюдения отмечены летальные исходы: отношение рисков 0,897 (95% ДИ, 0,857–0,938; $p < 0,001$) и абсолютное сокращение летальности 3,40% (95% ДИ, 2,01–4,80%; $p < 0,001$) соответственно. Больше снижение смертности было отмечено как для более крупных исследований ($p = 0,05$), так и для исследований, применявших режимы химиотерапии большей интенсивности ($p = 0,012$). Авторы делают вывод о повышении риска ОМЛ/МДС при увеличении дозоинтенсивности (абсолютное увеличение 0,41%), но это сопровождается существенным снижением смертности от всех причин (3,4%) у пациентов, получающих химиотерапию с поддержкой Г-КСФ. Широкому применению миелоцитокинов для профилактики нейтропении и инфекции после химиотерапии препятствует их высокая стоимость. Есть несколько путей решения этой проблемы. С одной стороны, разрабатываются модели выявления групп высокого риска, позволяющие сделать назначение Г-КСФ целевым, сократив группу профилактики за счет исключения пациентов с малой вероятностью развития осложнений данной группы. В одном из

Онкология



исследований Г-КСФ было предложено назначать больным РМЖ после адъювантной химиотерапии в том случае, если при первом курсе (АС, САФ, СМФ) было отмечено снижение количества нейтрофилов крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Больным, не входящим в группу высокого риска (без глубокого снижения нейтрофилов при первом курсе), Г-КСФ назначался только в случае развития инфекции или отсрочки введения цитостатиков вследствие нейтропении. Это позволило на 50% увеличить долю больных, получивших лечение с интенсивностью более 85%, по сравнению с контрольными данными крупных популяционных исследований [28]. Госпитализация вследствие фебрильной нейтропении потребовалась в 7,1% контрольных случаев и лишь в 2,7% группы филграс-тима (0,9% – низкий риск и 3,9% – высокий риск).

Другим направлением политики сокращения стоимости миелоцитокинов и повышения их доступности является создание биоаналогов, которые были бы дешевле оригинальных рекомбинантных белковых молекул. Однако биоаналоги, как и оригинальные молекулы, продуцируются живыми клетками, что создает серьезные трудности в достижении их идентичности. Строго говоря, это практически невозможно. Крайне сложная структура молекулы белка, связанная в целом ряде случаев с дополнительными молекулами полисахаридов, на пути производства встречается с различающимися подходами клонирования, трансфекции, наработки, элюции и последующей очистки продукта.

Для того чтобы исключить риск недостаточной эффективности или повышения токсичности лечения этими препаратами, в Европейском союзе приняты специальные правила регистрации данной категории лекарственных средств. Разработанные ЕМЕА (European Medicines Evaluation Agency – Европейское агентство лекарственных средств), они

Лишь 2 препарата Г-КСФ после серьезной проверки, включившей клинические испытания с участием сотен пациентов (в том числе с РМЖ) в режиме рандомизированных контролируемых исследований, оказались допущены к клиническому применению. При этом компании-производители («Сандоз», «Тева») добровольно взяли на себя обязательства по дополнительному мониторингу эффективности и безопасности использования своего продукта после вывода на рынок.

включают регламенты по применяемым методикам для определения качества биопродукта, подробное описание требований к доклиническим и клиническим исследованиям в зависимости от его специфических свойств, а также требования по фармаконадзору [29]. В России в настоящее время не существует специальных правил, регулирующих обращение препаратов данной категории. В то же время именно в Российской Федерации существует высокая потребность в наиболее рациональном использовании ограниченных материальных ресурсов, направленных на лекарственное обеспечение онкологических больных. В качестве доказательства этой потребности можно привести пример Г-КСФ. Определение условного показателя, характеризующего «применяемость» препарата, свидетельствует о том, что в России его получают не более 6–10% потенциально нуждающихся пациентов, что в 7–10 раз ниже, чем в Европе и США. Во многом это обусловлено экономическими причинами, и в такой ситуации роль биоаналогов возрастает. В Российской Федерации зарегистрировано более 10 препаратов рекомбинантного Г-КСФ, что создает предпосылки для удешевления лечения. Тем не менее вызывает тревогу отсутствие специальной регуляторной базы по их регистрации и мониторингу осложнений. Фактически

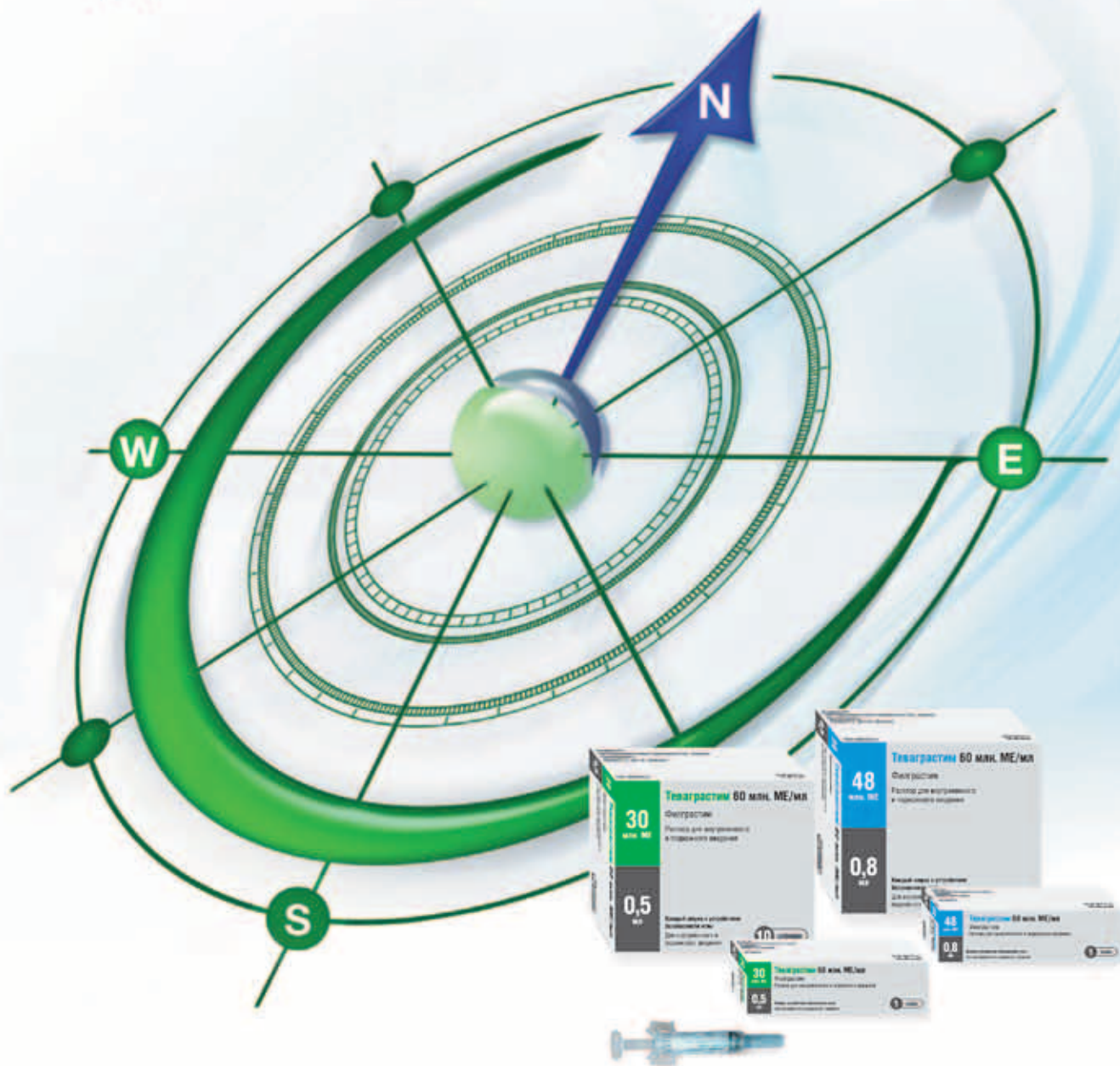
мы верим производителям на слово. Непростой клинический опыт применения биопрепаратов свидетельствует о том, что это опасный путь. Многие биопрепараты (например, тромбозептин), даже успешно пройдя период многолетнего первичного клинического изучения, оказались при последующем наблюдении иммуногенными, способствуя развитию опасных для жизни осложнений. Небольшое изменение технологии производства (замена стабилизатора готовой лекарственной формы) эпоэтина альфа привело к резкому росту частоты парциальной красноклеточной аплазии у пациентов на гемодиализе. Эти факты побудили европейские регуляторные органы очень строго подойти к требованиям по регистрации биоаналогов. Лишь 2 препарата Г-КСФ после серьезной проверки, включившей клинические испытания с участием сотен пациентов (в том числе с РМЖ) в режиме рандомизированных контролируемых исследований, оказались допущены к клиническому применению. При этом компании-производители («Сандоз», «Тева») добровольно взяли на себя обязательства по дополнительному мониторингу эффективности и безопасности использования своего продукта после вывода на рынок. Только такая практика может гарантировать больным защиту от потенциально неэффективного или опасного лечения. 🙏

ТеваГрастим

(филграстим)

Раствор для подкожного и внутривенного введения
в предзаполненном шприце: 30 млн МЕ в 0,5 мл; 48 млн МЕ в 0,8 мл

Первый биоаналог филграстима с доказанной клинической эффективностью и безопасностью



TEVA

Онкология

Обоснованный
выбор

За дополнительной информацией обращаться по адресу:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1.
Тел. +7 495 6442234. Факс +7 495 6442235. www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева», ООО «Глива Рус»,
ООО «ратиофарм РУС», IVAX, PLIVA, ratiopharm



Современные возможности применения сорафениба при солидных опухолях

К.М.Н. М.Е. АБРАМОВ, Е.И. ЧИЧИКОВ

По данным ряда исследований, сорафениб демонстрирует противоопухолевую активность у больных почечно-клеточным раком, гепатоцеллюлярным раком, метастатическим радиоiodодрефрактным раком щитовидной железы, различными видами мягкотканых сарком, а также в случаях гастроинтестинальной стромальной опухоли, резистентной к терапии иматинибом и сунитинибом. Кроме того, установлена эффективность сорафениба в комбинации с капецитабином при местнораспространенном и метастатическом HER2-негативном раке молочной железы. При этом выраженность всех видов побочных эффектов применения сорафениба, как правило, не превышает 2-й степени, и эти побочные эффекты легко устраняются посредством редукации дозы или перерыва в приеме препарата.

Сорафениб – низкомолекулярный ингибитор нескольких белков, обладающих тирозинкиназной активностью. Основной мишенью сорафениба являются белки сигнального пути RAF/MEK/ERK [1], однако он обладает способностью ингибировать и белки семейства RAF (BRAF, CRAF), трансмембранный белок C-kit, рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR) (2-го и 3-го типа) и рецепторы тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor receptors, PDGFR). Механизм действия препарата обусловлен возможностью ингибировать эти белки: сорафениб ингибирует внутриклеточный путь RAF/

MEK/ERK, трансмембранный C-kit-зависимый путь, а также подавляет ангиогенез, связываясь с VEGFR и PDGFR [2].

В доклинических испытаниях препарат показал эффективность по отношению к широкому спектру злокачественных опухолей, что послужило основанием для инициации I фазы его клинических испытаний.

Результаты исследования I фазы были получены в 2005 г. Данные, полученные при изучении эффективности сорафениба в дозах от 50 до 1200 мг в сутки, позволили установить оптимальные режим приема и дозировку препарата – внутрь по 400 мг 2 раза в сутки [3]. Наиболее частыми побочными эффектами, вне зависимости от

степени их выраженности, были слабость (40% случаев), анорексия (35%), диарея (34%), сыпь (27%) и ладонно-подошвенный синдром. Самыми частыми видами токсичности 3-й и более степени являлся ладонно-подошвенный синдром (8% случаев), слабость (6%) и диарея (4%). Обычно выраженность всех видов побочных эффектов не превышала 2-й степени и наблюдалась у 89% больных. Токсичность легко устранялась посредством редукации дозы или перерывом в приеме препарата. По данным трех разных клинических краткосрочных исследований, при приеме сорафениба в дозе 400 мг 2 раза в сутки выраженность большей части побочных эффектов не превышала 2-й степени. Тем не менее следует отметить, что в исследовании, в рамках которого осуществлялась длительная терапия сорафенибом, у двух пациентов наблюдалась алопеция 3-й степени. Кожная токсичность 3-й степени наблюдалась у 9 из 14 пациентов, принимавших сорафениб в дозе 600 мг 2 раза в сутки. Миелосупрессия 3–4-й степени и отклонения биохимических параметров отмечались редко. Тяжелых видов гематологической, сердечно-сосудистой, печеночной и почечной токсичности при использовании сорафениба в этих клинических испытаниях не наблюдалось. В четырех исследованиях I фазы арте-



риальная гипертония, требовавшая медицинского вмешательства, отмечалась у 5–11% больных (3-я или 4-я степень в 0–5% случаев). Кроме того, наблюдались и другие виды токсичности: мукозиты, костно-мышечные боли, повышение уровня печеночных ферментов. Описаны случаи диффузной желтой пигментации, а также обратной дорсальной лейкоэнцефалопатии и обратимого эритроцитоза [3]. В исследованиях I фазы сорафениб продемонстрировал противоопухолевую активность; преимущественно, эффективность препарата выражалась в стабилизации болезни. Во всех 4 исследованиях пациенты были разделены на группы и получали препарат в дозировке 200 мг два раза в сутки или более. Убедительной зависимости эффекта терапии от дозы препарата не наблюдалось. Среди случаев эффективного лечения превалировала стабилизация болезни, ее частота составила 28% (38/137), только у двух больных из 137 наблюдалась частичная регрессия. В исследовании продолженной I фазы у 5 пациентов (11%) отмечалась длительная стабилизация болезни – более 12 месяцев. У одного больного почечно-клеточным раком наблюдалась стабилизация болезни на протяжении около двух лет (до этого пациент имел прогрессирование болезни после трех линий лечения). Кроме того, у двух пациентов с почечно-клеточным раком наблюдалась стабилизация болезни длительностью более 1 года, а у 50% больных гепатоцеллюлярным раком стабилизация болезни длилась не менее 6 месяцев [3].

Результаты I фазы клинических исследований послужили основанием для продолжения дальнейшего изучения препарата. M.J. Ratain и соавт. опубликовали результаты исследования II фазы, в которое было включено 202 больных с метастатическим почечно-клеточным раком [4]. Пациенты получали 400 мг сорафениба два раза в сутки в течение 12 недель, после чего проводилась оценка эффективности лечения с помощью радиологических методов.

Пациенты, у которых наблюдалась частичная регрессия опухоли более чем на 25% (79 пациентов из 202), продолжили прием сорафениба; у больных с увеличением контрольных очагов более чем на 25% сорафениб был отменен. Оставшиеся 65 больных, у которых наблюдалось уменьшение опухоли менее чем на 25%, были рандомизированы в 2 группы: больные первой получали исследуемый препарат, больные второй – плацебо. Лечение было продолжено в течение 12 недель. При анализе полученных результатов выяснилось, что в группе сорафениба, набранной из 65 пациентов, на первом этапе лечения продемонстрировавших уменьшение опухоли менее чем на 25%, выживаемость без прогрессирования в течение 12 недель была гораздо выше по сравнению с группой плацебо – 50% (16 больных из 32) против 18% (6 пациентов из 33). Выживаемость без прогрессирования также была выше в группе сорафениба (медиана – 163 дня) по сравнению с группой плацебо (медиана – 41 день). На основании полученных результатов были проведены клинические исследования III фазы.

R.J. Motzer и соавт. опубликовали данные международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности сорафениба по сравнению с плацебо у больных с прогрессированием почечно-клеточного рака после первой линии лечения [5]. Пациенты были рандомизированы в две группы – группа больных, получавших сорафениб в дозе 400 мг 2 раза в сутки в прерывистом режиме, и группа плацебо. В исследование были включены 902 пациента, целью исследования являлась оценка общей и безрецидивной выживаемости. Пациенты группы сорафениба статистически значительно превосходили пациентов в группе плацебо по показателю безрецидивной выживаемости (медиана – 167 дней и 84 дня соответственно). Полученные результаты не зависели от характеристик пациентов – объективного состояния, возраста, предшествующей те-

В настоящее время сорафениб является одним из немногих эффективных лекарственных средств при гепатоцеллюлярном раке – болезни, при которой до определенного времени пациенты не имели никаких вариантов лекарственного лечения.

рапии и принадлежности к любой из групп риска по шкале Мемориального онкологического центра Слоана – Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre, MSKCC). В связи с установленной эффективностью сорафениба комитет исследователей рекомендовал приостановить исследование и начать терапию сорафенибом у больных из группы плацебо, после чего 48% пациентов из этой группы стали получать сорафениб. В итоге, при анализе результатов, полученных после смены терапии в группе плацебо, оказалось, что сорафениб статистически значительно увеличивает общую выживаемость: 17,8 месяца по сравнению с 14,3 месяца соответственно. Эффективность сорафениба при почечно-клеточном раке послужила основанием для изучения комбинаций на его основе. S. Bracarda и соавт. исследовали комбинацию сорафениба и интерферона-альфа в высокодозном и стандартном режимах [6]. Всего в исследование было включено 63 пациента, составивших 2 группы: группа А – 31 пациент получал сорафениб в дозе 400 мг 2 раза в сутки + интерферон-2-альфа по 3 млн ЕД 5 дней в неделю, группа Б – 32 пациента получали сорафениб в той же дозе + интерферон-2-альфа по 9 млн ЕД 3 раза в неделю. Частичный ответ в обеих группах составил 25,4%: 29% в группе А и 22% в группе Б. Стабилизация болезни наблюдалась в 41,3% случаев (26 пациентов): в 29% случаев в группе А и 53% – в группе Б. У 33,3% (21 человек) отмечалось прогрессирование заболевания.



В совокупности с другими препаратами, применяемыми при раке почки, сорафениб дает значимое увеличение выживаемости и длительный контроль заболевания.

В настоящее время сорафениб является одним из стандартных эффективных вариантов лечения рака почки во второй и третьей линиях терапии. Обладая низкой токсичностью и существенным противоопухолевым эффектом, сорафениб может быть рекомендован для применения всем пациентам с почечно-клеточным раком, подлежащим проведению противоопухолевого лечения. В совокупности с другими препаратами, применяемыми при раке почки, сорафениб дает значимое увеличение выживаемости и длительный контроль над болезнью. Принимая во внимание эффективность сорафениба у нескольких больных гепатоцеллюлярным раком в I фазе клинических испытаний, была начата II фаза исследования. G. Abou-Alfa и соавт. изучали эффективность сорафениба в дозе 400 мг 2 раза в сутки у больных гепатоцеллюлярным раком, ранее не получавших лекарственного лечения [7]. В ходе исследования, в котором приняли участие 137 пациентов, были достигнуты следующие результаты: в 2,2% случаев (3 пациента) наблюдалась частичная регрессия опухоли, у 36,5% пациентов (50 человек) отмечалась стабилизация болезни. Длительность достигнутых результатов составляла более 16 недель. Общая медиана времени до прогрессирования составила 4,2 месяца, но у пациентов с эффектом в виде частичной регрессии опухоли она составила от 12 до 14,5 месяца. Медиана общей выживаемости составила 9,2 месяца. Исследование показало хорошую переносимость лечения. Токсичность 3–4-й степени наблюдалась редко, наиболее частыми ее видами были астения –

9,5%, диарея – 8% и ладонно-подошвенный синдром – 5%.

В 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного международного многоцентрового плацебоконтролируемого исследования III фазы SHARP [8], на основании результатов которого сорафениб был одобрен для применения при гепатоцеллюлярном раке. В исследование были включены 602 пациента с объективным статусом ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – шкала Восточной объединенной онкологической группы) 0–2 балла и печеночной функцией, соответствующей классу А по шкале Чайлда – Пью; 299 из этих пациентов после рандомизации попали в группу сорафениба, а 303 – в группу плацебо.

На момент второго промежуточного анализа была изучена общая выживаемость 321 пациента. Оказалось, что медиана общей выживаемости в группе сорафениба составила 10,7 месяца против 7,9 месяца в группе плацебо. На этом основании комитет исследователей рекомендовал досрочное прекращение исследования, и далее всем пациентам в группе плацебо было предложено лечение с применением сорафениба. Контроль заболевания был достигнут в 43% случаев, а медиана времени до прогрессирования составила 5,5 месяца в группе сорафениба и 2,8 месяца в группе плацебо. Частота токсичности 3-й степени не превышала 8% (диарея и ладонно-подошвенный синдром). Опубликованные в 2008 г. результаты исследования изменили стандарты лечения гепатоцеллюлярного рака. Сегодня сорафениб показан больным с данным заболеванием, не подлежащим хирургическому лечению, трансплантации печени, а также при наличии метастатической болезни.

В настоящее время препарат является одним из немногих эффективных лекарственных средств при гепатоцеллюлярном раке – болезни, при которой до определенного времени пациенты не имели никаких вариантов лекарственно-

го лечения. Умеренный профиль токсичности и доказанная эффективность позволяют считать сорафениб одним из немногочисленных препаратов выбора при гепатоцеллюлярном раке.

Эффективность сорафениба при раке щитовидной железы определялась в нескольких исследованиях II фазы. В 2008 г. G. Vandana и соавт. опубликовали данные о применении сорафениба при метастатическом радиойодрефрактерном раке щитовидной железы [9]. В исследование было включено 30 пациентов с метастатическим или нерезектабельным раком щитовидной железы, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после терапии радиоiodом и одной линии лекарственного лечения (ингибиторы тирозинкиназы, вакцина или моноклональные антитела). У 7 пациентов (23%) наблюдалась частичная регрессия (длительностью от 18 до 84 недель), у 16 пациентов (53%) отмечалась стабилизация болезни (длительностью от 14 до 89 недель). Медиана безрецидивной выживаемости составила 79 недель. Токсичность в данном исследовании была низкой и аналогичной таковой в других исследованиях сорафениба.

M. Brose и соавт. в 2010 г. инициировали многоцентровое двойное слепое рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности сорафениба у больных радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы DECISION [10]. Окончательные результаты исследования в настоящее время еще не опубликованы. В исследованиях I фазы сорафениб продемонстрировал эффективность в отношении мягкотканых сарком. На основании этих данных было инициировано исследование препарата для лечения сарком различной гистологической структуры [11]. Пациенты были разделены на несколько групп в зависимости от гистологического типа саркомы. В каждую группу было включено по 12 пациентов; если



Bayer HealthCare

Нексавар – продлевая жизнь!

- Увеличение выживаемости без прогрессии при мПКР в **2** раза¹
- **44%** увеличение общей выживаемости при ГЦК²
- Предсказуемый и управляемый профиль безопасности³
- Мировой опыт применения более **200 000** пациентов



 **Нексавар**[®]
(сорафениб) таблетки
СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

ЗАО «Байер»
107113 Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: +7 495 231-1200 • Факс: +7 495 231 1202
www.bayer.ru

Нексавар (Nexavar) • Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания). Показания: метастатический почечно-почечный рак, печеночно-почечный рак. Противопоказания: повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом. Способ применения и дозы: рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. Побочное действие: очень часто (ИППО) лимфоциты, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровотечения в головной мозг), повышение артериального давления, кожная сыпь, запоры, падение гемоглобина, эритроцитоз, диарея, кожный зуд, диспепсия, боль в животе, гипонатриемия, увеличение уровня лактата в сыворотке, повышенная утомляемость. Более редкие синдромы различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях). Часто (от ИППО до «ИПО») лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, стойкая сердечная недостаточность, взрывная кровь к лицу, онемение, эрозивный дерматит, язва, сухость кожи, шелушение кожи, стоматит, сухость слизистой ротовой полости, гипосодния, диспепсия, дисфагия, анорексия, запор, периферическая сенсорная нейропатия обратимый энцефалопатический синдром, депрессия, звон в ушах, артриты, миалгия, почечная недостаточность, зрительная дисфункция транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), астения, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела. Регистрационный номер: № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 08.10.2010. Производитель: Байер Шеринг Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

LRUSM11.2011.0064

1. Escudier B, et al (N Engl J Med 2007;356:1225-1234) • 2. Livoret JM, et al (N Engl J Med 2008; 359:378-390) • 3. Cascolture ME et al (Oncologist 2008; 13: 1001-11)

реклама



в результате лечения среди них наблюдался хотя бы один случай объективного эффекта по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – Критерии оценки ответа на лечение при солидных опухолях), дополнительно набирались еще 25 больных. Только в группе ангиосарком объективный эффект по критериям RECIST наблюдался у 5 больных из 37 (14%). Медиана безрецидивной выживаемости составила 3,2 месяца, медиана общей выживаемости достигла 14,3 месяца.

На основании механизма действия (возможность блокировать тирозинкиназу трансмембранного белка C-kit, подавляя этот сигнальный путь) сорафениб был исследован в доклинических испытаниях, где продемонстрировал эффективность на клеточных линиях гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО), резистентной к стандартным ингибиторам тирозинкиназ [12]. Это послужило основанием для проведения II фазы клинических исследований применения сорафениба при ГИСО.

В одно из таких исследований были включены 38 пациентов с ГИСО, имевших прогрессирование болезни после терапии иматинибом и сунитинибом по критериям RECIST [13]. У 74% пациентов на момент включения в исследование были метастазы в печени. Первичная лекарственная резистентность к иматинибу (ПИ) и сунитинибу (ПС) наблюдалась в 3 и 59% случаев соответственно. Больные получали сорафениб в дозе 400 мг 2 раза в сутки, медиана количества циклов была равна 4 (1–40), 42% пациентов получали сорафениб более 6 месяцев, 26% – более 12 месяцев. Редукция дозы препарата осуществлялась в 61% случаев. Контроль заболевания был достигнут в 68% случаев: частичная регрессия опухоли – в 13% (1 пациент с ПИ, 4 больных с ПС), стабилизация болезни – в 55% (3 пациента с ПИ, 18 больных с ПС). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,2 месяца, а медиана общей выживаемости – 11,6 месяца.

В 2011 г. А. Italiano и соавт. опубликовали ретроспективный анализ результатов лечения в 9 центрах больных ГИСО, резистентных к терапии иматинибом и сунитинибом [14]. Изучалась эффективность сорафениба в 3-й и 4-й линии лечения, по сравнению с иматинибом или нилотинибом, или поддерживающим лечением. Оказалось, что в 3-й линии лечения сорафениб обеспечил достижение наибольшей безрецидивной выживаемости – 6,1 месяца, не продемонстрировав при этом улучшения общей выживаемости; в 4-й линии лечения безрецидивная выживаемость составила 7,5 месяца, а общая выживаемость достигла 11,5 месяца.

Таким образом, сорафениб может рассматриваться в качестве одного из вариантов эффективной лекарственной терапии в 3-й или 4-й линии лечения ГИСО. Для пациентов, у которых наблюдается прогрессирование заболевания после применения двух-трех линий лечения стандартными ингибиторами тирозинкиназ, сорафениб может быть эффективной альтернативой симптоматическому лечению (в первую очередь, для проведения четвертой линии лечения). Также сорафениб оказался эффективным при лечении десмоидных опухолей. М. Gounder и соавт. провели исследование, в которое включили 11 первичных пациентов и 15 пациентов, которые в среднем получили 2 линии лечения [15]. Медиана длительности лечения составила 6 месяцев (2–29). Оценка эффективности проводилась по критериям RECIST 1.1, под которые подошло 24 пациента. У 6 из 24 пациентов (25%) отмечалась частичная регрессия, у 17 пациентов (70%) – стабилизация болезни. Прогрессирование заболевания было зафиксировано у 1 пациента. Учитывая ограниченный набор лекарственных средств, высокую вероятность рецидива болезни после хирургического лечения, эффективность сорафениба, наряду с другими препаратами, дает пациентам, не являющимся кандидатами для хирургического лечения,

существенную дополнительную возможность лекарственной терапии. Таким пациентам сорафениб может принести значительную выгоду в контроле над болезнью.

Одним из перспективных направлений является изучение комбинаций с включением сорафениба в схему лечения.

Эффективность сорафениба в комбинации с капецитабином изучалась при местнораспространенном и метастатическом HER2-негативном раке молочной железы в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании IIb фазы. В исследование было включено 229 пациентов, нуждавшихся в проведении первой или второй линии лечения, которые получали лекарственную терапию в режиме: капецитабин 1000 мг/м² ± сорафениб 400 мг 2 раза в сутки. Установлено, что добавление к режиму терапии сорафениба существенно увеличивает безрецидивную выживаемость (6,4 против 4,1 месяца) [16]. Сорафениб был изучен и оказался эффективным вариантом лечения в качестве первой, второй и даже третьей линии лечения для большого ряда злокачественных опухолей. Для многих пациентов, не имевших ранее надежды на сколько-нибудь эффективное лечение, препарат оказался возможностью для значимого увеличения выживаемости, достижения контроля заболевания при умеренном и достаточно узком профиле токсичности. Основными и наиболее актуальными показателями для применения сорафениба, безусловно, являются гепатоцеллюлярный и почечно-клеточный рак. Однако, как показывают данные приведенных исследований, это не единственная ниша для препарата, и он может быть использован для терапии целого ряда злокачественных опухолей.

Сорафениб продолжает изучаться в большом количестве клинических исследований, и перспективным направлением является использование его в комбинации с различными режимами химиотерапии и/или другими таргетными препаратами. 🍀



V Всероссийская урологическая видеоконференция

Оперативное лечение заболеваний органов мочеполовой системы

14–15 февраля 2013 года

Москва, Ленинский проспект, д. 158,
гостиница «Салют»

**Конференция проводится при поддержке
Министерства здравоохранения РФ
и Российского общества урологов**

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

Кафедра урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздравсоцразвития России,
НП «Ассоциация “Видеоурология”»

ПРЕДСЕДАТЕЛИ:

Л.В. Адамян, Н.А. Лопаткин, О.Б. Лоран, Ю.А. Шелыгин, С.П. Даренков

Формат конференции инновационный –
видеодоклады, позволяющие изучить актуальные теоретические и
практические вопросы оперативного лечения урологических заболеваний.
На конференции будут представлены видеодоклады по следующим темам:

- Реконструктивные операции в урогинекологии
 - Нейроурология
 - Онкоурология
- Лапароскопические и эндоскопические операции в урологии
 - Оперативная андрология

Официальный сайт конференции: www.urovideo.ru

Организационная поддержка: ООО «ВидеоМед»

Тел.: +7 (495) 952-43-45, +7 (985) 446-64-34; e-mail: sobilen@mail.ru, darenkov@list.ru



Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами

И.Э. КУЛИЕВА, к.м.н. Н.С. БЕСОВА

Частота метастатического поражения костной ткани на поздних стадиях рака молочной железы и предстательной железы достигает 75%, рака щитовидной железы – 60%, других видов рака – от 10 до 40%. Изменения костной ткани сопровождаются болью, патологическими переломами, другими явлениями, резко снижающими качество жизни больных. Улучшение качества жизни больных является одной из основных задач лечения на поздних стадиях рака. В работе приведены результаты нескольких исследований отечественного препарата Резорба при лечении больных с метастатическим поражением костей. Показано, что Резорба является эффективным и безопасным препаратом из группы бисфосфонатов. Лечение Резорбой (внутривенная инфузия один раз в месяц) удобно для пациентов и может проводиться в амбулаторных условиях. Во всех проведенных исследованиях показано, что Резорба быстро купирует болевой синдром, обеспечивает эффективную защиту костной ткани, подавляет деструктивные процессы в костях и способствует регенерации костной ткани, улучшая качество жизни онкологических больных. Препарат хорошо переносится, в том числе в сочетании с противоопухолевой терапией.

Кости являются частым местом метастазирования многих злокачественных опухолей. Частота метастатического поражения костей скелета при раке молочной железы и предстательной железы составляет до 75%, при раке щитовидной железы – 60%, раке легких – 30–40%, раке почки – 20–25%, при раке яичников и опухолях желудочно-кишечного тракта – менее 10% [1]. Появление метастазов в кости при солидных опухолях сопровождается нарушением минерального обмена и структуры костей. Костные метастазы в свою очередь клинически могут проявляться болью, гиперкальциемией, патологическими переломами и сдавлением спинного мозга – так называемыми осложнениями, связанными со скелетом (skeletal related events, SRE), приводящими к ухудшению качества жизни и инвалидизации больных. Зачастую развитие SRE препятствует продолжению спе-



Таблица 1. Частота появления осложнений, связанных со скелетом, при метастазах в кости различных злокачественных опухолей*

Осложнения, связанные со скелетом (SRE)	Частота, %		
	Рак молочной железы	Рак предстательной железы	Рак легкого
Пациенты с SRE ≥ 1	64	49	46
Патологические переломы	52	25	22
Гиперкальциемия	13	1	9
Компрессия спинного мозга	3	8	4

* По Н.А. Harvey, 2007.

цифического противоопухолевого лечения и впоследствии негативно влияет на продолжительность жизни больных. Костные осложнения в ряде случаев требуют дополнительного хирургического вмешательства и проведения лучевой терапии. Частота таких осложнений варьирует в зависимости от характера опухоли (табл. 1) и интенсивности проводимого лечения [2]. Боль, возникающая при метастазах в кости, часто плохо локализуется и может зависеть от множества факторов, таких как разрастание опухолевых масс, нестабильность скелета, образование микропереломов и патологических переломов, химическая стимуляция болевых рецепторов цитокинами, высвобождающимися из опухолевых клеток. Боль и другие осложнения, вызванные метастатическим поражением костей, могут значительно ограничивать функции различных органов, при этом пациенты зачастую нуждаются в госпитализации и хирургических вмешательствах различного объема для их коррекции. Переломы позвонков приводят к изменению осанки, уменьшению роста, функциональным нарушениям и значительному ограничению подвижности. Все это резко снижает качество жизни больных [3]. Одним из жизнеугрожающих метаболитических осложнений злокачественных опухолей является гиперкальциемия, которая встречается у 10–20% онкологических больных. На долю гиперкальциемии, вызванной злокачественными опухолями, приходится около 45% всех случаев ее возникновения. Чаще

всего гиперкальциемия развивается у пациентов с множественной миеломой (21–33%), раком легкого (7–16%), раком пищевода (6–28%) и раком молочной железы (5–23%) и может встречаться как при наличии метастазов в кости, так и без них [4]. В клинической практике под гиперкальциемией понимают концентрацию кальция в крови, превышающую верхнюю границу нормы – 2,6 ммоль/л. В зависимости от клинической значимости выделяют три степени гиперкальциемии: легкая – уровень кальция 2,6–3,0 ммоль/л, средняя – уровень кальция 3,0–3,38 ммоль/л и высокая – уровень кальция выше 3,38 ммоль/л. Симптомы проявления гиперкальциемии зависят от уровня кальция в крови и включают: сухость во рту, жажду, полиурию, запор, тошноту, рвоту, а в тяжелых случаях – почечную недостаточность и потерю сознания [2]. Наличие костных метастазов может быть подтверждено при помощи различных диагностических методов. Одним из наиболее доступных является рентгенография костей, которую применяют для определения уже довольно значительных костных деструкций. Наиболее часто для диагностики костных изменений используют радиоизотопное сканирование скелета. Однако для выявления ранних стадий бессимптомных метастазов этот метод является недостаточно точным. Так, ложно-позитивные результаты исследования могут отмечаться при дегенеративных и травматических повреждениях костной системы. Именно поэтому данные радио-

изотопного исследования требуют обязательного рентгенологического подтверждения. Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) не используются как скрининговые методы для выявления костных метастазов, но эти технологии могут применяться в дальнейшем для детального исследования аномальных зон, выявленных при сканировании или прямой рентгенографии. Позитронно-эмиссионное томографическое (ПЭТ) сканирование в настоящее время рекомендуется проводить тем больным, для которых хирургическое лечение потенциально возможно. При сравнении ПЭТ и традиционного радиоизотопного сканирования чувствительность методов составила 96 и 66% соответственно [5]. Сейчас для лечения метастатического поражения костей существует солидный арсенал методов:

- системная специфическая противоопухолевая терапия;
- локальное воздействие (хирургические вмешательства, лучевая терапия);
- сопроводительная терапия, направленная на подавление костной резорбции (бисфосфонаты);
- анальгезирующая терапия.

Клинические и экспериментальные исследования в области биологии развития костных метастазов позволили разработать новый класс препаратов, названных бисфосфонатами. Бисфосфонаты – это группа препаратов, основой структуры которых является пирофосфат, эндогенное соединение, регулирующее преципитацию и удаление минералов

Онкология



Таблица 2. Показания к применению бисфосфонатов

Препарат	Показания
Клодронат	Литические метастазы; гиперкальциемия
Ибандронат	Литические метастазы; гиперкальциемия; остеопороз в постменопаузе
Памидронат	Литические метастазы; гиперкальциемия
Золедронат	Литические, смешанные, бластические метастазы; гиперкальциемия Остеопороз в постменопаузе, болезнь Педжета

из кости. Бисфосфонаты, так же как и пирофосфат, связываются с кристаллами гидроксиапатита кости и предотвращают их рост и растворение. В отличие от пирофосфата, основной структурой которого является группа «фосфор – кислород – фосфор» (P–O–P), бисфосфонаты содержат структуру «фосфор – углерод – фосфор» (P–C–P), которая очень стабильна и устойчива к ферментативному гидролизу, благодаря чему бисфосфонаты прочнее связываются с костью [4]. Основными показаниями для применения препаратов группы бисфосфонатов являются метастатическое поражение костей при злокачественных опухолях и гиперкальциемия. В группу бисфосфонатов входят: золедроновая кислота (золедронат), ибандроновая кислота (ибандронат), клодроновая кислота (клодронат), памидроновая кислота (памидронат). Бисфосфонаты, наиболее часто используемые в клинической практике, представлены в таблице 2 [2]. Обычно бисфосфонаты хорошо переносятся больными. Самые частые побочные эффекты – гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгии, миалгии и обострение болей в костях), повышенная утомляемость, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (более выраженные у препаратов третьего поколения – вплоть до эрозивных эзофагитов и гастритов), также могут появляться слабость, одышка и отеки. Эти симптомы обычно выражены слабо, быстро проходят самостоятельно или требуют минимальной медикаментозной коррекции. При внутривенном применении бисфосфонатов возможно

нарушение функции почек, особенно у пациентов с сопутствующими почечными заболеваниями, что требует постоянного мониторинга уровня креатинина [6]. Единственным серьезным, но редким осложнением применения золедроната является остеонекроз челюсти, чаще нижней. При непрерывной терапии золедроновой кислотой в течение 12 месяцев остеонекроз челюсти развивается с частотой до 1%, при более длительном непрерывном лечении риск развития осложнения несколько увеличивается. Природа возникновения этого типа осложнений до конца неясна. К факторам риска развития остеонекроза челюсти относятся удаление зуба (или другая травма в полости рта), воздействие системных факторов (иммуносупрессия, химиотерапия, бисфосфонаты), а также злокачественное новообразование кости (как первичное, так и метастатическое) [2]. Золедроновая кислота (золедронат) – представитель третьего поколения сильнодействующих бисфосфонатов, который содержит второй атом азота в своем гетероциклическом кольце и обладает наиболее высокой антирезорбтивной активностью. Аминобисфосфонаты обладают способностью как подавлять активность остеокластов и снижать резорбцию костной ткани при метастазах опухоли, так и влиять на клеточное микроокружение в кости, препятствовать адгезии опухолевых клеток благодаря подавлению активности ряда ферментов [4]. Стоит отметить, что именно для золедроната в исследованиях *in vitro* показана прямая противоопухолевая активность в отношении клеток рака молоч-

ной железы, предстательной железы и рака легкого за счет снижения клеточной пролиферации, индукции апоптоза, подавления адгезии и инвазии в костный матрикс. Эти данные подтверждены рядом клинических исследований, показавших способность золедроновой кислоты потенцировать эффект цитостатиков [7, 8].

Отечественный препарат Резорба (производитель ЗАО «Фарм-Синтез», Россия, г. Москва) относится к новому классу высокоэффективных бисфосфонатов, обладающих избирательным действием на костную ткань. Резорба представляет собой золедроновую кислоту, расфасованную по 4 мг в один флакон, для внутривенного введения 1 раз в 28 дней в виде 15-минутной инфузии. Показаниями к применению являются:

- остеолитические, остеобластические и смешанные метастазы солидных опухолей; остеолитические очаги при множественной миеломе;
- гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью.

В Самарском областном клиническом онкологическом диспансере лечение золедронатом (препарат Резорба) было назначено четырем больным раком молочной железы с множественным метастатическим поражением костей [9]. Все пациентки исходно имели выраженный болевой синдром до 4-й степени по шкале ВОЗ. Препарат вводили внутривенно капельно 1 раз в 30 дней, каждая из пациенток получила по два введения. У всех больных после первой же инфузии препарата было отмечено снижение болевого синдрома на 1 балл. После двух введений у одной больной отмечена стабилизация болевых ощущений, у трех – дальнейшее уменьшение болевого синдрома, что способствовало улучшению качества их жизни. При контрольном сканировании, проведенном после двух курсов применения Резорбы, у всех пациенток отмечена стабилизация метастатического процесса в костях скелета. Концентрация кальция в сыворотке крови во



всех случаях находилась в пределах нормы, концентрация фосфора сохранялась на нижних границах нормы. Побочные эффекты исследователями не описаны.

В Московской онкологической больнице № 62 Красногорского района лечение Резорбой было проведено 11 пациентам, имеющим множественные метастазы в кости скелета [10]. Наличие метастазов подтверждено при рентгеновском исследовании, сканировании костей скелета, компьютерной томографии и морфологически. По характеру очагов в костях выявлены остеолитические и смешанные метастазы. У всех пациентов исходно отмечался выраженный болевой синдром, обусловливавший нарушение общего состояния 2–4-й степени по шкале ВОЗ, вызванный метастатическим поражением. Препарат Резорба вводили 1 раз в 28 дней, пациенты получили по 1–2 введения. Аллергических и побочных реакций при применении Резорбы не отмечено. Гриппоподобного синдрома, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта не выявлено. Местных реакций в месте введения не было. Отсроченные нежелательные реакции авторами не описаны. Концентрация кальция в сыворотке крови не выходила за пределы нормы, концентрация фосфора сохранялась на нижних границах нормы. Так же как и в предыдущем исследовании, после первого введения препарата Резорба у всех больных было отмечено снижение болевого синдрома на 1 балл, после двух инфузий стабилизация болевых ощущений наблюдалась в 25% случаев, дальнейшее уменьшение интенсивности болевого синдрома – в 75%.

В Новосибирском городском гематологическом центре было проведено изучение эффективности препарата Резорба в отношении предупреждения и/или снижения частоты развития скелетных осложнений у больных множественной миеломой. В исследование было включено 30 пациентов в возрасте от 38 до 76 лет, из них первичных – 18 (60%) [11]. Ос-

тальным 12 больным на момент включения уже было проведено противоопухолевое лечение, в результате которого у 2 (6,6%) больных была отмечена частичная регрессия процесса, у 7 (23,3%) – стабилизация, у 3 (10,1%) – прогрессирование заболевания с нарастанием остеодеструктивного процесса. Все пациенты на момент включения в исследование получали курсы полихимиотерапии (MPV: мелфалан, винкристин, преднизолон; M-2: мелфалан, винкристин, циклофосамид, ломустин, преднизолон; MP: мелфалан, преднизолон), а также терапию бортезомибом в монорежиме или в комбинации с дексаметазоном либо MP. Пациенты были разделены на 2 группы. Больным первой группы (20 человек) на фоне стандартной химиотерапии вводили Резорбу каждые 4 недели в дозе 4 мг внутривенно капельно в течение 15 минут. Дополнительно перорально назначали препараты кальция в дозе 500 мг в сутки с витамином D в дозе 400 МЕ в сутки. Группу сравнения составили 10 пациентов, получавших аналогичное лечение без дополнительной терапии бисфосфонатами.

Обязательный комплекс обследования, проведенный перед началом лечения Резорбой и после 6–8 курсов, включал в себя сбор жалоб, анамнез, физикальное обследование, оценку общего состояния больного (по ВОЗ), оценку интенсивности болевого синдрома (по шкале ВОЗ), клинический и биохимический анализы крови с обязательным исследованием уровня креатинина, мочевины, кальция и фосфора, общий анализ мочи. Была выполнена рентгенография всех отделов позвоночника и всех плоских костей, проксимальных отделов плечевых и бедренных костей. Исследование других костей выполнялось по клиническим показаниям.

По данным рентгенографии, у большинства пациентов обеих групп до начала терапии определялись множественные очаги деструкции костной ткани: у 18 больных (90%) – в исследуемой группе

Лечение Резорбой удобно для пациентов, так как препарат вводится в виде кратковременной инфузии 1 раз в месяц, что легко может быть проведено в амбулаторных условиях.

и у 8 (80%) – в группе контроля. Костные осложнения в виде патологических и компрессионных переломов тел позвонков отмечены у 12 больных (60%) в исследуемой и у 5 больных (50%) – в контрольной группе. Гиперкальциемия и гиперфосфатемия, по данным биохимического исследования крови, наблюдались у 30% больных в обеих группах. При оценке болевого синдрома по шкале ВОЗ выявлено следующее: 0 баллов – у 11 (55%) пациентов исследуемой группы и у 5 (50%) из группы сравнения; 1 балл – у 6 (30%) и 3 (30%); 2 балла – у 3 (15%) и 2 (20%) больных соответственно. Следует отметить, что, согласно критериям шкалы ВОЗ, до начала терапии оценка общего состояния 0–1 балл была зарегистрирована у 11 больных из исследуемой группы и у 5 – из группы контроля, 2–3 балла – у 9 и 5 человек соответственно.

Оценка эффективности препарата Резорба проводилась после 6–8 циклов терапии. 12 пациентам (60%) было проведено 8 циклов, 8 (40%) – 6 циклов лечения. По данным рентгенографии костей, стабилизация остеодеструктивного процесса наблюдалась у 90% пациентов исследуемой группы (у 18 из 20) и у 70% (7 из 10) из группы контроля ($p < 0,05$). По сравнению с группой контроля у пациентов, получавших Резорбу, значительно чаще (в 55 против 30% случаев, $p < 0,05$) было отмечено появление репарации в очагах остеолита. Частота скелетных осложнений, связанных с прогрессированием опухолевого процесса, была достоверно ниже в группе пациентов, получавших Резорбу, по сравнению с контрольной груп-

Онкология



Таблица 3. Частота и структура нежелательных эффектов на фоне терапии Резорбой у больных множественной миеломой (n = 20)

Побочные эффекты	Частота, абс. (%)
Лихорадка	6 (30)
Гриппоподобный синдром	4 (20)
Гипокальциемия	3 (15)
Боли в костях	2 (10)
Генерализованные боли	1 (5)

пой. Так, усиление остеолитического процесса зарегистрировано у 1 из 20 больных первой группы (патологический перелом ключицы) и у 2 из 10 пациентов контрольной группы (компрессионные переломы тел позвонков). Следует отдельно отметить, что из 3 пациентов, включенных в исследование в фазе прогрессирования заболевания и получавших терапию золедроновой кислотой (Резорбой), у двух к концу лечения достигнута стабилизация остеодеструктивного процесса и костные осложнения отсутствовали. Уменьшение болевого синдрома большинство пациентов исследуемой группы отмечали уже после первой инфузии Резорбы. Полное купирование болевого синдрома достигнуто уже после 2-го введения препарата, а потребность в периодическом применении анальгетиков сохранялась только у 3 (15%) пациентов из исследуемой группы. При этом улучшилось качество жизни больных, им не требовался посторонний уход, в отличие от пациентов контрольной группы, в которой у 30% больных сохранялась потребность в приеме анальгетиков (то есть была в 2 раза выше ($p < 0,05$)), и они нуждались и в постороннем уходе.

При исследовании концентраций кальция и фосфора в сыворотке крови в динамике снижение данных показателей отмечено у 20 (100%) пациентов исследуемой группы и у 7 из 10 (70%) больных группы контроля. Концентрация гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов во время лече-

ния Резорбой оставались неизменными. Отрицательного влияния на функциональное состояние почек золедроновая кислота (препарат Резорба) не оказывала, все исследованные показатели функции почек соответствовали норме. Побочные эффекты при введении Резорбы отмечены у 30% больных (у 6 из 20) и представлены в таблице 3. Однако все эти симптомы соответствовали легкой степени тяжести, легко купировались и не требовали отмены препарата.

В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН также проведено исследование эффективности препарата Резорба в плане снижения интенсивности болевого синдрома и предупреждения и/или снижения частоты развития костных осложнений у больных раком легкого с метастазами в кости [12]. В исследовании приняли участие 13 больных в возрасте от 33 до 72 лет, получивших 63 введения Резорбы. У всех больных на момент включения в исследование была IV стадия распространенности заболевания. По морфологическому типу у 8 пациентов (61,5%) был диагностирован немелкоклеточный рак легкого (5 – аденокарцинома, 3 – плоскоклеточный рак), у 5 пациентов (38,5%) – мелкоклеточный рак легкого. Необходимо отметить, что 2 больных имели длительный анамнез заболевания (более 12 месяцев), у 3 пациентов кости были единственным местом метастазирования рака. У всех больных наличие метастазов в кости подтверждено радиоизотопным, рентгеновским, КТ- и/или МРТ-методами исследования, в некоторых случаях проводилось ПЭТ-исследование. Рентгенологический контроль в процессе лечения препаратом Резорба проводился всем пациентам.

На момент включения все больные жаловались на боли различной локализации от незначительной до сильной (I–IV ст. по шкале STCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events – Критерии оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений)) и использовали в качестве обезболи-

вания неопиоидные анальгетики и даже препараты наркотического ряда. В процессе лечения бисфосфонатом Резорба пациенты 1 раз в 3 дня оценивали интенсивность боли по шкалам, специально подобранным для данного исследования: визуально-аналоговой шкале, шкале вербальных оценок и мимической шкале оценки боли. Для объективной оценки динамики болевого синдрома пациенты или их родственники ежедневно заполняли график приема обезболивающих препаратов в период лечения. Оценка общего состояния для всей группы пациентов перед началом лечения Резорбой по шкале ВОЗ-ECOG составляла ≥ 2 , что свидетельствовало о значительном снижении качества жизни. У всех больных перед каждым введением препарата производили забор крови на биохимический анализ с обязательным исследованием уровня креатинина, щелочной фосфатазы и кальция. На момент включения в исследование трое пациентов получили курс паллиативной лучевой терапии с обезболивающей целью, однако специфического противоопухолевого лечения они не получали; у пяти больных наличие метастазов в кости было диагностировано одновременно с основным онкологическим диагнозом, поэтому они также не получали никакого лечения; в анамнезе у пяти пациентов уже были многократные циклы цитостатической терапии с использованием различных препаратов – этопозида, цисплатина, карбоплатина, доксорубицина, арабинопиранозилметил нитрозомочевины, гемцитабина, паклитаксела, иринотекана, винкристина и др., на фоне которых при очередном обследовании были выявлены метастазы в кости, после чего к основному лечению присоединяли бисфосфонаты. У одного больного еще перед началом лечения в рамках нашего исследования по данным КТ отмечался компрессионный перелом на уровне Th8 тела позвонка. Троем больным перед назначением Резорбы с обезболивающей



ОПТИМАЛЬНАЯ лечебно-диагностическая комбинация при резорбции костной ткани

РЕЗОСКАН

^{99m}Tc-золедроновая кислота

- Современная диагностика вторичных злокачественных новообразований скелета
- Раннее выявление литических, бластных, смешанных метастазов при остеосцинтиграфических исследованиях
- Оценка эффективности терапии пациентов с метастазами скелета в динамике

РЕЗОРБА

золедроновая кислота

- Препарат последнего поколения в терапии резорбции костной ткани
- Эффективная терапия костных метастазов солидных опухолей и множественной миеломы
- Подавление деструкции и активация костной регенерации



НОВЫЙ СТАНДАРТ
 диагностики и терапии



**ФАРМ
 СИНТЕЗ**

ЗАО «Фарм-Синтез»
 115419, г. Москва, 2-й Роцинский пр., д. 8
 Тел./факс: (495) 796-9433 / 796-9434
www.pharm-sintez.ru

Настоящая забота о Вашем будущем



Резорба быстро купирует болевой синдром, обеспечивает эффективную защиту костной ткани, подавляет деструктивные процессы в костях и способствует регенерации костной ткани, улучшая качество жизни онкологических больных.

целью был проведен курс лучевой терапии.

Клиническую эффективность проводимой терапии оценивали по следующим показателям: изменение выраженности болевого синдрома, отсутствие новых очагов поражения костей и репарация костных метастазов по данным рентгеновских исследований.

В исследуемой группе больных каждый пациент получил от 3 до 9 (в среднем 6) введений Резорбы по 4 мг в виде 15–30-минутной инфузии в среднем каждые 30 дней (26–34 дня). Лечение в основном проводилось в амбулаторных условиях. До начала лечения гиперкальциемии не было выявлено ни у одного из 13 больных. В процессе лечения гипокальциемия и повышение уровня креатинина в плазме крови не зарегистрированы. Непосредственных побочных реакций во время инфузии не было зафиксировано ни у одного больного.

Повышение уровня щелочной фосфатазы перед лечением было выявлено у 6 больных (46,1% от общей группы), нормализация показателя отмечена у 4 из них (67%) уже после 2–4 инфузий Резорбы. У 2 пациентов зафиксировано снижение уровня щелочной фосфатазы, однако нормальный уровень не был достигнут, возможно, вследствие ограниченного срока наблюдения. На протяжении всего периода введения Резорбы у 8 больных (61,5%) рентгенологически новых очагов в костях за период наблюдения выявлено не было. Новые метастатические

очаги в костях появились у 2 больных (15,4%) после двух и шести инфузий Резорбы, то есть через 2 и 8 месяцев после начала лечения соответственно.

Патологические переломы выявлены у 4 больных (30,8%), из них у 3 (23,1%) – в процессе терапии золедроновой кислотой. У одного из этих пациентов появилась клиника компрессии спинного мозга, что не удалось подтвердить рентгенологически из-за тяжести состояния. У двух больных патологические переломы были зарегистрированы рентгенологически: у одного больного компрессионный перелом на уровне тел L1–4 позвонков был выявлен после 1-й инфузии Резорбы; у второго – патологический перелом правой бедренной кости был обнаружен в области ранее выявленного метастаза. Один больной (7,7%) перед включением в исследование уже получал курс лучевой терапии по поводу компрессионного перелома Th8.

При рентгенологическом контроле у 50% больных была зафиксирована репарация костной ткани разной степени интенсивности после 1–5 курсов (в среднем после 3 курсов) лечения Резорбой.

Интенсивность болевого синдрома, выявленного у всех больных перед началом лечения Резорбой, в процессе лечения снижалась. После 2–3 инфузий препарата жалобы на боли прекратились у 12 (92,3%) больных, и только один пациент отмечал усиление болей в костях.

При анализе дневников пациентов, состоящих из трех шкал оценки интенсивности боли (субъективная оценка) и графика приема анальгетиков (объективная оценка), обращает на себя внимание усиление болей на 2–5-е сутки после инфузии Резорбы у 9 пациентов (69,2%). Однако в течение последующих 26–34 дней между курсами лечения бисфосфонатом пациенты отмечали снижение болевого синдрома до минимального уровня на 13–25-е сутки лечения. Спустя 60–86 дней (в среднем 73 дня) после начала лечения

в 69,2% случаев пациенты прекращали использовать обезболивающие препараты, в 30,8% случаев снижали дозы принимаемых анальгетиков.

В 40% случаев отмечено несоответствие оценки боли пациентами по шкалам интенсивности болевого синдрома и дозировкам используемых обезболивающих препаратов.

Среди побочных явлений при введении Резорбы наиболее часто встречалась лихорадка на 2–3-и сутки у 3 больных (23,1%), которая соответствовала легкой степени тяжести и быстро купировалась приемом жаропонижающих средств.

Концентрации гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов и нейтрофилов на фоне применения Резорбы не изменялись.

В проведенном исследовании регулярный биохимический мониторинг не выявил отрицательного влияния Резорбы на функциональное состояние почек, несмотря на параллельно вводимые нефротоксичные цитостатики.

Таким образом, результаты вышеизложенных исследований показали, что Резорба является эффективным и безопасным препаратом из группы бисфосфонатов. Лечение Резорбой удобно для пациентов, так как препарат вводится в виде кратковременной инфузии 1 раз в месяц, что легко может быть проведено в амбулаторных условиях. Во всех проведенных исследованиях показано, что Резорба быстро купирует болевой синдром, обеспечивает эффективную защиту костной ткани, подавляет деструктивные процессы в костях и способствует регенерации костной ткани, улучшая качество жизни онкологических больных. Препарат хорошо переносится, в том числе в сочетании с противоопухолевой терапией.

Полученные данные позволяют надеяться на то, что препарат Резорба может занять достойное место в сопроводительной терапии больных с метастатическим поражением костей различной этиологии. ☺



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общемедицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Химиотерапия и антибиотики
- Акушерство и гинекология
- Фтизиатрия
- Клиническая фармакология
- Стоматология
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (неврология и нейрогенетика)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Гастроэнтерология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: www.medlife.ru

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



Применение отечественного аналога пролонгированного соматостатина Октреотид-депо™ в дозах 20–40 мг у больных НЭО. Опыт отделения химиотерапии РОНЦ

Г.С. ЕМЕЛЬЯНОВА, к.м.н. А.А. МАРКОВИЧ,
к.м.н. А.Е. КУЗЬМИНОВ, д.м.н. Н.Ф. ОРЕЛ,
д.м.н., проф. В.А. ГОРБУНОВА

Авторами представлен собственный опыт применения синтетического пролонгированного аналога соматостатина Октреотид-депо™ (производства компании «Фарм-Синтез») у больных диссеминированными формами нейроэндокринных опухолей. Показана хорошая переносимость и эффективность применения препарата Октреотид-депо™ у таких больных как при совместном применении с иммунотерапией и химиотерапией, так и в монотерапии, что выразилось в достижении контроля симптомов карциноидного синдрома опухоли и отсутствии нежелательных побочных явлений на фоне терапии препаратом.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой разнородную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток, находящихся в любой части тела. Эти опухоли характеризуются способностью продуцировать пептиды, которые вызывают типичные гормональные синдромы. Большинство нейроэндокринных опухолей растут медленнее, чем другие эпителиальные злокачественные новообразования, однако и они могут быть агрессивными и резистентными к лечению.

По данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), в США заболеваемость НЭО на 1 января 2004 г. составила 35 случаев на 100 000 населения. За последние 30 лет отмечается значительное увеличение заболеваемости НЭО всех локализаций. При анализе базы данных SEER было отмечено увеличение продолжительности жизни больных с метастатическими нейроэндокринными опухолями за период с 1988 по 2004 г. Авторы предположили, что одной из возможных причин послужило внедрение

в 1987 г. в практику октреотида, который применялся для купирования карциноидного криза [1]. В России до сегодняшнего дня нет статистических данных по заболеваемости нейроэндокринными опухолями. Это затрудняет анализ результатов лечения и выработку диагностического алгоритма.

Особое место в лечении больных с функционально активными НЭО имеют аналоги природного соматостатина (октреотид, ланреотид, пасиреотид). Влияние соматостатина на эндокринные клетки осуществляется различными механизмами, что приводит к угнетению таких клеточных функций, как секреция, подвижность и пролиферация. Осуществление биологических эффектов соматостатина происходит через специфические соматостатиновые рецепторы (ССР) [2]. Всего выделено 5 подтипов ССР (рис. 1). Биологические эффекты аналогов соматостатина связаны с их сродством к определенному типу рецепторов. Торможе-

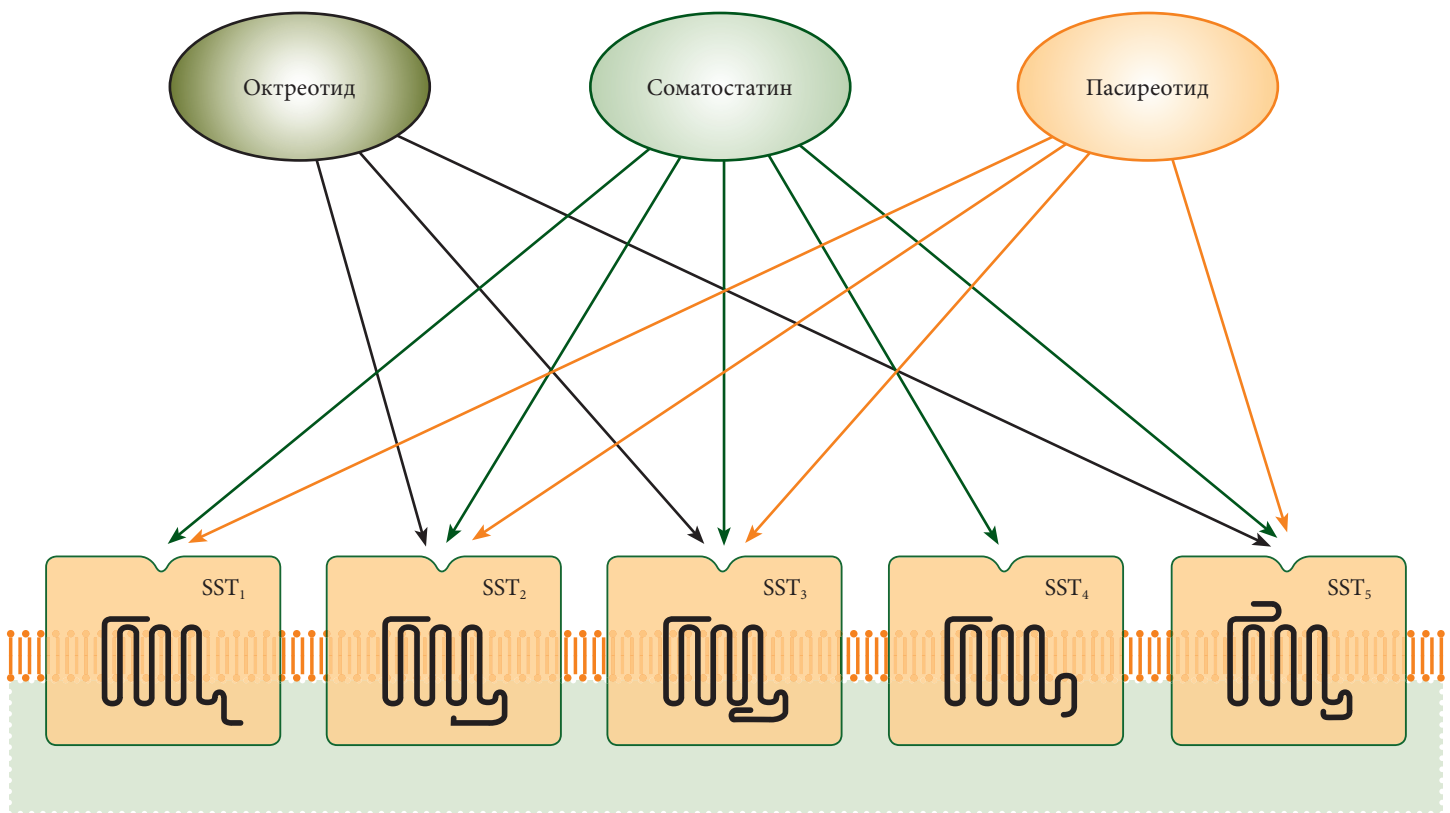


Рис. 1. Сродство аналогов соматостатина к рецепторам соматостатина

ние секреции связано со SSTR2. Сродством к этому типу рецепторов обладают все синтетические аналоги соматостатина, применяемые в настоящее время. Рецепторы соматостатина представлены и в первичных опухолях, и в их метастазах [3].

Соматостатин в организме человека существует в двух формах (SRIF – somatotropin release-inhibiting factor – фактор, угнетающий выделение соматотропина): SRIF-14, состоящий из 14 аминокислот (рис. 2), и SRIF-28, состоящий из 28 аминокислот. Природный соматостатин имеет короткий период полураспада – 3 минуты, поэтому не может быть использован для лечения нейроэндокринных опухолей.

Для этих целей используется аналог соматостатина – октреотид, полураспад которого составляет 2 часа (рис. 3).

Октреотид – синтетический аналог соматостатина, обладающий сходными с ним фармакологичес-

кими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет секрецию гормона роста (соматотропина), инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина, как патологически повышенную, так и вызванную приемом пищи; также подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулированную аргинином. Октреотид подавляет секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберинном.

Применяется в дозе 100 мкг 3 раза в день ежедневно. Возможно назначение до 1200 мкг в сутки с использованием внутривенного пути введения.

В настоящее время создана депо-форма октреотида. Кроме удобства (поскольку применяется один раз в месяц), она имеет преимущества перед короткоживущим октреотидом за счет поддержания непрерывной концентрации препарата в организме, что увеличивает симптоматический и противоопухолевый эффекты.

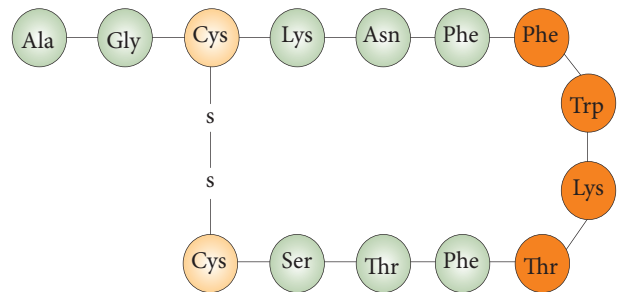


Рис. 2. Природный (нативный) октреотид

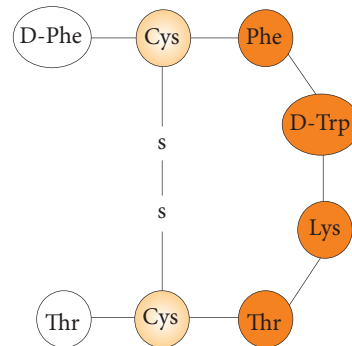


Рис. 3. Октреотида ацетат



Таблица 1. Влияние октреотида на рост опухоли у больных с генерализованными формами НЭО

Исследование	Результаты
<i>Стандартные дозы октреотида</i>	
L. Saltz и соавт., 1993 (n = 34) [4]	Стабилизация роста опухоли 2–27 месяцев – 50% Без регресса опухоли
R. Arnold и соавт., 1996 (n = 52) [5]	Стабилизация роста опухоли 3–6 месяцев – 36% Без регресса опухоли
M. Di Bartolomeo и соавт., 1996 (n = 38) [6]	Стабилизация роста опухоли 6–32 месяца – 52% Частичный регресс опухоли – 3%
<i>Высокие дозы октреотида</i>	
S. Faiss и соавт., 1999 (n = 30) [7]	Стабилизация > 12 месяцев – 70% Частичный регресс опухоли – 3% Полная ремиссия – 3%
V. Eriksson и соавт., 1997 (n = 13) [8]	Стабилизация роста опухоли 6–32 месяца – 70% Частичный регресс опухоли – 5%

Таблица 2. Исходные демографические и клинические характеристики больных, включенных в исследование

Показатель	Абс.	%
Пол		
• мужчины	4	23,5
• женщины	13	76,5
Возраст, лет		
• медиана	55	
• диапазон	28–71	
Grade		
• G1	3	17,7
• G2	8	47
• G3	2	11,8
• Gx	4	23,5
Локализация первичного очага		
• поджелудочная железа	2	11,8
• кишечник	7	41,1
• тимус	1	5,9
• легкое	1	5,9
• НПО	6	35,3
Распространенность		
• печень	13	76,5
• кости	1	5,9
• лимфоузлы	4	23,5
• легкие	1	5,9
• изолированное поражение печени	9	52,9
Число зон поражения		
• 1	11	64,7
• > 1	6	35,3
Лечение		
• только пролонгированный октреотид	6	35,3
• пролонгированный октреотид + иммунотерапия	11	64,7
Удаление первичной опухоли (циторедукция)		
• да	8	47
• нет	9	53
Карциноидный синдром		
• биохимический*	2	11,8
• клинический	13	76,4
• АКТП-эктопированный синдром	2	11,8

* Имеется повышение биохимических маркеров, без клинических проявлений.

Октреотид оказывает симптоматический эффект, понижая секрецию гормонов и пептидов. Антипролиферативное действие аналогов соматостатина в отношении высокодифференцированных метастатических НЭО остается предметом дискуссий. В таблице 1 представлены сводные литературные данные, демонстрирующие эффект препарата при НЭО в стандартных и высоких дозах. Стабилизация опухоли отмечалась в 36–70% случаев. Регрессия опухоли отмечалась лишь в 3–5% случаев при использовании высоких доз препарата.

В 2009 г. было проведено плацебоконтролируемое двойное слепое исследование III В фазы (PROMID), в котором участвовали больные с высокодифференцированными НЭО из производных средней кишки (тонкая кишка, аппендикс, слепая и восходящий отдел ободочной кишки). Проверялась гипотеза о том, что октреотид обладает антипролиферативным эффектом, удлиняет время до прогрессирования опухоли и продолжительность жизни. Больных, ранее не получавших лечения, случайным образом распределили на группы приема плацебо и октреотида ЛАР в дозе 30 мг в/м; инъекции повторяли ежемесячно до наступления прогрессирования опухоли или смерти пациента. Основным оцениваемым показателем эффективности было время до прогрессирования, дополнительными показателями служили продолжительность жизни и противоопухолевый ответ. В исследовании участвовали 85 пациентов: 42 человека – в группе приема октреотида и 43 – в группе плацебо. Медиана времени до прогрессирования в группах октреотида ЛАР и плацебо составила 14,3 и 6 месяцев соответственно (отношение рисков (ОР) 0,34; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,20–0,59; $p = 0,000072$). Через 6 месяцев лечения стабилизация заболевания отмечена у 66,7% пациентов из группы октреотида ЛАР и у 37,2% – из группы плацебо. Функционально



активные и неактивные опухоли реагировали на терапию сходным образом. Наиболее благоприятные результаты лечения отмечены при низкой степени метастатического поражения печени, а также после удаления первичной опухоли. Авторами был сделан вывод о том, что октреотид статистически значимо увеличивает время до прогрессирования по сравнению с плацебо у больных с функционально активными и неактивными метастатическими НЭО средней кишки [9].

Характеристика больных и методы исследования

В нашем исследовании изучался Октреотид-депо™ – синтетический пролонгированный аналог соматостатина отечественного производства (выпускается компанией «Фарм-Синтез»), зарегистрированный в России в 2006 г. В исследование вошли больные с морфологически подтвержденным диагнозом нейроэндокринной опухоли, в основном G1 и G2, ранее получавшие лечение, у которых зарегистрировано прогрессирование либо отмечалось повышение биохимических маркеров и недостаточный контроль симптомов карциноидного синдрома. Все больные имели диссеминированный опухолевый процесс. Всего препарат Октреотид-депо™ получали 47 больных. У 30 человек препарат использовался в сочетании с химиотерапией в режиме XELOX для купирования симптомов карциноидного синдрома. 17 больных получали биотерапию как самостоятельный вид лечения. В нашей статье анализируется эффективность препарата именно в этой группе больных. Все больные получали препарат Октреотид-депо™ в дозах от 20 до 40 мг в/м 1 раз в 28 дней. Характеристика больных представлена в таблице 2.

Результаты

Основным оцениваемым показателем была медиана времени до прогрессирования (ВДП), отсчет времени происходил от момен-

Таблица 3. Эффективность терапии препаратом Октреотид-депо™

Параметр оценки	Количество пациентов	
	Абс.	%
<i>Объективный эффект</i>		
ЧЭ (частичный эффект)	2	11,7
СБ (стабилизация болезни)	12	70,6
ПБ (прогрессирование болезни)	3	17,7
<i>Биохимический эффект</i>		
Снижение маркеров	14	82,3
Повышение маркеров	3	17,7
<i>Симптоматический эффект</i>		
Симптомы купируются полностью	7	41,2
Симптомы купируются частично	7	41,2
Симптомы не купируются	1	5,9
Биохимический синдром	2	11,7
Медиана ВДП, мес.	18 мес.	
Медиана общей выживаемости	Не достигнута	

та начала лечения препаратом Октреотид-депо™. Кроме этого оценивалась медиана выживаемости, а также объективный эффект. Дополнительным оцениваемым показателем была переносимость лечения.

Оценку эффекта проводили с помощью КТ, УЗИ и рентгенографии, а также по биохимическим маркерам и динамике клинических проявлений карциноидного синдрома. Объективный эффект оценен у 17 больных.

Частичный эффект отмечен у 2 больных, получавших Октреотид-депо™ в сочетании с интерферонами. У одного пациента с НЭО тимуса и АКТГ-эктопированным синдромом биохимического и клинического эффекта отмечено не было.

Симптоматический эффект был отмечен практически у всех из 30 больных, получающих Октреотид-депо™ в сочетании с химиотерапией, и был подтвержден биохимическим эффектом (снижением уровня гормонов) [10].

Нежелательных побочных явлений, связанных с применением препарата Октреотид-депо™, отмечено не было. Гриппоподобный

Симптоматический эффект был отмечен практически у всех из 30 больных, получающих Октреотид-депо™ в сочетании с химиотерапией, и был подтвержден биохимическим эффектом (снижением уровня гормонов).

синдром, связанный с применением интерферона, отмечался у 3 из 11 пациентов (27,3%), получавших Октреотид-депо™ в сочетании с интерфероном.

Вывод

Октреотид-депо™ в дозах 20–40 мг позволяет контролировать симптомы карциноидного синдрома опухоли у больных диссеминированными формами нейроэндокринных опухолей как при совместном применении с иммунотерапией и химиотерапией, так и в монотерапии и имеет хорошую переносимость. Добавление препарата Октреотид-депо™ не увеличивало токсичность иммунотерапии и химиотерапии. 🌱

Литература
→ С. 52



Мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) как показатель эффективности ингибиторов тирозинкиназ у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ)*

Д.м.н., проф. В.А. ГОРБУНОВА, д.б.н. Н.Н. МАЗУРЕНКО,
к.м.н. И.М. ГАГАРИН, к.м.н. А.А. КОЛОМЕЙЦЕВА,
В.В. МОЧАЛЬНИКОВА

Изучены эффективность низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ – эрлотиниба и gefитиниба – в лечении больных распространенным НМРЛ с мутациями в генах EGFR и KRAS в опухоли, проведена сравнительная оценка непосредственной эффективности и отдаленных результатов лечения эрлотинибом и gefитинибом у пациентов в зависимости от наличия мутаций.

Показано, что наличие мутаций гена EGFR является важным молекулярным маркером эффективности лечения этими таргетными препаратами. Кроме того, по результатам большинства исследований при анализе групп пациентов был выявлен ряд факторов, которые тоже могут служить маркерами эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ. К ним, в первую очередь, относят гистологический тип рака легкого (аденокарцинома или бронхиоло-альвеолярный рак), монголоидную расу, женский пол, отсутствие или минимальное курение в анамнезе.

С начала XX века рак легкого является самым распространенным онкологическим заболеванием в мире. В Российской Федерации рак легкого стоит на первом месте по частоте заболевания у мужчин и на девятом месте у женщин [1]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет примерно 85% всех случаев рака легкого [2]. Среди НМРЛ наиболее часто встречаются аденокарцинома и плоскоклеточный рак легкого (30–45 и 25–40% соответственно). Для рака легкого характерна аутокринная активация сигнальных каскадов. Основные пути передачи митогенного сигнала в клетке – RAS/MAPK или PI3K/

* Работа выполнена при поддержке Федеральной целевой программы Минобрнауки (ГК №16.512.11.2238).



АКТ сигнальные каскады. В большинстве случаев рака легкого наблюдается повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR), обладающего тирозинкиназной активностью. Активация EGFR при раке легкого происходит вследствие мутаций, наиболее важными из которых являются делеции либо точечные замены аминокислот в тирозинкиназном домене белка. Одним из классов таргетных препаратов, подавляющих активность рецептора EGFR, являются низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ, блокирующие АТФ-связывающий домен EGFR и тем самым ингибирующие передачу сигнала от этого рецептора. К этому классу препаратов относятся gefitinib (Иресса, ZD1839, gefitinib) и эрлотиниб (Тарцева, OSI-774, erlotinib), одобренные для лечения диссеминированного НМРЛ [3]. Эти таргетные препараты проявляют высокий клинический эффект преимущественно по отношению к тем опухолям, которые содержат мутацию в киназном домене рецептора, кодируемом 18–21-м экзонами гена EGFR. Эти мутации обнаруживают более чем в 30% случаев НМРЛ в странах Восточной Азии, но лишь в 10% опухолей у пациентов других рас и национальностей [4]. Поэтому мутации EGFR являются прогностическим маркером чувствительности НМРЛ, и в первую очередь аденокарцином, к таргетной терапии gefitinibом и эрлотинибом. Необходимо отметить, что при раке легкого независимо от EGFR часто имеет место активация RAS/MAPK пути за счет мутации гена KRAS. Известно, что мутации KRAS не препятствуют действию ингибиторов EGFR gefitiniba и эрлотиниба, но снижают эффективность терапии [5]. Таким образом, определение мутаций EGFR и KRAS является необходимым тестом при отборе больных для назначения таргетной терапии.

Таблица 1. Характеристика больных НМРЛ, прошедших генетическое тестирование (n = 114)

Характеристика	Значение
Пол <ul style="list-style-type: none"> ▪ мужчины, % (абс.) ▪ женщины, % (абс.) 	61,4 (70) 38,6 (44)
Средний возраст <ul style="list-style-type: none"> ▪ мужчины, лет ▪ женщины, лет 	57 (28–84) 55 (24–77)
Гистологический тип опухоли <ul style="list-style-type: none"> ▪ аденокарцинома, % (абс.) ▪ плоскоклеточный рак, % (абс.) 	88,7 (101) 11,4 (13)
Курение <ul style="list-style-type: none"> ▪ курящие, % (абс.) ▪ некурящие, % (абс.) ▪ бывшие курильщики, % (абс.) 	9,6 (11) 86 (98) 4,4 (5)

Целью работы явилось определение частоты и спектра мутаций в генах EGFR и KRAS, а также оценка эффективности эрлотиниба и gefitiniba в лечении больных распространенным НМРЛ с мутациями EGFR и KRAS в опухоли.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 114 больных НМРЛ, проходивших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Анализ мутаций проводили в лаборатории онкогеномики НИИ канцерогенеза «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием. Мутации в 18–21-м экзонах гена EGFR и во 2-м экзоне гена KRAS определяли в ДНК из опухолевых клеток рака легкого, полученных путем микродиссекции архивных парафиновых срезов операционного или биопсийного материала.

Лечение больных и оценку эффективности эрлотиниба и gefitiniba проводили в отделении химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. В исследование включены 38 больных неоперабельным или рецидивным НМРЛ, подтвержденным цитологически или морфологически, у которых отмечалось

прогрессирование на первой и/или второй линиях стандартных режимов химиотерапии. Исключение составляли пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, имеющие противопоказания для проведения традиционного лекарственного лечения. Таким больным ингибиторы тирозинкиназ назначали в качестве терапии первой линии. Для статистической обработки данных использовался пакет программ STATISTICA® 6.0.

Характеристики больных НМРЛ, прошедших генетическое тестирование, обобщены в таблице 1. Среди больных НМРЛ преобладали мужчины (61,4%), чаще НМРЛ обнаруживали у больных в возрасте 50–70 лет, однако 4,7% больных НМРЛ были моложе 30 лет. Большинство исследованных опухолей гистологически были представлены аденокарциномой легкого (88,7%, 101/114), остальные – плоскоклеточным раком. Подавляющее большинство больных были некурящими

Определение мутаций EGFR и KRAS является необходимым тестом при отборе больных для назначения таргетной терапии при НМРЛ.



Частота мутации гена KRAS в аденокарциномах легкого гораздо выше у больных из Европы (17–41%), чем из стран Азии (2–17%). Наличие в опухоли только мутации гена KRAS, как правило, сопровождается отсутствием чувствительности к ингибиторам EGFR.

(86%) или бывшими курильщиками (4,4%).

Результаты

Анализ мутаций в 18–21-м экзонах гена EGFR выявил мутации у 28 больных НМРЛ (24,6%, 28/114), причем все случаи рака легкого с мутациями EGFR являлись аденокарциномами (27,7%, 28/101). Мутации выявлены в 19-м (17 случаев) и 21-м экзонах (11 случаев) гена EGFR. Типы мутаций в 19-м экзоне EGFR представлены в таблице 2.

В трех случаях НМРЛ делеции сопровождалась заменой нуклеотидов в прилегающей области 19-го экзона гена EGFR, приводящей к замене аминокислотных остатков в белке EGFR. В одной аденокарциноме легкого была выявлена крупная делеция 9 аминокислот Del 746E – K754. Все обнаруженные мутации в 19-м экзоне (16,8%, 17/101) являлись делециями, затрагивающими кодоны ⁷⁴⁷LREA⁷⁵⁰ в АТФ-связывающей

Таблица 2. Делеции в 19-м экзоне EGFR в опухолевой ДНК больных НМРЛ

Тип делеции	Количество случаев
Del 746E – A750	7
Del 746E – S752 ins V	1
Del 746E – K754	1
Del 747L – T751	5
Del 747L – T751 ins Q	1
Del 747L – T751 ins A	1
Del 747L – S752	1

петле тирозинкиназного домена, что приводит к изменению позиции аминокислот в АТФ-связывающей петле и конститутивной активации рецептора EGFR.

Мутации в 21-м экзоне EGFR были обнаружены в ДНК из 11 препаратов аденокарцином (10,9%, 11/101), все мутации оказались точечными заменами Leu858Arg. Эта мутация изменяет конформацию активационной петли тирозинкиназного домена и так же, как и делеции в 19-м экзоне, служит причиной конститутивной активации рецептора EGFR. Причем в одном случае замена Leu858Arg выявлена в том же образце, что и делеция в 19-м экзоне EGFR.

Доля мутаций в 19-м экзоне гена EGFR составляет 60,7% (17/28) мутаций, а точечных замен Leu858Arg в 21-м экзоне – 39,3% (11/28). В 18-м и 20-м экзонах EGFR мутации не обнаружены. Все мутации в 19-м и 21-м экзонах выявлены в аденокарцино-

мах у некурящих больных (один из них бывший курильщик). Мутации в гене EGFR чаще встречались у женщин (36,4%, 16/44), чем у мужчин (17,1%, 12/70), (p = 0,02). В 13 случаях плоскоклеточного рака легкого мутации не обнаружены.

Мутации гена KRAS выявлены в 13,2% (15/114) случаев НМРЛ – 14 аденокарциномах и одном плоскоклеточном раке легкого. При этом в 4 случаях мутации KRAS были выявлены в образцах, в которых ранее были обнаружены мутации EGFR (в 2 случаях – делеция в 19-м экзоне и в 2 случаях – точечная замена в 21-м экзоне). Все мутации представляли собой точечные замены глицина в 12-м кодоне гена KRAS: Gly12Asp (53,4%, 8/15), Gly12Cys (13,3%, 2/15), Gly12Ala (13,3%, 2/15), Gly12Val (13,3%, 2/15), Gly12Ser (6,7%, 1/15).

Оценка эффективности лечения ингибиторами тирозинкиназ проведена у 38 (33,3%) из 114 пациентов НМРЛ. Демографические и клинические характеристики этих больных обобщены в таблице 3.

Мутации гена EGFR выявлены у 12 из 38 больных НМРЛ (31,6%). У всех 12 больных с мутациями EGFR была аденокарцинома легкого. Хотя в исследуемой группе мужчин было больше (60,5%), мутации чаще встречались у женщин (58%, 7/15), чем у мужчин (42%, 5/23). Делеции в 19-м экзоне (чаще L⁷⁴⁷-T⁷⁵⁰) EGFR выявлены у 9 из 38 больных (23,7%)

Таблица 3. Характеристика больных НМРЛ, получавших лечение ингибиторами EGFR (n = 38)

Характеристика	Количество пациентов, чел. (%)	Мутации EGFR, чел.	p
Пол			0,16
■ мужчины	23 (60,5)	5	
■ женщины	15 (39,5)	7	
Курение			0,039
■ курильщики	8 (21)	0	
■ некурящие	30 (79)	12	
Гистологический вариант опухоли			0,15
■ аденокарцинома	32 (84,2)	12	
■ плоскоклеточный рак	6 (15,8)	0	



(табл. 3), точечная мутация в 21-м экзоне (Leu858Arg) EGFR – у 3 из 38 больных (7,9%).

Одиннадцать из 12 больных (92%) были некурящими, один (8%) – бывший курильщик. В дальнейшем эти пациенты были объединены в одну группу некурящих больных.

Среди 38 проанализированных случаев мутация в 2-м экзоне KRAS (миссенс-мутация Gly12) обнаружена у 4 пациентов (10,5%): из них у 3 пациентов с аденокарциномой и у 1 пациента с плоскоклеточным раком легкого. У одного больного с аденокарциномой выявлена делеция в 19-м экзоне EGFR и мутация во 2-м экзоне KRAS.

У трех из четырех больных, у которых была обнаружена мутация KRAS, отмечено прогрессирование заболевания на фоне лечения ингибиторами EGFR. Один больной с сочетанной мутацией EGFR и KRAS лечился с частичным эффектом.

Эффективность лечения ингибиторами тирозинкиназ оценена у 12 пациентов с мутациями EGFR и у 26 пациентов без мутаций (табл. 4). Всего были зарегистрированы 1 полная ремиссия (8%) и 4 частичные ремиссии (34%). У 4 больных (33%) отмечена стабилизация болезни. Таким образом, общая эффективность лечения (полные и частичные ремиссии) составила 42%, контроль роста опухоли – 75%. Прогрессирование болезни на фоне лечения наблюдалось у 3 больных (25%).

У 26 пациентов с отсутствием мутаций EGFR также была оценена эффективность лечения. Объективный эффект отмечен у 7,7% больных. Стабилизация болезни зарегистрирована у 23,1% больных, прогрессирование – у 69,2%. Контроль роста опухоли отмечался у 30,8% больных.

При статистическом анализе значимыми оказались различия между больными с мутантным EGFR, с одной стороны, и немутантным EGFR – с другой. При сравнительной оценке различий

Таблица. 4. Эффективность терапии больных НМРЛ ингибиторами EGFR

Ответ на терапию	Пациенты с мутациями EGFR, чел. (%) (n = 12)	Пациенты без мутаций EGFR, чел. (%) (n = 26)	p
Объективный эффект	5 (41,7)	2 (7,7)	0,022
Стабилизация болезни	4 (33,3)	6 (23,1)	0,69
Контроль роста опухоли	9 (75)	8 (30,8)	0,016
Прогрессирование болезни	3 (25)	18 (69,2)	0,016

в этих группах объективный эффект ($p = 0,022$), контроль роста опухоли ($p = 0,016$) и прогрессирование болезни ($p = 0,016$) являются статистически значимыми (рис.).

Медиана времени до прогрессирования у пациентов с мутациями EGFR, получавших лечение, составила 13,8 месяца, тогда как у больных с отсутствием таковых прогрессирование болезни наступало раньше – 2,7 месяца. Данные различия имеют тенденцию к статистической значимости ($p = 0,05$). Больные с мутацией EGFR жили дольше – 21,3 месяца, в то время как медиана общей выживаемости у больных без мутаций составила 6,8 месяца. Однако различия были статистически не значимы ($p = 0,5$).

Обсуждение результатов

При молекулярно-генетическом тестировании 114 больных НМРЛ активирующие мутации EGFR обнаружены у 24,6% (28/114) больных. Все опухоли легкого с мутациями EGFR представляли собой аденокарциномы. Частота мутаций составила 27,7%. Частота встречаемости соматических мутаций гена EGFR, описанная в клинических испытаниях, варьируется и, как правило, зависит от стран, в которых проводятся исследования, от расовой принадлежности пациентов и анамнеза курения. У представителей белой расы стран Европы и Северной Америки частота мутаций гена EGFR составляет 10–16% [6, 7]. В странах Азии эта цифра достигает 76% [8]. В немногочисленных

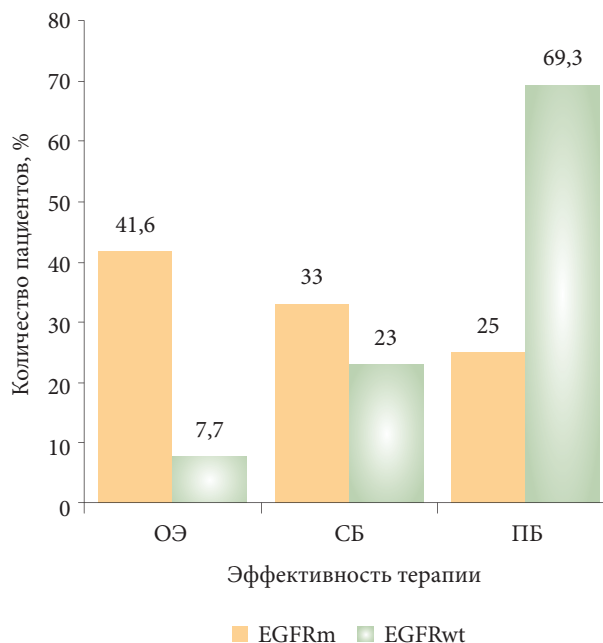


Рис. Эффективность терапии у больных НМРЛ в зависимости от наличия мутаций EGFR

ОЭ – объективный эффект; СБ – стабилизация болезни; ПБ – прогрессирование болезни; EGFRm – с мутацией; EGFRwt – дикий тип, без мутации

Факторы, которые могут служить маркерами эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ: гистологический тип рака легкого (аденокарцинома или бронхиолоальвеолярный рак), монголоидная раса, женский пол, отсутствие или минимальное курение в анамнезе.



работах, проведенных в России, частота мутаций превышает 20% [9, 10].

У всех 28 пациентов НМРЛ с мутациями EGFR гистологический тип опухоли был представлен аденокарциномой; 27 больных (95%) были некурящими, а один (5%) – бывший курильщик. Таким образом, полученные результаты совпадают с данными других авторов: наиболее частыми являются мутации в гене EGFR в аденокарциномах и у некурящих людей [11, 12].

Мутации гена KRAS выявлены в 13,2% (15/114) случаев НМРЛ, причем в 4 аденокарциномах из 28 (14,3%) мутации были выявлены в тех же образцах ДНК, в которых обнаружены мутации EGFR (в 2 случаях – делеция в 19-м экзоне и в 2 случаях – точечная замена в 21-м экзоне). По данным литературы, сочетанные мутации генов EGFR и KRAS очень редки, а эффективность ингибиторов тирозинкиназ у таких больных высока [13]. Частота мутации гена KRAS в аденокарциномах легкого гораздо выше у больных из Европы (17–41%), чем из стран Азии (2–17%) [14–18]. Наличие в опухоли только мутации гена KRAS, как правило, сопровождается отсутствием чувствительности к ингибиторам EGFR.

В большинстве исследований при анализе групп пациентов выявлен ряд факторов, которые могут служить маркерами эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ. К ним, в первую очередь, относят гистологический тип рака легкого (аденокарцинома или бронхо-альвеолярный рак), монголоидную расу, женский пол, отсутствие или минимальное курение в анамнезе. Независимым признаком, чаще всего выявляемым у вышеуказанных групп пациентов, является наличие мутации гена EGFR [18–20].

В плацебоконтролируемом исследовании BR.21 с применением эрлотиниба при подгрупповом многофакторном анализе ста-

Полученные нами данные дают основание предполагать, что дальнейшие генетические исследования и поиск новых молекулярных маркеров для выявления групп, чувствительных к новым таргетным препаратам, позволят продолжить индивидуализацию терапии с целью достижения максимального эффекта.

статистически значимое влияние на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость имел только статус курения. Другие вышеперечисленные клинические факторы не влияли на отдаленные результаты лечения. Однако все они позитивно влияли на эффективность лечения эрлотинибом по сравнению с плацебо [19]. В аналогичном исследовании ISEL с использованием gefitiniba также наблюдалось увеличение эффективности лечения у некурящих больных с аденокарциномой, женщин и представителей монголоидной расы, однако достоверно дольше жили некурящие больные ($p = 0,012$) и пациенты азиатской расы ($p = 0,01$) [20].

Заключение

В настоящей работе выполнена сравнительная оценка непосредственной эффективности и отдаленных результатов лечения эрлотинибом и gefitinибом у пациентов в зависимости от наличия мутаций EGFR. Следует заметить, что эффективность лечения больных с мутациями EGFR составила 41,7%. Более низкими оказались результаты плацебоконтролируемых исследований ISEL и BR.21, где при ретроспективном анализе результатов частота объективного ответа на препараты у пациентов с мутациями составила 37,5 и 27% соответственно [20, 21]. По другим данным, эффект от терапии ингибиторами тирозинкиназ пациентов с мутациями EGFR наблюдается минимум в половине случаев [19].

Эффективность лечения у пациентов с отсутствием мутаций EGFR, напротив, была ожидаема и составила 7,7%. Стабилизация болезни зарегистрирована в 23% случаев. Таким образом, полученные нами результаты в целом соответствуют данным других исследователей: у больных с мутациями EGFR выявлены лучшие показатели эффективности лечения ингибиторами EGFR. При сравнительной оценке в группах были найдены статистически значимые различия в объективном ответе и отмечена тенденция к улучшению отдаленных результатов лечения эрлотинибом и gefitinибом пациентов с распространенным НМРЛ, имеющих в опухоли активирующие мутации EGFR.

Это позволяет сделать вывод, что мутации гена EGFR являются важным молекулярным маркером эффективности лечения ингибиторами тирозинкиназ. Проведение молекулярно-генетического скрининга позволит повысить частоту выявления мутаций EGFR, что особенно оправданно у пациентов с повышенной частотой встречаемости данных мутаций (женщин, некурящих, имеющих аденокарциному легкого).

Полученные нами данные дают основание предполагать, что дальнейшие генетические исследования и поиск новых молекулярных маркеров для выявления групп, чувствительных к новым таргетным препаратам, позволят продолжить индивидуализацию терапии с целью достижения максимального эффекта. ☺

Уважаемые Коллеги!

Приглашаем вас принять участие
в заключительных мероприятиях
РОПИП 2012 года!



www.RSLS.ru



Место проведения:

Отель «Милан», зал Россини.

Адрес: г. Москва, ул. Шипиловская, д. 28А

Заявки на участие принимаются по электронной почте
tgmozgova@rsls.ru (до 1 ноября 2012 года)

Телефон: +7 (495) 663 90 88

Следите за информацией на нашем сайте: www.RSLS.ru



ГУЗ «Алтайский
краевой
онкологический
диспансер»

Алтайский филиал
ФГБУ «РОНЦ
им. Н.Н. Блохина»
РАМН

Цитологическая и иммуноцитохимическая диагностика злокачественных опухолей яичника

К.м.н. О.Г. ГРИГОРУК, д.м.н., проф. В.Н. БОГАТЫРЕВ,
д.м.н., проф. А.Ф. ЛАЗАРЕВ

В статье представлено собственное исследование, проведенное врачами ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» Алтайского филиала ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» РАМН. Исследовалось развитие карциноматозного плеврита как одного из самых часто встречаемых осложнений при раке яичников. Также с использованием цитологического метода диагностики определялись маркеры для дифференциации рака яичника и метастатического поражения в яичник при других видах рака.

Рак яичника, лидирующий по числу смертных случаев среди новообразований женских половых органов, является одним из наиболее распространенных и неблагоприятно протекающих опухолевых заболеваний у женщин [1, 2]. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев и более 100 тыс. женщин умирают от злокачественных опухолей яичников. В России ежегодно рак яичника выявляется более чем у 11 тысяч женщин (10,2 на 100 000), занимая седьмое место

в структуре общей заболеваемости (5%) и третье – среди гинекологических опухолей после рака тела и шейки матки [1, 3–5].

Эпидемиологические исследования показывают, что за последние десятилетия отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости женщин злокачественными опухолями яичников. Смертность от этого заболевания продолжает оставаться на одном из первых мест.

Проблема диагностики и лечения опухолей и опухолевидных образований яичников чрезвычайно актуальна не только в связи с рос-

том частоты заболевания, но и по причине тяжести вызываемых им нарушений репродуктивной и других систем организма. По данным различных авторов, частота опухолей яичников возрастает и за последние 10 лет увеличилась с 6–11% до 19–25% среди других опухолей половых органов [6, 7]. Опухоли яичников являются причиной утраты трудоспособности, что обуславливает социальный и экономический аспект данной патологии.

Существует зависимость частоты возникновения рака яичника от таких факторов, как географическое положение и принадлежность к определенным этническим группам. Так, высокий уровень заболеваемости отмечен в Северной Европе и Соединенных Штатах Америки, а низкий – в Японии. Большинство случаев возникают спорадически, однако в 5–10% наблюдений возникновение рака яичника связано с наследственными факторами. Этиология рака яичника изучена плохо. Важное значение в канце-



рогенезе рака яичника имеет количество циклов овуляции, являющееся индексом развития рака яичника. При этом способствующий фактор – высокий гормональный фон. Определенную роль в патогенезе рака яичника может играть воздействие различных канцерогенных веществ. Эпидемиологические и молекулярно-генетические исследования определяют многочисленные факторы риска возникновения рака яичника. При исследовании молекулярно-генетических факторов установлено, что мутации в BRCA1 и BRCA2 ответственны за большинство случаев его возникновения. Пятилетнее использование оральных противозачаточных средств может сократить наполовину риск развития заболевания, что актуально для женщин с наследственным раком яичника. При мультимодальном подходе в лечении, с учетом агрессивной циторедуктивной хирургии и комбинированной химиотерапии, удастся добиться следующих показателей пятилетней выживаемости: стадия I – 93%, стадия II – 70%, стадия III – 37% и стадия IV – 25% [8].

Очень важно диагностировать рак яичника на ранней стадии заболевания и таким образом продлить выживание, однако сделать это очень сложно. На основании клинических, морфологических и молекулярно-генетических данных опухоли яичника делят на две группы – I и II типа. Опухоли I типа медленно растут, возникают из пограничных опухолей. К ним относятся микропапиллярные, серозные, муцинозные, эндометриоидные аденокарциномы. Они характеризуются мутациями в различных генах, включая KRAS, BRAF, PTEN. Опухоли II типа отличаются быстрым ростом, очень агрессивны, как правило, не связаны с предшествующими пограничными опухолями. Обычно они диагностируются на поздних стадиях. К ним относятся опухоли высокой степени злокачественности – серозные аденокарциномы, злокачественные

мезодермальные опухоли (карциносаркомы) и недифференцированные карциномы. Опухоли II типа характеризуются мутацией гена p53 и высокой генетической неустойчивостью и составляют большинство опухолевых образований яичника [9].

На начальных этапах заболевания рак яичника не имеет клинических симптомов [5]. Даже при наличии диссеминации метастазов в брюшной полости клиника заболевания носит «стертый» характер. Так, от 75 до 80% случаев рак яичника диагностируется только на III–IV стадиях болезни. Клиническое обследование малого таза с помощью ректовагинального исследования нередко позволяет идентифицировать новообразование яичника.

Далее в алгоритме обследования при подозрении на опухоли яичника используется ультразвуковое исследование малого таза, которое стало рутинным методом диагностики. Достоинством ультразвукового метода в диагностике опухолей яичников является его высокая информативность, простота, быстрота, безболезненность, возможность многократного проведения исследования.

Следующим этапом углубленной диагностики является рентгеновская компьютерная томография. Магнитно-резонансная томография как более совершенный метод диагностики используется для оценки степени распространения злокачественного опухолевого процесса. Большое значение в диагностике опухолей яичников отводится биохимическому и иммунологическому определению опухолевых маркеров [10].

В заключение обследования пациенток с подозрением на наличие злокачественной опухоли яичников показано рентгенологическое исследование грудной полости для исключения метастатического плеврита. Также необходимо исключить рак желудка с вторичным поражением яичников или прорастание ректо-сигмоидного отдела кишки опухолью яичника. Окончательный диагноз может

быть поставлен только при морфологическом исследовании [11]. Опухоли яичников характеризуются быстрым ростом и ранней диссеминацией опухолевых клеток по серозным оболочкам.

Стандартной терапией рака яичника является двустороннее удаление матки с придатками и шесть курсов внутривенной химиотерапии карбоплатином и паклитакселом. 75% пациентов изначально диагностируются с распространенной формой болезни (III или IV стадии). В 80% наблюдений отмечен эффект от первой линии химиотерапии, рецидив опухоли происходит у этих пациенток в среднем через 15 месяцев с момента постановки диагноза. Вторая линия химиотера-

Использование цитологического метода диагностики с применением иммуноцитохимических методик является высокоинформативным методом, позволяющим предположить первичную локализацию опухолевого процесса у женщин с наличием карциноматозного плеврита, впервые обратившихся за медицинской помощью.

пии может улучшить результаты выживаемости и качество жизни, но не лечит. Достижения в области выбора химиотерапии и понимание молекулярного патогенеза рака яичников, а также разработка новых препаратов таргетной терапии (таких как бевацизумаб) и внутрибрюшинное введение препаратов являются перспективными для улучшения результатов лечения пациенток [12, 13].

Материалы и методы исследования

В исследование включены 94 женщины в возрасте 34–78 лет с наличием плеврита при

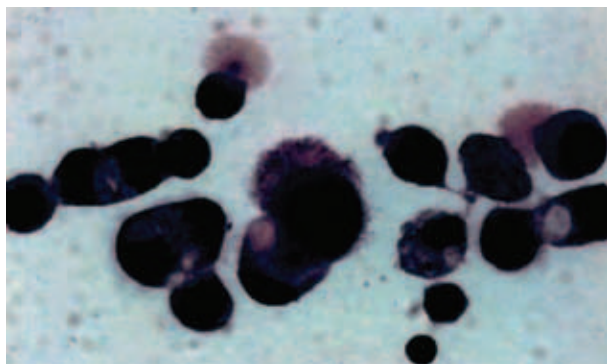


Рис. 1. Опухолевые клетки рака яичника с признаками секреции в виде венчика тонких волокон с одного полюса, подобно ресничкам. Окрашивание по Паппенгейму, увеличение в 400 раз

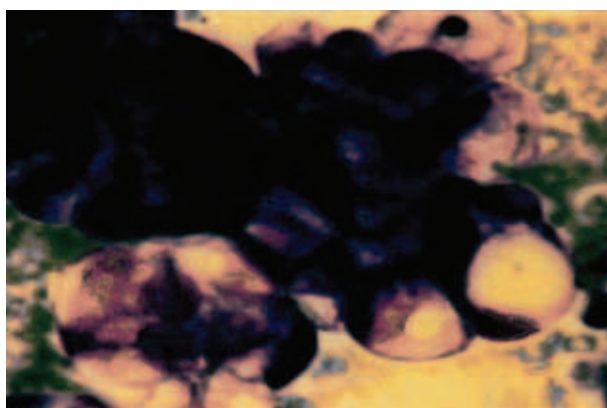


Рис. 2. Псаммомные тельца – известковые образования в комплексах клеток серозного рака. Окрашивание по Паппенгейму, увеличение в 400 раз

раке яичников, находившиеся на лечении в ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» (АКОД), Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Развитие карциноматозного плеврита при раке яичников отмечено у 5,1% пациенток от абсолютного числа больных (n = 1861) с прижизненно установленным диагнозом за данный период. У 71 (75,5%) больной на момент развития плеврита в анамнезе отмечен рак яичника, 23 (24,5%) женщины с наличием карциноматозного плеврита обратились за медицинской помощью впервые. Цитологически в утвердительной или предположительной форме метастатическое поражение плевры расценивали как метастаз рака яичника, что в пос-

ледствии было подтверждено в окончательном диагнозе.

При раке яичника карциноматозный плеврит в течение года возник у 69 (73,4%) пациенток, через 2–3 года – у 16 (17,0%), через 5 и 6 лет – у 3 (3,2%) и 5 (5,3%) соответственно. Отмечено единственное наблюдение (1,1%) возникновения плеврита через 17 лет с момента установления диагноза рака яичника. Во всех случаях цитологически установлена аденокарцинома, других форм злокачественных опухолей в плеврите не наблюдали. У 32 (34,0%) пациенток при констатации аденокарциномы в плевритах цитологически диагноз на метастазирование из яичников был утвердительным, что было особенно важно для 23 (24,5%) женщин с наличием карциноматозного плеврита, обратившихся за медицинской помощью впервые.

В 3 (3,2%) наблюдениях проведена дифференциальная диагностика между высокодифференцированной аденокарциномой яичника и эпителиоидной мезотелиомой. Опухолевые клетки располагались по препарату раздельно, не образуя типичных для аденокарциномы яичника железистоподобных структур. При проведении окрашивания на муцикармин опухолевые клетки имели положительную реакцию, что позволило предполагать первоисточник опухоли в яичнике. В соответствии с особенностями преобладающих в жидкости опухолевых клеток выделяют 3 основных цитологических варианта аденокарцином: серозная, муцинозная и эндометриоидная.

Серозный рак яичника в карциноматозном плеврите

Среди злокачественных эпителиальных опухолей яичников главенствующая роль принадлежит серозному раку. Серозный рак – наиболее частая (около 1/3 всех эпителиальных новообразований) злокачественная опухоль яичника [11]. Серозный рак обычно диссеминирует по брюшине, часто метастазирует по

плевральным листкам, вызывая обильную экссудацию.

Серозная аденокарцинома цитологически установлена в 92 (97,9%) наблюдениях. Высокодифференцированная папиллярная аденокарцинома отмечена чаще всего – в 44 (47,8%) наблюдениях. В 27 (29,3%) случаях диагностирована умеренно дифференцированная папиллярная аденокарцинома и в 5 (5,4%) – низкой степени дифференцировки. В 16 (17,5%) случаях степень дифференцировки в практической работе не была указана.

При высокодифференцированных серозных аденокарциномах среди клеток пролиферирующего мезотелия отмечают компактные сосочковые структуры, железистые комплексы небольшой величины. Опухолевые клетки – мелкие и средние по размеру (около 20 мкм в диаметре), округлой и овальной формы. Ядра занимают большую часть клеточных тел, имеют ровные четкие контуры. Хроматин интенсивно окрашен, сетчатый, равномерно распределен под ядерной мембраной. Ядрышки просматриваются редко. Цитоплазма скудная, базофильная, в единичных клетках мелкозернистая. При дифференцированных формах серозного рака яичников отмечают секреторирующие клетки. В цитологических препаратах наблюдаются клетки с признаками секреции в виде венчика тонких волокон с одного полюса, подобно ресничкам (рис. 1).

Этот признак принято считать патогномоничным для рака яичника, встречается он еще лишь при карциноматозе серозного папиллярного рака эндометрия, ни при каких других аденокарциномах этот признак не отмечен.

Вспомогательным диагностическим признаком рака яичника являются псаммомные тельца – известковые образования, напоминающие осколки битого стекла или слоистые кольцевидные массы (рис. 2). В окрашенных препаратах они располагаются, как правило, в центре железисто-



подобных и папиллярных структур [14]. Подобные образования наблюдаются при папиллярных раках щитовидной железы с кистообразованием и карциноматозном плеврите бронхо-ло-альвеолярного рака легкого. Такие цитологические признаки, как «венчикообразная» секреция и псаммомы, отмечены в 23 (25,0%) наблюдениях.

В цитологическом материале при умереннодифференцированной серозной аденокарциноме отмечаются многочисленные железистые и железисто-папиллярные комплексы. Железистые комплексы состоят из клеток разного размера, форм, интенсивности окраски в пределах одного комплекса. Отмечается большое число изолированных клеток, нередко уродливых, одно-, двух- и много-ядерных.

Особенностью рака яичника является усиление вакуолизации цитоплазмы, вплоть до образования огромных пузырей с четкими очертаниями. На границе клетки располагаются ядра овальной формы, так как смещены к краю прозрачным содержимым, отмечаются крупные оптически «пустые» вакуоли (рис. 3). Этот признак, по нашим данным, является наиболее частым характерным для серозного рака яичника, в сравнении с аденокарциномой при других локализациях. Выраженная вакуолизация цитоплазмы наблюдалась у 57 (62,0%) включенных в исследование пациентов.

Серозная аденокарцинома яичника низкой дифференцировки отличается клеточными скоплениями с резко выраженным полиморфизмом клеток. Размер клеток опухоли варьировал от мелких до гигантских. Ядра клеток – неправильной формы, уродливые, разной окраски. В ядрах просматривались гипертрофированные ядрышки. Хроматин в одних клетках компактный и гиперхромный, в других – рыхлый, неравномерно распределенный. Отмечалось также большое количество митозов и разрушенных клеток.

Муцинозный рак яичника

Муцинозные и эндометриодные аденокарциномы яичников встречаются значительно реже серозных. В настоящем исследовании в 2 (2,1%) случаях, по данным морфологического исследования, в удаленном яичнике выявлена муцинозная аденокарцинома. В препаратах преобладали слизистые массы, в которых располагались лимфоциты, гистиоциты, макрофаги, клетки мезотелия, а также небольшие комплексы средних по величине раковых клеток. Такие наблюдения были отмечены в асцитической жидкости у данных женщин слизистых масс не наблюдали. Цитологические картины в этих случаях были аналогичны серозному раку, по всей видимости, клетки опухоли утрачивают способность продуцировать слизь.

Эндометриодный рак яичника в карциноматозном плеврите

Эндометриодные аденокарциномы яичника морфологически всегда напоминают эндометриодные аденокарциномы эндометрия [11, 15]. Эндометриодную аденокарциному яичника в данной работе в плевральной жидкости не наблюдали. В практической работе чаще диагностируется рак яичника в материале, полученном при пункции через задний свод влагалища, или в асцитической жидкости.

Результаты и их обсуждения

Особенности диагностики рака яичника в карциноматозном плеврите

Имеются наблюдения, при которых цитологическое исследование плевральной жидкости позволило не только диагностировать высокодифференцированный аденогенный рак, но и констатировать рак яичника по имеющимся цитологическим признакам.

При обследовании 33-летней женщины в плевральной жидкости были обнаружены клет-

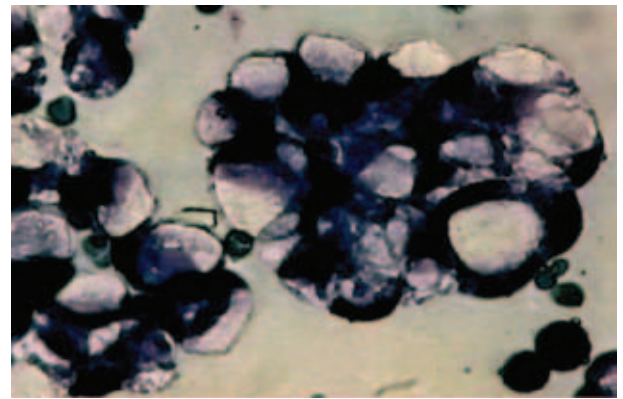


Рис. 3. Крупные оптически «пустые» вакуоли при серозном раке яичника. Окрашивание по Паппенгейму, увеличение в 400 раз

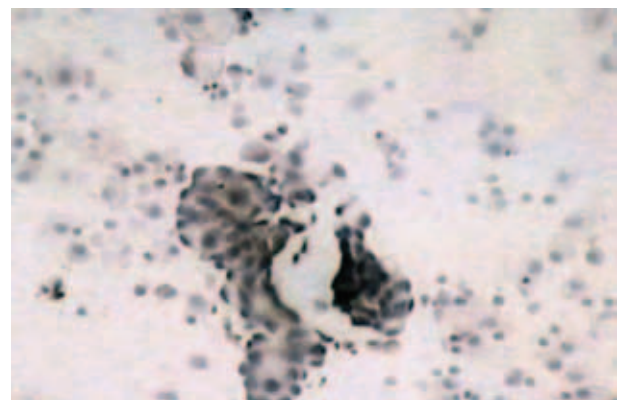


Рис. 4. Иммунонегативная реакция на СЕА топо при серозном раке яичника. Стрептавидин-биотиновый тест. Окрашивание по Паппенгейму, увеличение в 100 раз

ки высокодифференцированной аденокарциномы. Больная была направлена в онкологический стационар для дальнейшего обследования и лечения. При микроскопии препаратов в отдельных комплексах выявлены псаммомные тельца, также единичные секреторные элементы с характерным расположением «венчикообразных» слизистых масс по поверхности клетки в виде тонких волоконцев. Неоднократные процедуры обследования не позволяли диагностировать рак яичника. Первичный очаг опухоли установить было затруднительно. При лапароскопии на правом яичнике обнаружено образование около 10 мм в диаметре, при удалении и исследовании которого установлен рак яичника. Данным



Таблица 1. Иммуноцитохимические исследования при карциноматозном плеврите больных серозным раком яичника

Клетки серозного рака яичника							
Маркеры	Всего исследований	+++	++	+	-	Исследований неудачно	% всех случаев
TTF-1 (Thyroid transcription factor) 8G7G3/1	2	-	-	-	2	-	0
CEA Clone II-7	29	-	-	-	29	-	0
CEA polyclonal	28	-	9	9	10	-	64,3
Epithelial antigen Clone Ber-EP4	29	24	3	2	-	-	100
Epithelial membrane antigen Clone E29	29	13	16	-	-	-	100
Cytokeratin Clone C AE1/AE3	29	6	14	9	-	-	100
Cytokeratin Clone C MNF 116	29	20	9	-	-	-	100
Cytokeratin 7	0						
Cytokeratin 5/6	0						
Vimentin Clone V9	28	-	-	5	23	-	17,9
CD 15 Clone C3D-1	18	-	-	1	14	3	5,6
CD 44 (phagocytic glycoprotein-1) Clone DF1485	0						
Calretinin Clone DAK-Calret 1	28	-	-	6	22	-	21,4
Mesothelial cell Clone HBME-1	29	-	-	9	20	-	31,0
Thrombomodulin Clone 1009	28	-	-	6	22	-	21,4
Ki-67 Clone MiB-1	12	1	3	-	-	-	33,3

примером показано, что иногда первичная причина обращения больного к врачу является следствием основного заболевания, причину которого установить весьма затруднительно.

В сложных для диагностики случаях, при обнаружении опухолевых клеток в плеврите, существенную помощь оказывают иммуноцитохимические исследования.

Иммуноцитохимические исследования при раке яичника с карциноматозным плевритом с целью уточнения первичной локализации опухолевого процесса проведены у 29 женщин, обратившихся за медицинской помощью впервые, в одном случае для дифференциальной диагностики карцинома-

тозного плеврита у пациентки при синхронном раке яичника и молочной железы (табл. 1).

TTF-1 (thyroid transcription factor)

В карциноматозном плеврите при раке яичника в проведенных исследованиях TTF-1 был отрицательным.

Моно- и поликлональные СЕА

Отрицательная реакция с моноклональным раково-эмбриональным антигеном (СЕА) (Clone II-7) оказалась наиболее ценной. Во всех 29 наблюдениях карциноматозного плеврита при раке яичника она была негативной (рис. 4). Подтверждение наших данных мы

нашли в статье W. Zhu и соавт. [16], в которой моноклональный СЕА также не наблюдался у 20 женщин при карциноматозном плеврите (0/20, 0%). Данная реакция позволила дифференцировать рак яичника и молочной железы (табл. 1). Реакция на поликлональный СЕА в половине наблюдений была слабо и умеренно положительной (64,3%).

Эпителиальный антиген (Clone Ber-EP4)

Из 29 исследуемых жидкостей реакция на эпителиальный антиген была положительной в 100% случаев (рис. 5), ярко выраженной – в 24 наблюдениях, умеренной – в 3 и слабой – в 2 наблюдениях.

Эпителиальный мембранный антиген (Clone E29)

Цитоплазматическое иммуоокрашивание эпителиального мембранного антигена оценивали в 29 наблюдениях, оно было умеренной или выраженной (100%) экспрессии.

Цитокератины

Цитокератины MNF116 и AE1/AE3 при раке яичника были положительны во всех 29 наблюдениях (100%). Более выраженное окрашивание отмечено на панцитокератины MNF116. Реакция на Cytokeratin 7 и Cytokeratin 5/6 не проводилась.

Виментин

Из 28 наблюдений при серозном раке яичника виментин отмечен (+) в 5 (17,9%) случаях.

Лейкоцитарный антиген CD 15

В работе маркер CD 15 использован у 18 больных при карциноматозном плеврите при раке яичника. В 14 случаях реакция иммунонегативна, в 1 случае отмечена слабая цитоплазматическая реакция. Чувствительность составила 5,6%. CD 44 не использовали.

Мезотелин, калретинин и тромбомодулин

При серозной аденокарциноме на мезотелиальные антитела отмече-



на слабая положительная реакция в 21,4–31,0% случаев (рис. 6). Некоторые авторы отмечают как важные компоненты иммуноцитохимической панели использование для определения рака из яичника СА-125 и НВМЕ-1 [17].

Кi-67

Кi-67 изучен у женщин в 12 плевритах, индекс ядерного окрашивания маркера пролиферации отмечен в 33,3%. Подобные результаты (индекс $33,1 \pm 16,7$) отмечены в работе М. Choudhury и соавт. [18]. По другим данным, средний пролиферативный индекс составлял приблизительно 10,5% [19].

Для метастазов аденогенных раков в серозные полости в большинстве наблюдений характерна иммунопозитивная реакция на поликлональный раково-эмбриональный антиген, эпителиальный и эпителиально-мембранный антигены, цитокератины, в то время как реакция на калретинин, мезотелин и тромбомодулин почти всегда негативна. Для серозной аденокарциномы яичника характерна отрицательная реакция на моноклональный раково-эмбриональный антиген.

В последнее время в литературе появились сообщения об использовании в диагностике плевритов при раке яичника маркера CDX-2 в дифференциальном диагнозе между первичным муцинозным раком яичника и метастатическими (интестинальными) опухолями. Дифференциальный диагноз представляется чрезвычайно сложной задачей, тем не менее он важен для определения характера хирургического вмешательства, назначения химиотерапии и предвидения прогноза. CDX-2 – специфический и чувствительный маркер, который может помочь морфологам в получении дифференциального диагноза ($p = 0,003$ и $p < 0,005$ соответственно), поскольку СЕА, СК20, СА125 недостаточно убедительны, чтобы определить первичные и метастатические муцинозные опухоли [20]. В данной работе эти маркеры не использовались.

Сочетание СК7+/СК20- характерно для первичных эндометриодных аденокарцином, обратный профиль встречается в большинстве метастатических интестинальных аденокарцином со схожей псевдоэндометриодной аденокарциномой морфологически, хотя подобное сочетание отмечено во многих случаях. Это сочетание малоинформативно при дифференциальной диагностике первичных и метастатических муцинозных форм рака [21].

Проведено сравнение использования иммуноцитохимических исследований в плевральной жидкости при раке яичника и молочной железы (табл. 2).

Наиболее ценной оказалась реакция с моноклональным раково-эмбриональным антигеном (Clone П-7), которая во всех наблюдениях карциноматозного плеврита при раке яичника была негативной. Точный диагноз особенно важен, так как медиана выживаемости с момента установления карциноматозного плеврита при раке яичника составила 7 месяцев.

По данным литературы при раке яичника рекомендуется использовать маркер WT1, который в своей работе мы не применяли. Серозный рак яичника практически в 100% имеет положительную реакцию на WT1, а муцинозные и светлоклеточные формы рака яичника к нему отрицательны. Эндометриодные аденокарциномы могут быть как отрицательными для WT1, так и положительными в 50% случаев. [22].

Метастаз рака молочной железы в яичник трудно отличить от первичного рака яичника. Эта проблема нередко возникает у больных при раке молочной железы с появлением образования в яичниках. ЭР и ПР могут быть положительными при многих опухолях молочной железы и раке яичника и поэтому не могут использоваться в дифференциальной диагностике. WT1 и СА125 были оценены как возможные маркеры для рака яичника. Однако исследований, которые бы более определенно

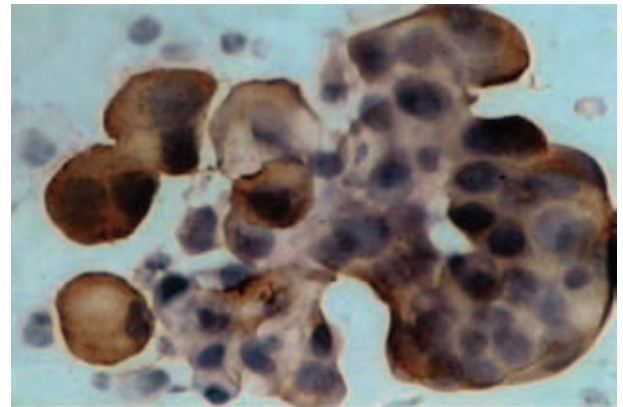


Рис. 5. Иммунопозитивная реакция на эпителиальный антиген (Clone Ber-EP4) при серозном раке яичника. Стрептавидин-биотиновый тест. Окрашивание по Паппенгейму, увеличение в 400 раз

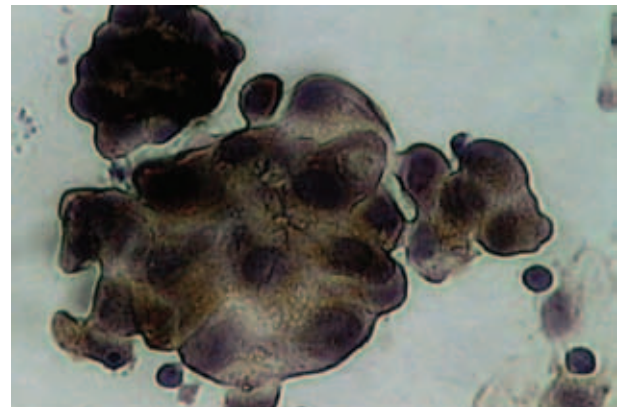


Рис. 6. Иммунопозитивная реакция на мезотелиальный (мезотелин, калретинин и тромбомодулин) антиген при серозном раке яичника. Стрептавидин-биотиновый тест. Окрашивание по Паппенгейму, увеличение в 400 раз

сравнивали иммунофенотип рака молочной железы, метастазирующего в яичник и первичный рак яичника еще не осуществлялось, были проведены исследования только иммуногистохимическим методом с использованием WT1, СА125, СЭА, MUC2, MUC1, и GCDFP. Для рака яичника 76% были положительны для WT1, из них 31 из 33 (94%) оказались серозными аденокарциномами. В большинстве наблюдений отмечено выраженное окрашивание. Ни в одном из наблюдений рака молочной железы, первичном или метастазирующем в яичник, не выявлена экспрессия WT1. 90% случаев рака яичника были положительны на СА125, большая часть из них с выраженным ок-



Таблица 2. Сравнительная таблица иммуноцитохимических исследований при карциноматозных плевритах

Иммунологический маркер	Карциноматоз при раке молочной железы		Карциноматоз при серозном раке яичника		P
	Кол-во пациентов	Иммуноцитохимическая реакция	Кол-во пациентов	Иммуноцитохимическая реакция	
Раково-эмбриональный антиген (CEA) моноклональный	12	Отмечена слабо (+) у 2, умеренно (++) у 4 и выраженно позитивная (+++) реакция у 6	29	Стойко негативная (-) у 29	< 0,001
Раково-эмбриональный антиген (CEA) поликлональный	11	Умеренно (++) у 3 и выраженно позитивная (+++) у 8	28	Слабо (+) у 9 и умеренно позитивная (++) у 9, у 10 (-)	< 0,052
Виментин (Vimentin)	7	Слабо позитивная (+) у 3	28	Позитивная (+) в 5 случаях	< 0,640
Эпителиальный мембранный антиген (EMA)	11	Умеренная (++) у 2, стойко позитивная (цитоплазматическая) (+++) у 9	28	Слабо (+) у 9 и умеренно (++) позитивная (цитоплазматическая) у 9	< 0,001
Цитокератины (С MNF116, С AE1/AE3)	11	Оба позитивные (++) у 3 и 2, стойко позитивные (+++) у 8 и 9	28	Умеренно (++) у 6 и выраженно (+++) позитивная у 22	< 0,005
Эпителиальный антиген (Ber-EP4)	12	Стойко позитивная (+++) у 12	29	Стойко позитивная (+++) у 29	-
Калретинин (calretinin)	10	Стойко негативная (+++) у 10	28	Слабо позитивная (+) у 6	< 0,137
Мезотелин (Mesothelial Cell HBME-1)	10	Стойко негативная (-) у 10	29	Слабо позитивная (+) у 9	< 0,137
Тромбомодулин (thrombomodulin)	10	Стойко негативная (-) у 10	28	Слабо позитивная (+) у 6	< 0,137
Лейкоцитарный антиген (CD-15)	7	Негативная, слабо позитивная (+) в 2 случаях	18	Слабо позитивная (+) в 1 случае	< 0,180

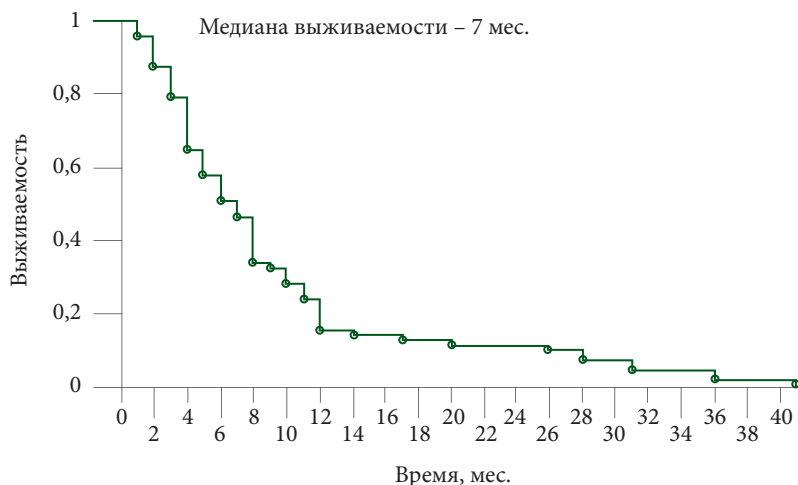
рашиванием. При исследовании рака молочной железы реакция на большинство карцином груди была отрицательной на CA125, только в 16% первичных и 12% метастатических раков имели слабое и умеренное окрашивание. При исследовании клеток рака яичника на GCDFP результаты были отрицательными, а при раке молочной железы 14% первичных и 43% метастазов в яичник – положительны для GCDFP. 21% случаев при раке яичника, 22% первичных рака молочной железы и 33% метастазов в яичник были положительны для СЭА. Почти все исследованные опухоли были положительны для MUC1 – 100% карцином яичника, 100% первичного рака молочной железы и 95% метастатического рака молочной железы в яичник. MUC2 был положителен в 24% случаев рака яичника, в 8% при

первичном раке молочной железы и 30% при метастазах в яичник. Иммунореактивность для WT1 и CA125 выражена при раке яичника. В большинстве наблюдений рак яичника положителен для обоих маркеров, тогда как большинство метастазов рака молочной железы в яичник отрицательны. GCDFP может быть дополнительным маркером в этом отличительном диагнозе [23]. Серозная папиллярная аденокарцинома яичников или эндометрия и папиллярный рак молочной железы морфологически имеют некоторые общие признаки. При возникновении этих опухолей синхронно или метакронно у одной пациентки трудно диагностировать, является ли это одной формой рака и его метастазов или двумя самостоятельными опухолями. При оценке 23 серозных папиллярных адено-

карцином (16 из яичника, 5 из эндометрия и 2 первичные серозные опухоли брюшины) и 37 папиллярных карцином молочной железы (12 чистых и 25 смешанного типа) проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием антигена опухоли Вильма 1 (WT1), CA125 и маркера GCDFP-15, которые были полезны в дифференциальном диагнозе первичного рака яичника и метастаза рака молочной железы в яичник. Иммунореактивность WT1, CA125 и GCDFP-15 в серозных папиллярных аденокарциномах яичника составляла 78, 78 и 0%, а в агрессивных микропапиллярных раках молочной железы – 3, 40 и 38% соответственно. CA125-положительный уровень агрессивной папиллярной карциномы молочной железы был выше, чем уровень при других типах рака молочной железы. В связи с этим



Кривая выживаемости						
Время, t	Наблюдались к моменту t	Умерли в момент t	Доля выживших	95%-ная выживаемость	Доверительный интервал	Стандартная ошибка
1,0	71	3	0,958	0,958	0,911–1,000	0,024
2,0	68	6	0,912	0,873	0,796–0,951	0,039
3,0	62	6	0,903	0,789	0,694–0,884	0,048
4,0	56	10	0,821	0,648	0,537–0,759	0,057
5,0	46	5	0,891	0,577	0,463–0,692	0,059
6,0	41	5	0,878	0,507	0,391–0,623	0,059
7,0	36	3	0,917	0,465	0,349–0,581	0,059
8,0	33	9	0,727	0,338	0,228–0,448	0,056
9,0	24	1	0,958	0,324	0,215–0,433	0,056
10,0	23	3	0,870	0,282	0,177–0,386	0,053
11,0	20	3	0,850	0,239	0,140–0,339	0,051
12,0	17	6	0,647	0,155	0,071–0,239	0,043
14,0	11	1	0,909	0,141	0,060–0,222	0,041
17,0	10	1	0,900	0,127	0,049–0,204	0,039
20,0	9	1	0,889	0,113	0,039–0,186	0,038
26,0	8	1	0,875	0,099	0,029–0,168	0,035
28,0	7	2	0,714	0,070	0,011–0,130	0,030
31,0	5	2	0,600	0,042	0,000–0,089	0,024
36,0	3	2	0,333	0,014	0,000–0,041	0,014
41,0	1	1	0,000	0,000	0,000–0,000	0,000



CA125 не может являться полезным маркером в дифференциальном диагнозе этих опухолей. Хотя положительный уровень WT1 был значительно выше в серозной папиллярной аденокарциноме, чем в агрессивной папиллярной карциноме молочной железы, экспрессия WT1 в серозной папиллярной эндометриальной аденокарциноме наблюдалась в 20,0%. WT1 и GCDFP-15 могли быть полезными маркерами для отличительного диагноза рака яичника и первичной серозной папиллярной аденокарциномы брюшины при дифференциальной диагностике с агрессивной папиллярной аденокарциномой молочной железы [23].

Выживаемость больных с карциноматозным плевритом при раке яичника

Продолжительность жизни за изучаемый период после возникновения карциноматозного плеврита у женщин при раке яичника до 1 года отмечена у 54 (57,4%) пациенток, 1–2 года – у 9 (9,6%), 3 года – у 5 (5,3%), более 3 лет – у 3 (3,2%) пациенток (рис. 7).

Продолжительность жизни 4 (4,3%) женщин проследить не удалось: пациентки выехали за пределы края и России. При поддерживающей химиотерапии в условиях ГУЗ АКОД 19 (20,2%) пациенток живы без признаков прогрессирования опухолевого процесса.

Таким образом, развитие карциноматозного плеврита при раке яичника отмечено у 5,1% пациенток от абсолютного числа больных. Использование цитологического метода диагностики с применением иммуноцитохимических методик является высокоинформативным методом, позволяющим предположить первичную локализацию опухолевого процесса у женщин с наличием карциноматозного плеврита, впервые обратившихся за медицинской помощью. Высокая дифференцировка клеток аденокарциномы яичников (47,8% наблюдений) не исключает плохой прогноз течения заболевания. 🌟

Литература → С. 54

Рис. 7. Данные по выживаемости больных с наличием плеврита при раке яичника с момента развития плеврита



Литература

В.А. СОЛОДКИЙ, Н.И. РОЖКОВА, М.Л. МАЗО Новейшие технологии в диагностике заболеваний молочной железы

1. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы // М.: Медицина, 1993.
2. Рожкова Н.И., Кочетова Г.П. Особенности работы маммографического кабинета с CR-комплексом для цифровой маммографии // Мед. техн. 2007. № 5. С. 32–35.
3. Chawla A.S., Lo J.Y., Baker J.A. et al. Optimized image acquisition for breast tomosynthesis in projection and reconstruction space // Med. Phys. 2009. Vol. 36. № 11. P. 4859–4869.
4. Shafer C.M., Samei E., Lo J.Y. The quantitative potential for breast tomosynthesis imaging // Med. Phys. 2010. Vol. 37. № 3. P. 1004–1016.
5. Gur D. Tomosynthesis: potential clinical role in breast imaging // Am. J. Roentgenol. 2007. Vol. 189. № 3. P. 614–615.
6. Good W.F., Abrams G.S., Catullo V.J. Digital breast tomosynthesis: a pilot observer study // Am. J. Roentgenol. 2008. Vol. 190. № 4. P. 865–869.

В.В. ПТУШКИН Профилактика нейтропении при химиотерапии РМЖ

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009 // C.A. Cancer J. Clin. 2009. Vol. 59. № 4. P. 225–249.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21. № 2. Прилож. С. 52–86.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9132. P. 930–942.
4. Adjuvant therapy for breast cancer // NIH Consens. Statement. 2000. Vol. 17. № 4. P. 1–35.
5. Henderson I.C., Berry D.A., Demetri G.D. et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. № 6. P. 976–983.
6. Wood W.C., Budman D.R., Korzun A.H. et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. № 18. P. 1253–1259.
7. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer // Eur. J. Cancer. 2000. Vol. 36. Suppl. 1. P. S11–S14.
8. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 332. № 14. P. 901–906.
9. Lyman G.H., Dale D.C., Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. № 24. P. 4524–4531.

10. Mayers C., Panzarella T., Tannock I.F. Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma // Cancer. 2001. Vol. 91. № 12. P. 2246–2257.
11. Budman D.R., Berry D.A., Cirrincione C.T. et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B // J. Natl. Cancer Inst. 1998. Vol. 90. № 16. P. 1205–1211.
12. Crivellari D., Bonetti M., Castiglione-Gertsch M. et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. № 7. P. 1412–1422.
13. Dees E.C., O'Reilly S., Goodman S.N. et al. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer // Cancer Invest. 2000. Vol. 18. № 6. P. 521–529.
14. Extermann M., Balducci L., Lyman G.H. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. № 8. P. 1709–1717.
15. Balducci L., Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer // Oncology (Williston Park). 2000. Vol. 14. № 11A. P. 221–227.
16. Crawford J., Ozer H., Stoller R. et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 1991. Vol. 325. № 3. P. 164–170.
17. Bretzel R.L. Jr., Cameron R., Gustas M. et al. Dose intensity in early-stage breast cancer: a community practice experience // J. Oncol. Pract. 2009. Vol. 5. № 6. P. 287–290.
18. Bronchud M.H., Potter M.R., Morgenstern G. et al. In vitro and in vivo analysis of the effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients // Br. J. Cancer. 1988. Vol. 58. № 1. P. 64–69.
19. Klastersky J. Current attitudes for therapy of febrile neutropenia with consideration to cost-effectiveness // Curr. Opin. Oncol. 1998. Vol. 10. № 4. P. 284–290.
20. Chevallier B., Chollet P., Merrouche Y. et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer // J. Clin. Oncol. 1995. Vol. 13. № 7. P. 1564–1571.
21. Johnston E., Crawford J., Blackwell S. et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. № 13. P. 2522–2528.
22. Vogel C.L., Wojtukiewicz M.Z., Carroll R.R. et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 6. P. 1178–1184.
23. Green M.D., Koelbl H., Baselga J. et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy // Ann. Oncol. 2003. Vol. 14. № 1. P. 29–35.
24. Von Minckwitz G., Kümmel S., du Bois A. et al. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19. № 2. P. 292–298.



Литература

25. *Almenar D., Mayans J., Juan O. et al.* Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain--results of the LEARN Study // Eur. J. Cancer Care (Engl.). 2009. Vol. 18. № 3. P. 280–286.
26. *Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J. et al.* Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 21. P. 3158–3167.
27. *Lyman G.H., Dale D.C., Wolff D.A. et al.* Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 17. P. 2914–2924.
28. *Silber J.H., Fridman M., Shpilsky A. et al.* Modeling the cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor use in early-stage breast cancer // J. Clin. Oncol. 1998. Vol. 16. № 7. P. 2435–2444.
29. EMEA. Guideline on similar biological medicinal products. 2005 // www.ema.europa.eu.
10. *Brose M.S., Nutting C.M., Sherman S.I. et al.* Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer // BMC Cancer. 2011. Vol. 11. P. 349.
11. *Maki R.G., D'Adamo D.R., Keodan M.L. et al.* Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas // J. Clin. Oncol. Vol. 27. P. 3133–3140.
12. *Heinrich M.C., Carden R., Griffith D. et al.* In vitro activity of sorafenib against imatinib- and sunitinib-resistant kinase mutations associated with drug-resistant GI stromal tumors // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 15s. Suppl. Abstr. 10500.
13. *Campbell N., Wroblewski K., Maki R. et al.* Final results of a University of Chicago phase II consortium trial of sorafenib in patients with imatinib- and sunitinib-resistant gastrointestinal stromal tumors // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. Suppl. 4. Abstr. 4.
14. *Italiano A., Cioffi A., Maki R.G. et al.* Patterns of care, prognosis, and survival of patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) refractory to first-line imatinib and second-line sunitinib // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 15S. Abstr. 10044.
15. *Gounder M.M., Lefkowitz R.A., Keohan M.L. et al.* Activity of sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis // Clin. Cancer Res. 2011. Vol. 17. P. 4082–4090.
16. *Baselga J., Segalla J.G., Roche H. et al.* Sorafenib in combination with capecitabine: an oral regimen for patients with HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 13. P. 1484–1491.

М.Е. АБРАМОВ, Е.И. ЧИЧИКОВ

Современные возможности применения сорафениба при солидных опухолях

1. *Hilger R.A., Scheulen M.E., Strumberg D.* The Ras-Raf-MEK-ERK pathway in the treatment of cancer // Onkologie. 2002. Vol. 25. P. 511–518.
2. *Wilhelm S.M., Carter C., Tang L. et al.* BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral anti-tumor activity and targets the Raf/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis // Cancer Res. 2004. Vol. 64. P. 7099–7109.
3. *Strumberg D., Richly H., Hilger R.A. et al.* Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 5. P. 965–972.
4. *Ratain M.J., Eisen T., Stadler W.M. et al.* Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 2505–2512.
5. *Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al.* Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17. P. 2530–2540.
6. *Bracarda S., Porta C., Boni C. et al.* Randomized prospective phase II trial of two schedules of sorafenib daily and interferon-2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (RAPSODY): GOIRC Study 0681 [abstract] // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. P. 255s.
7. *Abou-Alfa G.K., Schwartz L., Ricci S. et al.* Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 26. P. 4293–4300.
8. *Bolondi L., Caspary W., Bennouna J. et al.* Clinical benefit of sorafenib in hepatitis C patients with hepatocellular carcinoma (HCC): Subgroup analysis of the SHARP trial // Program and abstracts of the 2008 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium. Orlando, Florida. 2008. Abstr. 129.
9. *Vandana G., Andrea B., Anoma N. et al.* Phase II Trial of Sorafenib in Advanced Thyroid Cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 29. P. 4714–4719.

И.Э. КУЛИЕВА, Н.С. БЕСОВА

Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами

1. *DeVita V.T. Jr.* Clinical oncology. 2000.
2. *Манзюк Л.В., Снеговой А.В., Османова Л.И.* Зомета в лечении костных метастазов и нарушений минерального обмена у онкологических больных // РМЖ. 2007. № 25. С. 1924–1932.
3. *Бондарук О., Пономарева О., Огородникова Н. и др.* Эффективность золедроната при лечении метастатического поражения костей у пациентов с различными первичными опухолями // Онкология. 2006. № 4. С. 348–354.
4. *Веллингтон К., Гоа К.Л.* Зомета (золедроновая кислота) в лечении костных метастазов и гиперкальциемии при злокачественных опухолях. М., 2003.
5. *Pieterman R.M., van Putten J.W., Meuzelaar J.J. et al.* Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. № 4. P. 254–261.
6. *Zometa (zoledronic acid).* The treatment of bone metastases in a board range of tumor types. Novartis Pharma AG, 2001.
7. *Body J.J.* Rationale for use of zoledronic acid in osteoblastic and osteolytic bone lesions // Symposium at EBCC, Barcelona, 2002.
8. *Croucher P.* The anti-tumore potential of zoledronic acid // Symposium at EBCC, Barcelona, 2002.
9. Отчет о клиническом применении препарата РЕЗОРБА при костных метастазах рака молочной железы. Самарский областной клинический онкологический диспансер.



Литература

10. Шулак М.Ю., Махсон А.Н. Отзыв на клиническое применение препарата РЕЗОРБА при метастазах в костях.
11. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковальчук С.Ю. и др. Оценка эффективности применения золедроновой кислоты для предупреждения и лечения костных осложнений у пациентов с множественной миеломой // Фарматека. Онкология. 2008. № 18. С. 91–95.
12. Горбунова В.А., Кулиева И.Э. Отчет о проведении клинических испытаний препарата из группы бисфосфонатов Резорбы. ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

**Г.С. ЕМЕЛЬЯНОВА, А.А. МАРКОВИЧ, А.Е. КУЗЬМИНОВ,
Н.Ф. ОРЕЛ, В.А. ГОРБУНОВА**
Применение отечественного аналога пролонгированного соматостатина Октреотид-депо™ в дозах 20–40 мг у больных НЭО. Опыт отделения химиотерапии РОНЦ

1. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 18. P. 3063–3072.
2. Reisine T., Bell G.I. Molecular biology of somatostatin receptors // Endocr. Rev. 1995. Vol. 16. № 4. P. 427–442.
3. Bajetta E., Carnaghi C., Ferrari L. et al. The role of somatostatin analogues in the treatment of gastro-enteropancreatic endocrine tumours // Digestion. 1996. Vol. 57. Suppl. 1. P. 72–76.
4. Saltz L., Trochanowski B., Buckley M. et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors // Cancer. 1993. Vol. 72. № 1. P. 244–248.
5. Arnold R., Trautmann M.E., Creutzfeldt W. et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours // Gut. 1996. Vol. 38. № 3. P. 430–438.
6. Di Bartolomeo M., Bajetta E., Buzzoni R. et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group // Cancer. 1996. Vol. 77. № 2. P. 402–408.
7. Faiss S., R ath U., Mansmann U. et al. Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors // Digestion. 1999. Vol. 60. № 5. P. 469–476.
8. Eriksson B., Renstrup J., Imam H. et al. High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: clinical and biological effects // Ann. Oncol. 1997. Vol. 8. № 10. P. 1041–1044.
9. Rinke A., M uller H.H., Schade-Brittinger C. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 28. P. 4656–4663.
10. Markovich A.A., Gorbounova V.A., Orel N.F. et al. XELOX regimen in treatment of neuroendocrine tumors of gastrointestinal tract (preliminary results).

**В.А. ГОРБУНОВА, Н.Н. МАЗУРЕНКО, И.М. ГАГАРИН,
А.А. КОЛОМЕЙЦЕВА, В.В. МОЧАЛЬНИКОВА**
Мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) как показатель эффективности ингибиторов тирозинкиназы у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ)

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. № 3 (прил. 1).
2. Novello S., Le Chevalier T. Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. Part 1: Early-stage disease // Oncology (Williston Park). 2003. Vol. 17. № 3. P. 357–364.
3. J anne P.A., Engelman J.A., Johnson B.E. Epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer: implications for treatment and tumor biology // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 14. P. 3227–3234.
4. Nguyen K.S., Kobayashi S., Costa D.B. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway // Clin. Lung Cancer. 2009. Vol. 10. № 4. P. 281–289.
5. Bonanno L., Schiavon M., Nardo G. et al. Prognostic and predictive implications of EGFR mutations, EGFR copy number and KRAS mutations in advanced stage lung adenocarcinoma // Anticancer Res. 2010. Vol. 30. № 12. P. 5121–5128.
6. Bennouna J., Besse B., Leigh N.B. et al. Everolimus plus erlotinib versus erlotinib alone in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21. Suppl. 8. Abstract 419P.
7. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 5. P. 1011–1027.
8. Zhang Y., Sun Y., Pan Y. et al. Frequency of driver mutations in lung adenocarcinoma from female never-smokers varies with histological subtypes and age at diagnosis // Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18. № 7. P. 1947–1953.
9. Имянитов Е.Н., Того А.В., Семенов И.И. и др. Применение Ирессы (гефитиниба) в качестве терапии первой линии для лечения неоперабельных аденокарцином легкого, содержащих мутацию в гене EGFR // Современная онкология. 2010. № 1. С. 60–66.
10. Коломейцева А.А., Гагарин И.М., Мочальникова В.В. и др. Эффективность ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22. № 1. С. 42–48.
11. Calvo E., Baselga J. Ethnic differences in response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 14. P. 2158–2163.
12. Benesova L., Minarik M., Jancarikova D. et al. Multiplicity of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with tyrosine kinase inhibitors // Anticancer Res. 2010. Vol. 30. № 5. P. 1667–1671.
13. Rosell R., Moran T., Queralt C. et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 10. P. 958–967.



Российская неделя здравоохранения



ufi
Approved
Event



ТПП РФ



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

3-7 декабря 2012

Центральный выставочный комплекс
«Экспоцентр», Москва, Россия

www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru

Организатор:



При поддержке:

- Министерства здравоохранения и социального развития РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии медицинских наук
- Общественной палаты РФ

Под патронатом:

- Торгово-промышленной палаты РФ
- Правительства Москвы



Литература

14. *Thunnissen F.B., Prinsen C., Hol B. et al.* Smoking history and lung carcinoma: KRAS mutation is an early hit in lung adenocarcinoma development // *Lung Cancer* 2012. Vol. 75. № 2. P. 156–160.
15. *Borràs E., Jurado I., Hernan I. et al.* Clinical pharmacogenomic testing of KRAS, BRAF and EGFR mutations by high resolution melting analysis and ultra-deep pyrosequencing // *BMC Cancer*. 2011. Vol. 11. P. 406–416.
16. *Li C., Fang R., Sun Y. et al.* Spectrum of oncogenic driver mutations in lung adenocarcinomas from East Asian never smokers // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. № 11. P. e28204.
17. *Sonobe M., Kobayashi M., Ishikawa M. et al.* Impact of KRAS and EGFR gene mutations on recurrence and survival in patients with surgically resected lung adenocarcinomas // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Suppl. 3. P. 347–354.
18. *De Jong J.S., van Diest P.J., van der Valk P. et al.* Expression of growth factors, growth factor receptors and apoptosis related proteins in invasive breast cancer: relation to apoptotic rate // *Breast Can. Res.* 2001. Vol. 6. № 3. P. 201–208.
19. *Sharma S.V., Settleman J.* ErbBs in lung cancer // *Exp. Cell Res.* 2009. Vol. 315. № 4. P. 557–571.
20. *Dudek A.Z., Kmak K.L., Koopmeiners J. et al.* Skin rash and bronchoalveolar histology correlates with clinical benefit in patients treated with gefitinib as a therapy for previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer // *Lung Cancer*. 2006. Vol. 51. № 1. P. 89–96.
21. *Papadimitrakopoulou V.A., Soria J.C., Jappe A. et al.* Everolimus and erlotinib as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* 2012. Vol. 7. № 10. P. 1594–1601.
7. *Jacob I.P., Shepherd J.H., Oran D.H. et al.* *Ovarian Cancer* // Oxford: Oxford University press, 2002. P. 242.
8. *Holschneider C.H., Berek J.S.* Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors // *Semin. Surg. Oncol.* 2000. Vol. 19. № 1. P. 3–10.
9. *Kurman R.J., Visvanathan K., Roden R. et al.* Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 198. № 4. P. 351–356.
10. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии // Фолиант. 2002. С. 433–475.
11. *Карселадзе А.И.* Клинико-морфологическая диагностика опухолей яичников. М.: Медицина, 2005.
12. *Heintz A.P., Odicino, A. Maisonneuve P. et al.* Carcinoma of the ovary FIGO 6th Annual report on the results of treatment in Gynecological cancer // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2006. Vol. 95. Suppl. 1. P. 161–192.
13. *Hennessy B.T., Coleman R.L., Markman M.* Ovarian cancer // *Lancet*. 2009. Vol. 374. № 9698. P. 1371–1382.
14. *Capitanio A., Natula A., Falson M.* Diagnostic pitfall of atypical glandular cells with psammoma bodies in peritoneal washing cytology. 34th European congress of cytology. Rovaniemi. Finland. 2008 // *J. Cytopathol.* 2008. № 19. Suppl. 1. P. 53.
15. *Soslow R.A., Ali A., Oliva E.* Mullerian adenosarcomas: an immunophenotypic analysis of 35 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* 2008. Vol. 32. № 7. P. 1013–1021.
16. *Zhu W., Michael C.W.* WT1, monoclonal CEA, TTF1 and CA125 antibodies in the differential diagnosis of lung, breast, and ovarian adenocarcinomas in serous effusions // *Diagn. Cytopathol.* 2007. Vol 35. № 6. P. 370–375.
17. *Longatto Filho A., Alves V.A., Kanamura C.T. et al.* Identification of the primary site of metastatic adenocarcinoma in serous effusions. Value of an immunocytochemical panel added to the clinical arsenal // *Acta Cytol.* 2002. Vol. 46. № 4. P. 651–658.
18. *Choudhury M., Goyal S., Pujani M.* A cytohistological study of Ki-67 expression in ovarian tumors // *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2011. Vol. 54. № 1. P. 21–24.
19. *Maruyama H., Ohyama N., Hosokawa Y. et al.* Serous borderline tumor of the paratestis // *Pathol. Int.* 2008. Vol. 58. № 5. P.311–316.
20. *Raspolini M.R., Amunni G., Villanucci A. et al.* Utility of CDX-2 in distinguishing between primary and secondary (intestinal) mucinous ovarian carcinoma: an immunohistochemical comparison of 43 cases // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2004. Vol. 12. № 2. P. 127–131.
21. *McCluggage W.G., Young R.H.* Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors // *Semin. Diagn. Pathol.* 2005. Vol. 22. № 1. P. 3–32.
22. *Waldstrom M., Grove A.* Immunohistochemical expression of wilms tumor gene protein in different histologic subtypes of ovarian carcinomas // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005. Vol. 129. № 1. P. 85–88.
23. *Moritani S., Ichihara S., Hasegawa M. et al.* Serous papillary adenocarcinoma of the female genital organs and invasive micropapillary carcinoma of the breast. Are WT1, CA125 and GCDPF-15 useful in differential diagnosis? // *Hum. Pathol.* 2008. Vol. 39. № 5. P. 666–671.

О.Г. ГРИГОРУК, В.Н. БОГАТЫРЕВ, А.Ф. ЛАЗАРЕВ
Цитологическая и иммуноцитохимическая диагностика
злокачественных опухолей яичника.

1. *Урманчеева А.Ф., Мешкова И.Е.* Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников // *Практическая онкология: Рак яичников*. 2000. № 4. С. 7–13.
2. *Жордания К.И., Баринов В.В., Толокнов Б.О. и др.* Состояние и перспективы проблемы рака яичников // *Вестник московского онкологического общества*. 2001. № 4. С. 4.
3. *Balkwill F.R., Ashworth A., Bast R.C. et al.* 10th Biennial Helene Harris memorial trust meeting // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 6. P. 2904–2906.
4. *Nossov V., Amneus M., Su F. et al.* The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 199. № 3. P. 215–223.
5. *McLemore M.R., Miaskowski C., Aouizerat B.E. et al.* Epidemiological and genetic factors associated with ovarian cancer // *Cancer Nurs.* 2009. Vol. 32. № 4. P. 281–288.
6. *Торчинов А.М., Умаханова М.М., Исаев А.К. и др.* Современные методы диагностики доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников // *Сборник научных трудов к 60-летию ГКБ № 13 «Актуальные вопросы практической медицины»*. 2000. С. 253–263.



**ЛЮБОВЬ ЕСТЬ
СЧАСТЬЕ,
МИЛОСЕРДИЕ –
ПУТЬ К СЧАСТЬЮ.**

Благотворительный фонд «СВЕТ МИЛОСЕРДИЯ» занимается оказанием помощи детям-инвалидам, детям с онкогематологическими и иными тяжелыми заболеваниями, оказывает социальную поддержку гражданам, инвалидам и иным лицам, которые в силу своих физических и интеллектуальных особенностей и иных жизненных обстоятельств не способны самостоятельно реализовать свои права и интересы, в том числе содействует деятельности в сфере профилактики и охраны здоровья граждан, а также пропаганды здорового образа жизни, улучшения морально-психологического состояния граждан, содействует укреплению престижа осознанного материнства и отцовства, позитивной роли семьи в создании гуманного общества.

**МЫ ЖЕЛАЕМ ВСЕМ
СЧАСТЬЯ!**

КОНТАКТЫ:

Адрес фонда «Свет милосердия»:
127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, корп. 3.

Телефоны:
+7 (495) 229-35-49, +7 (495) 234-07-34

Адрес сайта:
www.svetmilos.ru

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029	КПП 772301001	Сч. №	40702810700000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»		БИК	044525555
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва		Сч. №	30101810400000000555

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакология. Онкология, гематология и радиология»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС):					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия
Главный бухгалтер



Романенко А.Е.
Макарова О.М.

Для физических лиц

Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Онкология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	
Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555 Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Онкология» (6 номеров) (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп. Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	

ЭРБИТУКС®
ЦЕТУКСИМАБ

Вы увидите разницу

Увеличение общей выживаемости

было показано у пациентов с мКРП с диким типом гена KRAS, у которых отмечалось уменьшение размеров опухоли на ранних этапах терапии препаратом Эрбитукс. Это первый шаг в достижении максимально эффективного результата лечения.

Merck Serono Oncology | Combination is key™

ЭРБИТУКС® (ERBITUX®). Краткая инструкция по медицинскому применению.

Регистрационный номер: ЛСР-002745/09. Международное непатентованное название: цетуксимаб (cetuximab). **Форма выпуска:** раствор для инфузий 5 мг/мл по 50 мг/10 мл, 100 мг/20 мл, 250 мг/50 мл, 500 мг/100 мл во флаконе. Состав: в 1 мл раствора содержится: активное вещество: цетуксимаб 5 мг; вспомогательные вещества: глицин 7,507 мг, полисорбат 80 0,1 мг, натрия хлорид 5,844 мг, лимонной кислоты моногидрат 2,101 мг, натрия гидроксид 1М до pH 5,5, вода для инъекций до 1 мл. **Показания:** метастатический колоректальный рак с экспрессией РЭФР и с диким типом KRAS в комбинации со стандартной химиотерапией; монотерапия метастатического колоректального рака в случае неэффективности предшествующей химиотерапии с включением иринотекана или оксалиплатина, а также при непереносимости иринотекана; местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с лучевой терапией; рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины; монотерапия рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины. **Противопоказания:** выраженная (3 или 4 степени) гиперчувствительность к цетуксимабу; беременность; период кормления грудью; детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **Способ применения и дозы:** Эрбитукс® вводится в виде внутривенной инфузии со скоростью не более чем 10 мг/мин. Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и преднизолоном. При всех показаниях препарат вводится один раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² поверхности тела (первая инфузия) в виде 120 минутной инфузии и далее в дозе 250 мг/м² поверхности тела в виде 60 минутной инфузии. Колоректальный рак: у пациентов с метастатическим колоректальным раком Эрбитукс® используется в комбинации с химиотерапией или в виде монотерапии. Рекомендовано, чтобы определение мутационного статуса KRAS проводилось имеющей опыт работы лабораторией, используя валидационные тест-методы. При комбинированной терапии следует придерживаться рекомендаций по модификации доз, изложенных в информации о данном лекарственном препарате. Химиотерапевтический препарат вводится не ранее чем через 1 час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. Терапию препаратом Эрбитукс® рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания. Плоскоклеточный рак головы и шеи: при применении препарата Эрбитукс® в сочетании с лучевой терапией, лечение препаратом Эрбитукс® рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевого лечения и продолжать ежедневные введения препарата до окончания лучевой терапии. У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины. Эрбитукс® используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания. Химиотерапия назначается не ранее чем через час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, у которых химиотерапия не дала результатов, Эрбитукс® также используется в качестве монотерапии, с дальнейшим продолжением лечения до появления признаков прогрессирования заболевания. **Состорожность:** при нарушениях функций печени и/или почек (данных по применению препарата Эрбитукс® при показателях билирубина превышающих верхнюю границу нормы

(ВГН более чем в 1,5 раза, трансаминаз более чем в 5 раз и сывороточного креатинина более чем в 1,5 превышающих ВГН в настоящее время нет), угнетении костно-мозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, пожилым возрастом. Рекомендован контроль электролитов сыворотки крови и коррекция электролитных нарушений до начала терапии препаратом Эрбитукс® и периодически в процессе лечения из-за возможного развития обратимой гипонатриемии (вследствие диареи), гипонатриемии, гипокальциемии. **Побочное действие:** основные побочные действия препарата Эрбитукс® – кожные реакции, отмечаемые у 80% пациентов, гипонатриемия – у 10% пациентов и инфузионные реакции с умеренной выраженностью симптомов – более чем в 10% случаев, инфузионные реакции с выраженными симптомами – примерно 1% случаев. Ниже перечислены нежелательные явления, отмеченные при применении препарата Эрбитукс® и встречающиеся с частотой: >1/10 (очень часто) и от >1/100 до <1/10 (часто): со стороны нервной системы: часто – головная боль; со стороны органов зрения: часто – конъюнктивиты; со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, тошнота, рвота; со стороны кожи и подкожных структур: очень часто – кожные реакции (акне-подобная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз, нарушение ногтей (например паронихия)). В 15% кожные реакции носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи. Большинство кожных реакций развиваются в первые 3 недели лечения и обычно проходят без последствий после прерывания лечения, при соблюдении рекомендаций по корректировке дозового режима); со стороны метаболизма и питания: очень часто – гипонатриемия, часто – дегидратация, гипокальциемия, анорексия со снижением веса; общие нарушения и условия изменения назначения: очень часто – легкие или средней тяжести инфузионные реакции (слабо или умеренно выраженные лихорадка, озноб, головокружение, одышка); микозы, которые могут привести к носовому кровотечению; часто – выраженные инфузионные реакции (обычно развиваются в течение первого часа первой инфузии или через несколько часов после первой или последующих инфузий, основной механизм развития этих реакций не установлен, возможно, некоторые из них могут носить анафилактическую/анафилактическую природу, включающие в себя бронхоспазм, крапивницу, снижение или повышение артериального давления, потерю сознания или шок; со стороны гепато-билиарной системы: очень часто – повышение уровня АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы. Особые указания: терапия препаратом Эрбитукс® следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт использования противоопухолевых лекарственных препаратов. При введении препарата Эрбитукс® инфузионные реакции обычно развиваются на фоне первой инфузии или в течение 1 часа после окончания введения препарата, однако они могут возникнуть и через несколько часов, а также при повторных введениях. Пациент должен быть предупрежден о возможности таких отсроченных реакций и проинструктирован о необходимости обратиться к врачу сразу же после их возникновения. Если у больного выявляется реакция, связанная с инфузией в легкой или умеренной форме, следует уменьшить скорость инфузии. При последующих введениях также следует вводить препарат с уменьшенной скоростью. Развитие выраженных симптомов инфузионной реакции требует немедленного и окончательного прекращения лечения препаратом Эрбитукс® и может повлечь за собой необходимость оказания неотложной медицинской помощи. **Производитель:** Мерк КfA, 64293 Дармштадт, Франкфуртерштрассе 250, Германия. Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: «Представительство компании Арес Трейдинг С.А.», Российская Федерация, 125445 Москва, ул. Смольная 24Д, офис: 000 «Мерк»; тел.: (495) 937-33-04, факс: (495) 937-33-05, e-mail: safety@merck.ru.

Merck Serono
Living science, transforming lives

ООО «Мерк»: 125445, Москва, ул. Смольная, 24Д.
Тел.: (495) 937-33-04, факс: (495) 937-33-05; www.merck.ru
Информацию о нежелательных явлениях также можно направлять по адресу: safety@merck.ru

Компания Merck Serono является подразделением компании Merck



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Жизнь прекрасна, спасибо!

Дорогой Доктор,
жизнь стала так
прекрасна, когда всё у меня
наладилось. Огромное
спасибо, что дали мне
возможность справиться
с раком груди.



Реклама RU.DOC.12.03.02.

Каждое
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ
бесценно...

ТАКСОТЕР[®]
ДОЦЕТАКСЕЛ

Время *жить*



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

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

адьювантная терапия рака молочной железы