

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

4  
2011

*онкология, гематология  
и радиология*

## Люди. События. Даты

Профессор Б.Я. АЛЕКСЕЕВ:  
«Фармацевтические компании должны  
уделять больше внимания проведению  
клинических исследований в регионах»

## Таргетная терапия

Эверолимус в лечении метастатического  
почечно-клеточного рака,  
резистентного к ингибиторам тирозинкиназ  
Терапия диссеминированного  
колоректального рака

## Обзор

Применение леналидомида у больных  
множественной миеломой

При неудаче VEGF\*-таргетной терапии у пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР)

## АФИНИТОР® – доказанная эффективность и безопасность<sup>1-3</sup>

Терапия АФИНИТОРОМ пациентов с мПКР разных  
возрастных групп и всех групп прогноза  
по классификации MSKCC<sup>1-3</sup>:

- увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования более чем в два раза
- достоверно снижает риск прогрессирования заболевания и/или смерти на 67%
- характеризуется хорошим профилем переносимости
- имеет простой и удобный режим приема (одна таблетка – один раз в день)

Регистрационный номер: ЛСР-002260/10 от 18.03.10.

### АФИНИТОР® / АFINITOR®. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

**Лекарственная форма.** Эверолимуc. Таблетки 5 мг, 10 мг. **Показания.** Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиangiогенной терапии. **Способ применения и дозы.** Препарат принимают по 10 мг один раз в сутки ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром) натощак или после небольшого количества пищи, не содержащей жира. Возможно изменение дозы при нарушениях функции печени умеренной степени (класс В по классификации Child-Pugh) дозу Афинитора следует снизить до 5 мг в день. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эверолимуcу, другим производным рапамицина или любому из вспомогательных компонентов препарата. Выраженные нарушения функции печени (класс С по классификации Child-Pugh) (отсутствие данных по эффективности и безопасности). Беременность и период кормления грудью. Детский возраст и подростковый возраст до 18 лет (отсутствие данных по эффективности и переносимости). Следует избегать одновременного применения эверолимуcа с сильными индукторами изофермента CYP3A4 или индукторами P-ГП. **Предосторожности.** При применении Афинитора возможно развитие неинфекционного пневмонита (включая интерстициальную болезнь легких) тяжелого течения, редко со смертельным исходом. Неинфекционный пневмонит следует заподозрить при развитии неспецифических проявлений (гипоксия, плевральный 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. Возможно возникновение местных или системных бактериальных, грибковых, вирусных инфекций (в т.ч. пневмонии, аспергиллеза или кандидоза, реактивации гепатита В) тяжелого течения, иногда со смертельным исходом. Необходимо проводить санацию инфекционных очагов до начала терапии Афинитором. Следует проявлять осторожность к возникновению симптомов бактериальной, вирусной и грибковой инфекции. При установлении диагноза глубокого нискоза необходимо прервать лечение Афинитором и назначить соответствующее лечение. Возможно развитие реакций гиперчувствительности к эверолимуcу и производным рапамицина. При появлении воспаления и изъязвлений слизистой оболочки ротовой полости, стоматита следует назначить местное лечение и не использовать средства гигиены, содержащие алкоголь или перексид. До и в процессе терапии необходим контроль показателей функции почек, уровня глюкозы, количества клеток крови. Следует избегать использования живых вакцин. Женщинам детородного возраста необходимо применять контрацепцию во время и в течение 8 недель после окончания лечения. Препарат оказывает влияние на мужскую фертильность. **Взаимодействия.** Не применять с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. кетоназолом, итраконазолом, ритонавиром, телитромицином) и с сильными ингибиторами P-ГП. С осторожностью назначать одновременно с ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или P-ГП средней силы (в т.ч. эритромицином, верапамилом, дилтиаземом, флуконазолом, циклоспорином, ампренавиром, фосампренавиром, апрелитантом). Не назначать одновременно с сильными индукторами изофермента CYP3A4 или P-ГП (в т.ч. рифамицином, пифабутином); со зверобоем, карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, ефавирензом, неврипидином, дексаметазоном, преднизолоном, преднизолоном. Избегать одновременного приема препарата с грейпфрутовым соком, грейпфрутом и любой пищей, влияющей на изофермент CYP3A4 или P-ГП. **Побочное действие.** 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 слизистых оболочек, периферические отеки, повышение температуры тела, снижение веса. Часто (≥1 до <10%): сахарный диабет, обострение сахарного диабета, дегидратация, бессонница, повышение АД, легочная эмболия, кровохарканье, сухость во рту, диспепсия, дисфагия, боли во рту, боли в животе, угревая сыпь, ладонно-подошвенный синдром, эритема, артралгия, протеинурия, почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание в дневное время суток, боль в груди. Нечасто (<1%): истинная эритроцитарная алазия, впервые выявленный сахарный диабет, утрата вкусовой чувствительности, застойная сердечная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, медленное заживление ран, кровотечения различной локализации I степени тяжести. Отмечены случаи реактивации вирусного гепатита В. **Формы выпуска.** Таблетки по 5 мг и 10 мг. По 10 таблеток в блистер. По 3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Перед назначением препарата, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению. Таблетки по 5 мг и 10 мг. По 10 таблеток в блистер. По 3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. «НОВАРТИС ФАРМА АГ», ПРОИЗВЕДЕНО «НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ» ШВЕЙЦАРИЯ

**Литература:** 1. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; for the RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449-456. 2. Escudier B, Ravaud A, Oudard S, et al; for the RECORD-1 Study Group. Phase-3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs placebo in metastatic renal cell carcinoma. 33rd ESMO Congress. September 12-16, 2008. Stockholm, Sweden. [Slide presentation] Abstract 720. 3. Kay A, Motzer R, Figlin R, et al. Updated data from a Phase 3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs PBO in metastatic renal cell carcinoma. 2009 Genitourinary Cancers Symposium. February 26-28, 2009. Orlando, FL. Absr N° 278.

\* VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста.

<sup>1</sup> MSKCC – шкала оценки факторов прогноза, разработанная Мемориальным онкологическим центром Слоуна-Кеттеринга.

 NOVARTIS  
ONCOLOGY

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

 АФИНИТОР®  
(эверолимуc) Таблетки

Эффективная  
фармакотерапия.  
Онкология, гематология  
и радиология. 4/2011

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

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

**Редакция журнала:**  
шеф-редактор  
О. ПАРПАРА

медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА  
пишущие редакторы А. ЛОЗОВСКАЯ,  
И. СМИРНОВ

корректор Е. САМОЙЛОВА  
набор Е. ВИНОГРАДОВА

дизайнер Т. АФОНЬКИН  
фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

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

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

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

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

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

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор Б.Я. АЛЕКСЕЕВ: «Новые методы лечения должны получить более широкое распространение» 2

**Медицинские новости** 4

## Таргетная терапия

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, А.С. КАЛПИНСКИЙ  
Роль эверолимуса в лечении метастатического почечно-клеточного рака 6

Н.С. БЕСОВА  
Эволюция лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака (продолжение). Таргетная терапия 12

## Онкогематология

В.В. ПТУШКИН  
Применение леналидомида при лечении множественной миеломы.  
Обзор литературы 22

Е.Е. ЗУЕВА, Е.Б. РУСАНОВА, К.Ю. СЛОБОДНЮК, Г.Н. САЛОГУБ  
Множественная миелома:  
современные направления иммунологического мониторинга 31

А.К. ГОЛЕНКОВ, Е.В. ТРИФОНОВА, Л.Л. ВЫСОЦКАЯ, Е.В. КАТАЕВА,  
Т.Д. ЛУЦКАЯ, Т.А. МИТИНА, Г.А. ДУДИНА, И.В. БУРАВЦОВА  
Эффективность дазатиниба у больных хроническим миелолейкозом  
с резистентностью к терапии иматинибом 38

## Рак молочной железы

М.Б. СТЕНИНА, М.А. СКРЫПНИКОВА  
Таргетная терапия рака молочной железы 42

## Профилактика послеоперационных осложнений

С.Д. МИТРОХИН, Ю.И. СТЕРНИН  
Значимость иммунобиологических препаратов в профилактике инфекций  
области хирургического вмешательства у онкологических больных 46

## Медицинский форум

*Шестой ежегодный международный конгресс  
Российского общества онкоурологов*  
Новые возможности терапии рака мочеполовой системы 54

Сателлитный симпозиум компании «Байер» «Рак почки. Современные  
достижения и возможности медикаментозного лечения»  
Индивидуальный подход в выборе таргетной терапии – основа успеха  
при лечении пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком 56

**Список литературы** 65



## Б.Я. АЛЕКСЕЕВ: «Новые методы лечения должны получить более широкое распространение»



*Онкоурология по праву считается одной из наиболее востребованных отраслей онкологии. В мировом медицинском сообществе непрерывно ведется работа по поиску новых способов диагностики и лечения рака предстательной железы, почки и мочевого пузыря. О том, какой вклад в эту работу вносит Российское общество онкоурологов (РООУ), мы расспросили д.м.н., профессора Б.Я. АЛЕКСЕЕВА, ученого секретаря РОО, заведующего отделением онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России и курсом онкоурологии при кафедре урологии ФПКМР РУДН.*

– Борис Яковлевич, «дорожка» любого пациента от одного врачебного кабинета до другого начинается с выявления проблемы и постановки диагноза. Скажите, как обстоят дела с диагностикой онкоурологических заболеваний

в нашей стране? Достаточно ли эффективны имеющиеся методики?

– В последние годы имеется стойкая и уверенная тенденция к увеличению доли больных раком предстательной железы и раком почки, у которых эти заболевания выявляются

на ранних стадиях. В определенном смысле можно сказать, что диагностировать мы научились лучше, чем лечить: к сожалению, своевременное выявление новообразования и вовремя проведенное радикальное лечение еще не являются гарантией того, что болезнь не будет прогрессировать.

– Означает ли это, что внедрение онкоурологических скрининговых программ в повседневную практику нецелесообразно?

– Разумеется, нет. По данным наших европейских коллег, смертность от рака предстательной железы у мужчин, принимавших участие в скрининговых программах, была на 27% ниже, чем у тех, кто не попал в эти программы.

Сейчас в некоторых регионах нашей страны, например в Воронежской и Пензенской областях, стартуют пилотные проекты по скринингу онкозаболеваний предстательной железы. Пока в качестве основного анализа в данных программах используется тест на PSA, но в научных институтах уже ведется поиск других маркеров злокачественных новообразований простаты, возможно, в скором времени в распоряжении врачей появится принципиально новая панель урологических онкомаркеров.

– Вы имеете в виду маркеры рака предстательной железы или различных онкоурологических заболеваний?

– Говоря о скрининговых программах в онкоурологии, мы в первую очередь говорим о раннем обнаружении злокачественных новообразований предстательной железы. Дело в том, что любая скрининго-



## Здравоохранение сегодня

вая программа должна решать две задачи: способствовать снижению смертности от данного заболевания и уменьшать затраты государства на лечение больных, последующую реабилитацию, инвалидизацию и т.д. Именно поэтому скрининговые программы, если мы говорим о скрининге онкологических заболеваний, в первую очередь ориентированы на раннее выявление таких социально значимых заболеваний, как рак предстательной железы, рак молочной железы и рак легкого.

Впрочем, онкоурологами предпринимались попытки внедрения программ ранней диагностики рака мочевого пузыря. Мне эти программы представляются достаточно актуальными. А вот, скажем, рак почки и в отсутствие скрининговых программ в 70% случаев выявляется на ранних стадиях, поэтому на первый план выходит другая задача: определение биологической агрессивности опухоли и прогнозирование течения заболевания. Сегодня специалисты-онкоурологи уделяют много внимания вопросам предсказания поведения опухоли.

**– В октябре ожидается VI конгресс Российского общества онкоурологов. Будут ли на нем обсуждаться вопросы диагностики онкоурологических заболеваний и прогнозирования течения этих болезней?**

– Конечно, полностью обойти вопросы диагностики стороной невозможно, однако в первую очередь предстоящий конгресс будет посвящен проблемам лечения онкоурологических больных. Как я уже сказал, своевременное выявление новообразований онкоурологического профиля на сегодняшний день налажено достаточно хорошо, а вот лечение порой оказывается недостаточно эффективным. Именно поэтому в ходе предстоящего конгресса мы будем рассматривать судьбу онкоурологического больного от момента обнаружения у него новообразования до появления метастазов.

VI конгресс будет уже вторым мероприятием нашего общества, прово-

димым в не совсем привычной форме: вместо традиционных докладов мы планируем ряд дискуссий и круглых столов, в ходе которых участники конгресса будут обсуждать наиболее актуальные для современной онкоурологии темы. Это и радикальное хирургическое лечение, и радикальная лучевая терапия, применяемая на ранних стадиях, и вопросы наблюдения за больным, перенесшим лечение. Не останутся без внимания и методики так называемой спасительной терапии, проводимой в случаях, когда опухоль продолжает прогрессировать уже после проведения радикального лечения.

Большое внимание будет уделено и проблемам лечения больных с метастазами. Порой врачи просто не знают, что даже таким пациентам можно помочь, благодаря новым методикам и новым препаратам не просто продлив жизнь, но и улучшив ее качество.

**– Какие методики лечения будут обсуждаться на конгрессе в первую очередь?**

– В последние годы в онкоурологии наблюдался настоящий прорыв в области лапароскопической хирургии и малоинвазивных методик лечения, таких как радиочастотная термоабляция, фотодинамическая терапия, криоабляция и ультразвуковая абляция. Многие центры в России уже применяют эти методики лечения, однако для большинства клиник они пока недоступны. Хотелось бы, чтобы данные методы лечения получили более широкое распространение, так же как роботизированная хирургия, которая пока применяется лишь в шести отечественных центрах.

**– А что Вы можете сказать о фармакотерапии онкоурологических заболеваний? Будет ли в программе конгресса уделено внимание консервативным методикам лечения?**

– Достижения молекулярной биологии последних лет можно без преувеличения назвать революционными. Появились целые классы новых препаратов, например средства для

таргетной терапии, используемые в лечении больных раком почки, или блокаторы андрогенных рецепторов, которые применяются у пациентов с онкологическими заболеваниями предстательной железы. Но остается проблема малой доступности этих препаратов: к сожалению, многие новые средства не входят в списки льготного обеспечения, поэтому они не доходят до пациентов, да и врачи не всегда знают, в каких ситуациях можно применять новые лекарственные средства.

**– Что, по Вашему мнению, можно сделать, чтобы изменить эту ситуацию и сделать информацию о современных препаратах более доступной для практикующих врачей?**

– Российское общество онкоурологов сотрудничает с фармацевтическими компаниями, в частности, на предстоящем конгрессе пройдут 5 сателлитных симпозиумов. В ходе этих мероприятий участники конгресса смогут больше узнать о новых средствах для фармакотерапии онкоурологических заболеваний.

Однако мне бы хотелось, чтобы фармацевтические компании уделяли больше внимания проведению клинических исследований в региональных ЛПУ. Если врачи, работающие в научно-исследовательских центрах, могут принять участие в международных исследованиях, то у медиков, работающих в обычных онкодиспансерах, такой возможности нет. Если бы фармкомпании поддерживали научную работу и помогли организовать исследования в обыкновенных региональных ЛПУ, врачи получили бы возможность ознакомиться с новыми препаратами, посмотреть на них в реальной клинической практике. А потом те же врачи стали бы более активно назначать уже знакомые им по исследовательской работе средства, писать заявки, добиваться закупок. Я думаю, такое сотрудничество фармацевтических компаний и врачей-онкологов принесло бы пользу обеим сторонам. 🌟

Беседовала А. Лозовская

Онкология

**Квалификация онколога – спасение жизни пациента**

На кафедре онкологии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) впервые состоялся цикл тематического усовершенствования для онкологов по диагностике и терапии сарком. В проведении цикла приняли участие ведущие онкологи Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН и Восточно-Европейской группы по изучению сарком (ВЕГИС).

Саркома считается сложным заболеванием с точки зрения диагностики и лечения. Сегодня насчитывается несколько десятков ее гистологических подтипов, которые отличаются по своей чувствительности к химиотерапии. При выборе тактики лечения необходимо учитывать и степень злокачественности опухоли. Среди трудностей, связанных с лечением сарком, эксперты выделяют низкую выявляемость саркомы мягких тканей (СМТ) при профилактических осмотрах, отсутствие единых стандартов лечения, а также отсутствие квалифицированных кадров. Для повышения качества оказания медицинской помощи больным СМТ и костей кафедрой онкологии

РМАПО был организован цикл тематического усовершенствования «Особенности диагностики и лечения опухолей опорно-двигательного аппарата». «Заинтересованность специалистов позволяют планировать реализацию этого вида образовательной программы на ежегодной основе. Участники курса получили знания по классификации и стадированию, лекарственному, хирургическому и лучевому лечению сарком костей и мягких тканей», – сообщила Ирина Владимировна Поддубная, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заведующая кафедрой онкологии РМАПО. «Мы готовы делиться своим опытом в области современных подходов в хирургическом, лекарственном и радиологическом лечении сарком и меланомы», – заявил Александр Феденко, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, координатор ВЕГИС. – За последние 20 лет тактика лечения сарком костей и мягких тканей претерпела значительные изменения. Сегодня наряду с расширенными хирургическими вмешательствами достойное место заняли современные методы лучевой и лекарственной терапии: появляются новые препараты, меняются подходы к выбору лекарственных комбинаций, приобретает клинические перспективы таргетная терапия».

*По материалам агентства AG Loyalty*

**Новая лекарственная форма Герцептина**

Компания «Рош» сообщает о положительных результатах исследования новой лекарственной формы Герцептина для подкожного введения. По результатам исследования III фазы, ускоренное введение Герцептина сравнимо по эффективности со стандартным внутривенным введением.

Компания «Рош» объявила о результатах открытого исследования III фазы HannaH, в которое включены 596 женщин с HER2-положительным раком молочной железы на ранних стадиях. Исследование спланировано для сравнения концентрации трастузумаба в крови (фармакокинетика), эффективности и безопасности подкожной и внутривенной форм Герцептина. Установлено, что новая экспериментальная форма препарата Герцептин (трастузумаб) для подкожного введения обладает сравнимой эффективностью со стандартной формой внутривенного введения у женщин с HER2-положительным раком молочной железы. Подкожное введение занимает около 5 минут, в то время как инфузия препарата в существующей форме для внутривенного введения занимает 30 минут. Подкожное введение препарата позволит пациентам проводить меньше времени

в больнице для получения лечения. Кроме этого, применение готового к использованию препарата также значительно ускоряет процесс, так как подготовка препарата не требуется. В Герцептине для подкожного введения используется технология Enhance™, разработанная компанией Halozyme Therapeutics Inc., которая позволяет вводить пациентам большие объемы лекарства под кожу (подкожно). Принцип технологии заключается в обратимом разрушении желеобразного вещества (гиалуронана), которое образует в тканях под кожей барьер между клетками. «Герцептин в виде подкожных инъекций в перспективе обеспечит пациентам эффективный и более удобный способ введения этого проверенного лекарственного средства», – сказал Хал Баррон, доктор медицины, глава международного направления по разработке лекарственных препаратов и главный исполнительный директор по медицине компании «Рош». В процессе исследования не было получено никаких новых данных по безопасности, а профиль безопасности соответствовал Герцептину для внутривенного введения. Результаты исследования будут представлены для презентации на предстоящей медицинской конференции и поддержат заявку на получение разрешения регуляторных органов в Европейском Союзе.

*Пресс-релиз компании «Рош»*



## Новости компаний

### Первые лауреаты премии In Vita Veritas получат награды в Минздраве

В конце ноября 2011 года в рамках Всероссийского совещания онкологов в Минздравсоцразвития РФ будут объявлены имена лауреатов первой премии в области онкологии In Vita Veritas. Победители из разных регионов нашей страны получат памятные дипломы и статуэтку конкурса.

Премия In Vita Veritas была учреждена совсем недавно, в апреле 2011 года, с целью выявления и награждения лучших специалистов российской онкологической отрасли. Идея вызвала большой интерес, и уже к середине сентября в адрес оргкомитета поступило 47 заявок на соискание награды. В конкурсе активно участвуют врачи и медицинские учреждения из Москвы, Санкт-Петербурга, Великого Новгорода, Барнаула, Красноярска, Хабаровска, Томска, Челябинска, Краснодара, Омска, Казани, Самары, Ижевска и Саранска.

Премия In Vita Veritas проходит под эгидой Ассоциации онкологов России и при поддержке НО «Ассоциация онкологических учреждений Приволжского округа». Попечительский совет возглавляет главный онколог Минздравсоцразвития РФ, академик РАМН, д.м.н., проф. Валерий Иванович Чиссов. Сопредседателями экспертного совета стали д.м.н., проф. Алексей Бутенко, зам. директора по научно-клинической

работе ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена, и Рустем Хасанов, главный онколог Приволжского федерального округа и Республики Татарстан, д.м.н., профессор. В состав экспертного совета также вошли 35 ведущих российских онкологов различных специализаций из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Уфы, Челябинска, Обнинска, Пензы, Барнаула, Томска и Екатеринбурга. Перед ними стоит задача оценить заявки в соответствии с Положением о номинациях, используя свои собственные профессиональные знания, умения и опыт в онкологической области. Премия In Vita Veritas будет вручаться по следующим номинациям:

- «Персона года»;
- «Достижение года»;
- «Лучший проект года»;
- «Лучшее учреждение года»;
- «За верность профессии».

Валерий Чиссов: «Выявляя лучших специалистов российской онкологической отрасли, премия ставит своими главными задачами передачу неоценимого опыта, накопленного в регионах нашей страны, и укрепление связей между федеральными и региональными онкологическими службами Российской Федерации. Все это служит благородной цели – добиться снижения смертности от онкологических заболеваний».

Узнать более полную информацию о премии можно на сайте <http://invitaveritas.ru>.

### Российские специалисты – лучшие

Наградой «За лучшую научную работу в области молекулярной патологии» отмечена работа российских специалистов из Свердловской области. Исследование посвящено молекулярно-генетической и цитогенетической диагностике одного из наиболее распространенных опухолевых заболеваний системы крови – хронического миелоидного лейкоза.

Ежегодная конференция Ассоциации клинической химии состоялась 25–28 июля 2011 г. в г. Атланта (США), на ней была представлена работа заведующего лабораторией молекулярной биологии и цитогенетики областной детской клинической больницы № 1 (ОДКБ № 1), к.м.н. Григория Анатольевича Цаура и сотрудников совместно с врачами-гематологами Уральского федерального округа. Исследование посвящено молекулярно-генетической и цитогенетической диагностике одного из наиболее распространенных опухолевых заболеваний системы крови – хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). В настоящее время ХМЛ

успешно лечится с использованием препаратов так называемого направленного действия (таргетная терапия) – препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназы. Однако есть небольшие подгруппы пациентов, которые плохо отвечают на данный тип лечения. В данной работе проанализированы результаты терапии и возможные причины устойчивости в одной из таких подгрупп – для пациентов с отсутствием классической транслокации (9;22), которая является маркером ХМЛ. Это пациенты с так называемым Ph-негативным ХМЛ. Данная группа пациентов плохо отвечает на стандартную терапию, однако при увеличении дозировки или переводе пациентов на препараты 2-й линии прогноз у них благоприятный. В работе использован весь арсенал имеющихся в распоряжении лаборатории диагностических методов по выявлению ХМЛ: стандартные цитогенетические исследования, флуоресцентная гибридизация in situ, качественная ПЦР, количественная ПЦР в режиме реального времени, определение мутаций в гене ABL методом секвенирования (определение нуклеотидной последовательности ДНК данного гена).

По материалам агентства «Ремедиум»



ФГУМНИОИ  
им. П.А. Герцена  
МЗСР РФ,  
кафедра урологии  
с курсом  
онкоурологии  
ФПКМР РУДН

# Роль эверолимуса в лечении метастатического почечно-клеточного рака

Д.м.н., проф. Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, к.м.н. А.С. КАЛПИНСКИЙ

*Развитие резистентности к лечению ингибиторами тирозинкиназ у больных метастатическим почечно-клеточным раком обуславливает поиск альтернативных патогенетических путей воздействия на опухоль и новых эффективных препаратов. Один из таких препаратов – эверолимус, относящийся к группе ингибиторов mTOR. Результаты исследований II–III фазы демонстрируют эффективность, хорошую переносимость и безопасность применения эверолимуса, который является первым и единственным на сегодняшний день зарегистрированным препаратом для лечения больных метастатическим ПКР при неэффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ.*

**П**очечно-клеточный рак (ПКР) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии, занимая 3-е место по распространенности среди злокачественных новообразований мочеполовой системы после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря [1–4]. В 2009 г. в России зарегистрировали 18 328 больных ПКР, при этом смертность от ПКР достигла 8586 человек. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России ПКР устойчиво занимает второе место после рака предстательной железы (34,8%) [5]. Первым и основным этапом лечения ПКР начальных стадий является хирургическое вмешательство, позволяющее излечить большинство больных. При первичном обращении у большинства больных (50–60%) диагностируют локализованный ПКР, впоследствии у 20–40% из них выявляют метастазы. Возможно-

сти хирургического подхода при диссеминированном ПКР крайне ограничены. Лишь у части пациентов удается добиться продления жизни за счет хирургического удаления солитарных метастазов, выявляемых в отдаленные сроки после нефрэктомии. После радикальной операции 5-летняя выживаемость этого небольшого контингента больных может достигать 23%. До недавнего времени метастатический ПКР (МПКР) рассматривали как заболевание с плохим прогнозом, и при наличии резистентности опухоли к лучевой, химио- и гормонотерапии лечение пациентов ограничивалось применением цитокинов (интерферон, интерлейкин-2) [1, 6–10]. В настоящее время в арсенале онкологов и урологов появились 6 новых препаратов для лечения МПКР, относящихся к группе ингибиторов тирозинкиназ и ангиогенеза: бевацизумаб (Авастин), сунитиниб (Сутент), сорафениб

(Нексавар), темсиролимус (Торисел), эверолимус (Афинитор), pazopanib (Вотриент) [11–15].

Большинство этих препаратов действуют через управляемый гипоксией путь, включающий фактор, индуцированный гипоксией HIF (hypoxia-inducible factor), а также сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF (vascular endothelial growth factor). Патогенез светлоклеточного ПКР в 65% случаев связан с утратой гена-супрессора von Hippel-Lindau (VHL), что приводит к активации управляемого гипоксией пути и накоплению фактора, индуцированного гипоксией HIF, гиперэкспрессии различных факторов роста и их рецепторов, в первую очередь сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF, а также тромбоцитарного фактора роста PDGF (platelet-derived growth factor) и трансформирующего фактора роста TGF- $\alpha$  и - $\beta$  (transforming growth factor), которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия, формирующие новую сосудистую сеть (рис. 1). Рост сосудов приводит к увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что стимулирует прогрессирование опухоли [17–20].

Таргетные препараты, действующие через описанные выше метаболические пути, обладают устойчивым клиническим эффектом в лечении больных распространенным ПКР. Однако до сих пор остается нерешенным вопрос о продолжении лечения пациентов при неэффективности тера-



пии ингибиторами тирозинкиназ. Резистентность, развивающаяся при длительном использовании препаратов, действующих через HIF/VEGF-путь, обусловила поиск альтернативных патогенетических путей. Одним из них является путь mTOR (mammalian target of rapamycin), который вовлечен в патогенез многих типов рака, в том числе и метастатического ПКР [21, 22].

Путь mTOR участвует в ангиогенезе и опосредуется через PI-3-киназу (phosphatidylinositol-3-kinase). mTOR регулирует трансляцию двух белков: 4EВP1-связывающего белка (eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein) и S6K1-рибосомной киназы (ribosomal S6 kinase 1), что приводит к увеличению уровня специфических белков, участвующих в процессах роста и пролиферации клеток, ангиогенезе и клеточном метаболизме. Сигнальный путь mTOR представлен как в клетках опухоли, так и в клетках эндотелия сосудов. mTOR стимулирует ангиогенез при ПКР путем регуляции VEGF, который способствует пролиферации эндотелиальных клеток через активацию Akt сывороточных/треониновых киназ и антиапоптозных механизмов (рис. 2). Активность mTOR подавляется комплексом белков TSC1 и TSC2 (tuberous sclerosis complex). mTOR способен ингибировать PI-3/Akt-путь [21, 23–26].

Существуют несколько механизмов, обуславливающих эффективность ингибиторов mTOR при лечении ПКР. К ним относят активацию Akt или S6K1, гиперэкспрессию фактора IGF-1 и рецептора фактора IGF-1, нарушение регуляции гена опухолевой супрессии PTEN (нарушение экспрессии гена PTEN относят к негативным прогностическим факторам опухолево-специфической выживаемости больных метастатическим ПКР), потерю комплекса TSC1/TSC2 (наблюдается у 40% VHL-/- спорадического ПКР), а также потерю VHL (регистрируется у 75% больных ПКР) [24]. Эверолимус (RAD001, Афинитор) – пероральный препарат, от-

носящийся к группе ингибиторов mTOR. Эверолимус – аналог рапамицина, выделенного из бактерий *Streptomyces hygroscopicus* и обладающего иммуносупрессивной, противомикробной и противоопухолевой активностью. Мишень рапамицина у млекопитающих – mTOR – представляет собой серин-треониновую протеинкиназу, исследование которой проводили, изучая рапамицин. Первоначально эверолимус был зарегистрирован как иммунодепрессант и использовался для профилактики отторжения пересаженных органов [16, 27].

Эффективность, переносимость и безопасность эверолимуса изучали в клинических исследованиях I фазы у больных различными солидными опухолями. Препарат применяли перорально в диапазоне доз 20, 30, 50 и 70 мг в неделю или 5, 10 мг в день [28–30].

J. Яс и соавт. одни из первых представили многообещающие результаты клинического исследования II фазы, в котором препарат эверолимус продемонстрировал противоопухолевую эффективность у пациентов с МПКР, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб или оба препарата) в дозе 10 мг перорально ежедневно. В 2008 г. исследователи представили обновленные данные, согласно которым частичный ответ наблюдали у 3 (16%) пациентов, стабилизацию более 3 месяцев зарегистрировали у 14 (74%) больных; медиана выживаемости без прогрессирования для больных, принимавших эверолимус, составила 5,5 мес. (1–12 мес.), а медиана общей выживаемости – 8 мес. (1–14 мес.). Наиболее часто встречающиеся неблагоприятные явления I/II степени тяжести включали: гипертриглицеридемию (73%), гипергликемию (59%), гиперхолестеринемию (64%), стоматит (45%), сыпь (32%), тошноту (27%) и диарею (18%). К побочным эффектам III/IV степени тяжести относили пневмонит, наблюдавшийся у 27% больных [31–32].

Получив обнадеживающие данные по эффективности, безопасности и хорошей переносимости

Существуют несколько механизмов, обуславливающих эффективность ингибиторов mTOR при лечении ПКР. К ним относят активацию Akt или S6K1, гиперэкспрессию фактора IGF-1 и рецептора фактора IGF-1, нарушение регуляции гена опухолевой супрессии PTEN (нарушение экспрессии гена PTEN относят к негативным прогностическим факторам опухолево-специфической выживаемости больных метастатическим ПКР), потерю комплекса TSC1/TSC2 (наблюдается у 40% VHL-/- спорадического ПКР), а также потерю VHL (регистрируется у 75% больных ПКР).

эверолимуса, R.J. Motzer и соавт. провели международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы по изучению эффективности применения эверолимуса RECORD-1 (Renal Cell Cancer Treatment with Oral RAD001 Given Daily). В исследование включили 410 больных метастатическим ПКР после прогрессирования на фоне таргетной терапии препаратами сунитиниб и/или сорафениб. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 на группы лечения эверолимусом в дозировке 10 мг перорально ежедневно (272 больных) или плацебо (138 пациентов). В обеих группах лечение продолжали до прогрессирования заболевания, развития неприемлемых побочных эффектов, смерти или до отмены терапии по другим причинам. После второго промежуточного анализа Независимый комитет по мониторингу данных (Independent Data-Monitoring Committee) принял решение досрочно прервать исследование, поскольку была достигнута заранее установленная пороговая величина эффективности и достигнуты критерии соответствия положительному



результату исследования. Медиана продолжительности лечения в группе, получавшей эверолимус, составила 95 дней (12–315 дней), в группе плацебо – 57 дней (21–237 дней). К моменту досрочного прекращения исследования лечение продолжали 140 (51%) больных в группе эверолимуса и 30 (22%) – в группе плацебо. Основными причинами прекращения лечения были: прогрессирование заболевания, нежелательные явления, смерть, отзыв согласия.

К моменту досрочного прекращения исследования, согласно независимой централизованной оценке, эверолимус на 70% снижал риск прогрессирования заболевания (отношение рисков (ОР) 0,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,22–0,40;  $p < 0,0001$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования оказалась более продолжительной в группе больных, получавших эверолимус, и составила 4 мес. (3,7–5,5 мес.), в группе плацебо – 1,9 мес. (1,8–1,9 мес.,  $p < 0,0001$ ). Вероятность отсутствия прогрессирования заболевания через 6 мес. для больных,

получавших эверолимус, составила 26% (14–37%), для получавших плацебо – 2% (0–6%) [15]. Результаты анализа выживаемости без прогрессирования, основанные на оценке исследователем до централизованного пересмотра, полностью совпали с результатами первого промежуточного анализа эффективности (количество больных 410 чел.): в группе лечения эверолимусом медиана выживаемости без прогрессирования оказалась более продолжительной в группе больных, получавших эверолимус, и составила 4,9 мес., в группе плацебо – 1,87 мес. ( $p < 0,0001$ ) [34]. Согласно данным итогового статистического анализа, представленным R.J. Motzer с соавт. на конгрессе ASCO 2009, после завершения двойного слепого анализа (количество больных 416 чел.) медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, принимавших эверолимус, составила 4,9 мес. против 1,9 мес. в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ) [35].

По данным независимого централизованного пересмотра, на момент первого промежуточного анализа исследования частичный ответ зарегистрирован у 3 (1%) больных и стабилизация опухолевого процесса – у 171 (63%) больного, получавшего эверолимус, а в группе плацебо – ни у одного и у 44 (32%) пациентов соответственно. Таким образом, положительное влияние эверолимуса на выживаемость без прогрессирования, вероятно, обусловлено стабилизацией опухоли [33]. По данным итогового двойного слепого анализа, частичный ответ зафиксирован у 5 (2%) больных и стабилизация заболевания – у 185 (67%) пациентов из группы принимавших эверолимус, а в группе плацебо – ни у одного и у 45 (32%) пациентов соответственно [35].

К моменту проведения анализа медиана общей выживаемости в группе эверолимуса достигнута не была, а в группе плацебо она составила 8,8 мес. [33]. Согласно данным итогового двойного слепого анализа, статистически значимого различия между

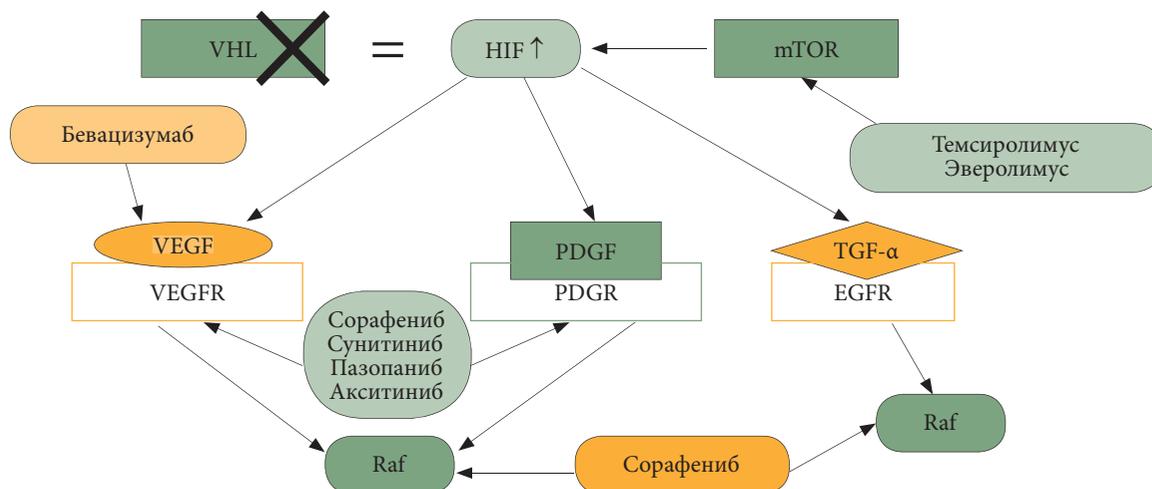
группами по показателю общей выживаемости не установлено: медиана общей выживаемости в группе больных, принимавших эверолимус, составила 14,78 мес., а в группе плацебо – 14,39 мес. ( $p = 0,177$ ) [35]. Возможно, это обусловлено перекрестным влиянием, поскольку в группе плацебо 79 (81%) пациентов из 98 после регистрации прогрессирования заболевания перевели на открытый прием эверолимуса. При этом у 76% больных, переведенных на прием эверолимуса, наблюдалось прогрессирование в течение 8 нед. с момента перевода на препарат [33].

Исследования продемонстрировали хорошую переносимость и безопасность применения эверолимуса. По завершении итогового двойного слепого анализа установлено, что среди неблагоприятных явлений всех степеней тяжести наиболее часто наблюдались стоматит (у 36% больных, принимавших эверолимус, против 7% пациентов, получавших плацебо), сыпь (28% против 5%), усталость (23% против 17%) или астения (22% против 10%) и диарея (21% против 4%). На фоне лечения эверолимусом встречались также случаи инфекций (13% против 2%) и неинфекционного пневмонита (14% против 0%). Гематологические побочные эффекты включали анемию (25% против 4%), гиперхолестеринемию (18% против 2%), гипертриглицеридемию (15% против 2%) и гипергликемию (8% против 1%) [35].

Результаты, полученные в ходе клинических исследований, еще раз подчеркнули важность ингибиторов mTOR в лечении ПКР, что позволило расширить контингент больных, подходящих для лечения данной группой препаратов. В настоящее время эверолимус является первым и единственным зарегистрированным препаратом для лечения пациентов с метастатическим ПКР при неэффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ (сунитинибом и сорафенибом) [36].

В настоящее время эверолимус в качестве препарата второй

Эверолимус в качестве препарата второй линии для лечения метастатического ПКР при резистентности к другим таргетным препаратам включен в перечни основных рекомендаций по лечению диссеминированного ПКР: Европейской ассоциации урологов EAU (European Association of Urology), Европейского общества медицинских онкологов ESMO (European Society for Medical Oncology), Европейской организации по изучению и лечению рака EORTC-GU (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group) и американской Национальной противораковой сети NCCN (National Comprehensive Cancer Network).



EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; HIF – фактор, индуцированный гипоксией; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; PDGR – рецептор тромбоцитарного фактора роста; TGF – трансформирующий фактор роста; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; VEGFR – рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста; VHL – ген-супрессор von Hippel – Lindau.

Рис. 1. Путь HIF\*

\* Адаптировано по [11].

линии для лечения метастатического ПКР при резистентности к другим таргетным препаратам включен в перечни основных рекомендаций по лечению диссеминированного ПКР: Европейской ассоциации урологов EAU (European Association of Urology) [9], Европейского общества медицинских онкологов ESMO (European Society for Medical Oncology) [37], Европейской организации по изучению и лечению рака EORTC-GU (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group) [38] и американской Национальной противораковой сети NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [39]. Рекомендуемая дозировка для лечения диссеминированного ПКР составляет 10 мг перорально ежедневно, до тех пор пока препарат эффективен и больной хорошо переносит его прием [9, 37–39].

После появления ингибиторов mTOR их применяли в комбинации с другими антиангиогенными препаратами с целью воздействия на различные пути неоангиогенеза и повышения противоопухолевой эффективности. Так, в исследовании I фазы применяемая комбинация препаратов эверолимуса и сорафениба

показала противоопухолевую активность и хорошую переносимость [40]. На основании проведенного исследования II фазы авторы показали, что комбинация бевацизумаба и эверолимуса с использованием полноценных дозировок была хорошо переносима при высокой эффективности [33]. В настоящее время продолжается несколько международных исследований по сравнению комбинации бевацизумаба и ИФН-α с комбинацией бевацизумаба и эверолимуса. Одно из них – рандомизированное открытое исследование II фазы RECORD-2 (REnal Cell cancer treatment with Oral RAD001 given Daily) с участием пациентов с метастатическим ПКР, ранее не получавших лечения [41, 42].

R.C. Whorf и соавт. представили результаты II фазы исследования комбинации эверолимуса и бевацизумаба в стандартных дозировках (эверолимус 10 мг перорально ежедневно и бевацизумаб в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 недели внутривенно) у больных, принимавших сорафениб и/или сунитиниб и не получавших предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназ. У 90% больных, получавших препарат в течение 8 недель, был зарегистрирован ответ на терапию: у 21% –

Эверолимус демонстрирует высокую эффективность, безопасность, хорошую переносимость, невысокую частоту побочных эффектов и улучшение показателей выживаемости при лечении распространенного ПКР после прогрессирования на фоне таргетной терапии.

частичный ответ или малый ответ (уменьшение измеряемых очагов на 10–30%), у 69% – стабилизация заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6 мес. в группе больных, получавших предшествующую терапию ингибиторами тирозинкиназ, и 9 мес. в группе не получавших предшествующей терапии. Комбинация этих препаратов была хорошо переносима. Наиболее часто встречавшимися побочными эффектами I–II степени тяжести являлись слабость (68%), сыпь (55%), воспаление слизистых/стоматит (49%), гиперлипидемия (45%), тошнота (40%) и гипертензия (25%). Неблагоприятные явления III–IV степени тяжести включали протеинурию (19%), слабость (9%) и стоматит (8%) [33].

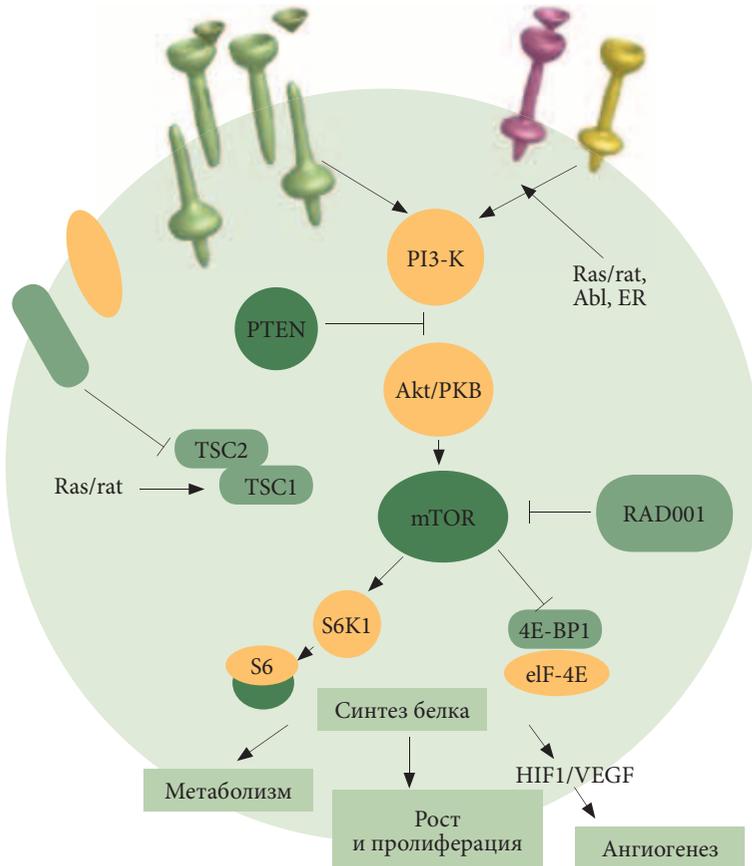


Рис. 2. Путь *mTOR*\*

\* Адаптировано по [23].

Изучение эверолимуса также продолжается в рамках многоцентрового исследования II фазы RECORD-3 с участием пациентов с метастатическим ПКР, ранее не получавших лечения [43]. Исследование RECORD-3 инициировано с целью получения доказательств в поддержку четко определенной последовательности лечения. В исследовании проводится сравнение групп больных с назначением эверолимуса после сунитиниба и с назначением сунитиниба после эверолимуса в стандартных дозировках [43]. В большинство клинических исследований включают больных с преимущественно светлоклеточными вариантами ПКР. В настоящее время недостаточно проспективных данных относительно других гистологических вариантов ПКР, поэтому было инициировано исследование II фазы RAPTOR (RAD001 in Advanced

Papillary Tumor Progression in Europe), оценивающее результаты применения препарата эверолимус в качестве препарата для монотерапии первой линии при метастатическом папиллярном ПКР в клиниках Европы. Кроме того, продолжается клиническое исследование REACT (RAD Expanded Access Clinical Trial in RRC) с расширенным доступом пациентов к лечению. Исследование REACT инициировано с целью предоставления доступа к препарату эверолимус пациентам с диссеминированным ПКР, рефрактерным к лечению ИТК VEGFR [44]. Недавно представлены результаты исследования расширенного доступа, при котором терапию эверолимусом проводили больным, не вошедшим в исследование RECORD согласно критериям исключения. В протокол REACT (RAD001 Expanded Access Clinical Trial in

RCC) включено 1367 больных метастатическим ПКР, резистентным к терапии ингибиторами тирозинкиназ. Результаты анализа показали, что таргетная терапия с применением эверолимуса является эффективным и безопасным методом лекарственного воздействия даже у данного контингента больных ПКР с крайне неблагоприятным прогнозом. Так, наиболее часто встречавшимися серьезными нежелательными явлениями были диспноеэ (5%), пневмония (4,7%), анемия (4,1%). Наиболее часто встречавшимися побочными эффектами III–IV степени являлись анемия (13,4%), утомляемость (6,7%) и диспноеэ (6,5%). Согласно критериям RECIST, стабилизация заболевания отмечена у 51,6% больных, частичный ответ – у 1,7% пациентов [45].

Ожидается, что текущие протоколы по изучению комбинированного и последовательного применения эверолимуса должны подтвердить данные об увеличении безрецидивной и общей выживаемости, полученные в предшествующих исследованиях.

В заключение можно сказать, что, по данным последних клинических исследований, ингибитор *mTOR* эверолимус продемонстрировал высокую эффективность, безопасность, хорошую переносимость, невысокую частоту побочных эффектов и улучшение показателей выживаемости при лечении распространенного ПКР после прогрессирования на фоне таргетной терапии. В настоящее время эверолимус является первым и единственным зарегистрированным препаратом для лечения пациентов с МПКР при неэффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ. Проведение последовательной терапии ингибиторами ангиогенеза при назначении эверолимуса в первой линии, а также комбинация эверолимуса с другими таргетными препаратами, как ожидается, приведут к увеличению показателей общей и выживаемости без прогрессирования больных МПКР. 🌱

# ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

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

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



# Эволюция лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака. Таргетная терапия\*

К. м. н. Н.С. БЕСОВА

*В статье представлен обзор исследований, посвященных эффективности таргетных препаратов (бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб) при метастатическом колоректальном раке. Показано, что применение современных таргетных препаратов позволяет персонализировать лечение, повысить частоту радикальных резекций метастазов в печени и увеличить продолжительность жизни больных.*

**К**олоректальный рак (КРР) является одной из важнейших проблем современной онкологии в связи с ростом заболеваемости населения опухолями прямой кишки, трудностью своевременной диагностики, сложностью и высокой стоимостью лечения, высоким уровнем инвалидизации. Современное развитие лекарственной терапии диссеминированного КРР позволяет определить оптимальную стратегию лечения каждого больного и обеспечить достойную продолжительность и качество жизни пациентов. Получение новых знаний о закономерностях опухолевой трансформации привело к развитию

таргетной терапии, воздействующей на два различных механизма формирования и прогрессирования опухоли: ангиогенез (бевацизумаб) и рецепторы эпидермального фактора роста (цетуксимаб и панитумумаб).

Результаты изучения эффективности моноклонального антитела к фактору роста эндотелия сосудов бевацизумаба (БВ) при колоректальном раке (КРР), резистентном к иринотекану, продемонстрировали целесообразность его включения во вторую линию химиотерапии (ХТ) в комбинации с режимом FOLFOX4 (табл. 1) при развитии резистентности к ирино-

ткану [1]. Частота объективного эффекта БВ в составе комбинированной терапии первой линии колебалась в диапазоне 24–44% в зависимости от активности схемы ХТ (табл. 2).

Результаты исследований F. Kabbinavar [2,3] и Н. I. Hurwitz [4], показавшие достоверное повышение эффективности ЛВ/5-ФУ и режима IFL в комбинации с БВ (табл. 2), дали основание рекомендовать БВ для включения в ХТ первой линии.

К сожалению, последующие клинические исследования показали, что режим IFL уступает по эффективности комбинации FOLFOX [7, 8]. Результаты изучения БВ в комбинации с наиболее активными режимами ХТ первой линии FOLFOX и XELOX оказались менее впечатляющими.

Данные по улучшению выживаемости больных при добавлении БВ к комбинациям оксалиплатина с фторпиримидинами были получены в исследованиях US TREE 1 и 2 (табл. 2). Однако ценность полученных результатов

\* Окончание. Начало см. в № 3, 2011 г. С. 22–27.

Таблица 1. БВ в комбинированной терапии второй линии КРР

Автор исследования	Режим	n	ОЭ, %	МВДП, мес.	МОВ, мес.
B.J. Giantonio, 2005 [1]	БВ + FOLFOX4	290	21,8 (p < 0,0001)	7,2 (p = 0,0024)	12,8 (p < 0,0001)
	FOLFOX4	289	9,2	4,8	10,8
	БВ	243	3,0	2,7	10,2

FOLFOX4 – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 600 мг/м<sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели.  
n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.



Таблица 2. БВ в комбинированной терапии первой линии КРР

Автор исследования	Режим	n	ОЭ, %	МВДП, мес.	МОВ, мес.
F. Kabbinavar, 2003 [2]	5-ФУ/ЛВ + БВ (10 мг/кг × 2 нед.)	33	24	7,2	16,1
	5-ФУ/ЛВ + БВ (5 мг/кг × 2 нед.)	35	40 (p = 0,029)	9,0 (p = 0,005)	21,5 (p = 0,137)
	5-ФУ/ЛВ	36	17	5,2	13,8
F. Kabbinavar, 2004 [3]	5-ФУ/ЛВ + БВ	105	26 (p = 0,0552)	9,2 (p = 0,0002)	16,6 (p = 0,159)
	5-ФУ/ЛВ	104	15	5,5	12,9
H.I. Hurwitz, 2004 [4]	IFL + БВ	110	44,8 (p = 0,004)	10,6 (p < 0,001)	20,3 (p < 0,001) 1 год – 74,3% (p < 0,001)
	IFL	100	34,8	6,2	15,6 1 год – 63,4%
H.S. Hochster, 2006 [5] US TREE-1, TREE-2	XELOX + БВ (7,5 мг/кг × 3 нед.)	72	48	10,3	27
	XELOX	48	27	5,9	17,2
	bFOL + БВ (5 мг/кг × 2 нед.)	70	41	8,3	20,7
	bFOL	50	20	6,9	17,9
	mFOLFOX + БВ (5 мг/кг × 2 нед.)	71	53	9,9	26
	mFOLFOX	49	41	8,7	17,6
L.B. Saltz, 2008 [6] NO16966	XELOX/FOLFOX4 + БВ	699	38	9,4 (p = 0,0023)	21,3 (p = 0,0769)
	XELOX/FOLFOX4	701	38	8,0	19,9
	XELOX + БВ (7,5 мг/кг × 3 нед.)	350	37	9,3 (p = 0,0026)	–
	XELOX	350	39	7,4	–
	FOLFOX4 + БВ (5 мг/кг × 2 нед.)	349	38	9,4 (p = 0,1871)	–
	FOLFOX4	351	36	8,6	–

5-ФУ – 5-фторурацил; ЛВ – лейковорин; IFL – иринотекан 125 мг/м<sup>2</sup> × 90 мин. + ЛВ 20 мг/м<sup>2</sup> + 5-ФУ 500 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно 1 р/нед × 4 недели, повтор через 2 недели; XELOX – капецитабин по 1000 мг/м<sup>2</sup> × 2 р/сут в 1–14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 недели; bFOL – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждые 2 недели; mFOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 350 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 2400 мг/м<sup>2</sup> × 48 часов каждые 2 недели; FOLFOX4 – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 600 мг/м<sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.

снижалась в связи с тем, что исследования не были рандомизированными.

NO16966 – единственное рандомизированное исследование III фазы, которое показало, что комбинация БВ с режимами FOLFOX или XELOX привела к увеличению медианы выживаемости без прогрессирования, однако увеличения частоты достижения объективного эффекта и увеличения медианы продолжительности жизни больных получено не было (табл. 1). Важным результатом исследования стало определение оптимальной продолжительности лечения БВ. Анализ полученных данных показал, что БВ необходимо вводить непрерывно вплоть до констатации прогрессирования болезни. Только в этом случае достигается максимальная продолжительность контроля болезни, вне за-

висимости от режима ХТ (табл. 3). В случае преждевременного прекращения лечения БВ эффективность лекарственной терапии снижается.

В исследовании NO16966 не получено также данных о положительном влиянии БВ на частоту выполнения радикальных резекций печени при ее изолированном метастатическом поражении: радикальные резекции были выполнены 11,6% больных контрольной группы и 12,3% пациентов, получавших ХТ в комбинации с БВ [6, 9].

Этот факт требует подтверждения, но в настоящее время может являться ограничением для применения БВ при потенциально резектабельном изолированном метастатическом поражении печени, поскольку частота выполнения резекций печени прямо пропорциональна частоте до-

стижения объективного эффекта лечения.

Результаты двух крупных пост-регистрационных исследований, проведенных в Европе (BEAT) [9, 10] и США (BRiTE) [11], в которых изучались эффективность и переносимость БВ в первой линии лечения в комбинации с режимами ХТ, назначенными по выбору лечащего врача (табл. 4), подтверждают данные рандомизированных исследований.

В исследовании BEAT 16% больных был назначен БВ в комбинации с фторпиримидинами в монотерапии, 50% – с комбинированными режимами ХТ, включающими оксалиплатин, 34% – с комбинированными режимами ХТ, включающими иринотекан. Резекция печеночных метастазов была произведена у 145 пациентов (7,6% общей популяции), из них 114 пациентам (6%) удалось вы-



Таблица 3. Результаты исследования NO16966

Параметр	ХТ + плацебо	ХТ + БВ	FOLFOX + плацебо	FOLFOX + БВ	XELOX + плацебо	XELOX + БВ
ОЭ (по данным исследователей)	49%	47%	50%	47%	48%	46%
	p = 0,90		p = 0,88		p = 0,91	
ОЭ (по данным экспертов)	38%	38%	36%	38%	39%	37%
	p = 0,99		p = 0,49		p = 0,48	
МВБП, мес. (при БВ × 6 мес.)	8,0	9,4	8,6	9,4	7,4	9,3
	p = 0,0023		p = 0,1871		p = 0,0026	
МВБП, мес. (при БВ до ПБ)	7,9	10,4	8,4	10,6	7,0	9,5
	p < 0,0001		HR = 0,65; p = 0,0002		HR = 0,61; p ≤ 0,0001	
МОВ, мес.	19,9	21,3	XELOX – капецитабин по 1000 мг/м <sup>2</sup> × 2 р/сут в 1–14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 недели; FOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м <sup>2</sup> , 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> струйно и 600 мг/м <sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели. ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана времени без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.			
	p = 0,0769					
Частота резекции R0 у всех больных	6,3%	4,9%				
Частота резекции R0 при метастазах только в печени	12,3%	11,5%				

полнить радикальную (R0) резекцию. Общая частота резекции метастазов в печени для комбинированных режимов с оксалиплатином составила 10,4% (99 из 949 больных), с иринотеканом – 6,5% (43 из 662 пациентов); частота резекций R0 – 8,0 и 5,1% соответственно.

При изолированном метастатическом поражении печени на этапе включения в исследование (n = 704) общая частота удаления метастазов и резекций R0 в результате лечения достигала

соответственно 15,2% (n = 107) и 12,1% (n = 85). Для комбинаций с оксалиплатином общая частота метастазэктомии составила 20,3% (71 из 350 пациентов), для комбинаций с иринотеканом – 14,3% (33 из 230 пациентов); при этом частота резекции R0 составила 15,4% (n = 54) и 11,7% (n = 27) соответственно.

Двухгодичная выживаемость больных, которым была выполнена резекция метастазов в печени, составила 89% (при R0 резекции – 94%) против 54% в общей

группе больных с поражением печени.

Побочные эффекты бевацизумаба III–V степени тяжести были редкими и включали кровотечения (3%), гастроинтестинальные перфорации (2%), артериальные тромбоэмболии (1%), гипертензию (5,3%), протеинурию (1%) и осложнения при заживлении ран (1%). 60-дневная летальность составила 3%.

Эффективность и переносимость БВ, по данным исследования BRiTE, была схожей. Наиболее

Таблица 4. Результаты проспективных пострегистрационных обсервационных когортных исследований БВ в комбинации с ХТ в первой линии лечения диссеминированного КРР

Исследование	Режим	Количество больных, %	МВБП, мес.	МОВ, мес.	Частота оперативных вмешательств, %			
					все больные		метастазы только в печени	
					метастазэктомия	R0	метастазэктомия	R0
BEAT (Европа), n = 1914 [9, 10]	БВ + FOLFIRI	26	11,6	23,7	6,5	5,1	14,3	11,7
	БВ + FOLFOX	29	11,3	25,9	10,4	8,0	20,3	15,4
	БВ + XELOX	18	10,8	23,0				
	БВ + монотерапия фторпиримидинами	16	8,6	14,0				
BRiTE (США), n = 1953 [11]	БВ + ХТ		10,8	22,7	7,6	6	15,2	12,1
	БВ + ХТ		10,0	25,1	FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> , лейковорин 400 мг/м <sup>2</sup> , 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> струйно, 2400 мг/м <sup>2</sup> × 46 часов каждые 2 недели; XELOX – капецитабин по 1000 мг/м <sup>2</sup> × 2 р/сут в 1–14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 недели; FOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м <sup>2</sup> , 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> струйно и 600 мг/м <sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели. n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.			
	Лечение после прогрессирования болезни							
	не проводилось			12,6				
	ХТ			19,9				
ХТ + БВ			31,8					



Таблица 5. Вторая фаза исследования цетуксимаба при EGFR-позитивном рефрактерном раке толстой кишки

Автор*	Лечение	n	Рефрактерность к	ЧР, %	МВДП, мес.	МОВ, мес.
Saltz, 2004	Цет	57	Ири	10,5	1,4	6,4
Lenz, 2006	Цет	346	Ири, Окса и 5-ФУ	11,6	1,4	6,6
Saltz, 2001	Цет + Ири	121	Ири	17,4	–	–
Cunningham, 2004 (BOND)	Цет	111	Ири	10,8	1,5	6,9
	Цет + Ири	218	Ири	22,9 p = 0,0074	4,1 p < 0,001	8,6 p = 0,48
Siena, 2007 (MABEL)	Цет + Ири	1147	Ири	20	–	9,2
Souglakos, 2007	Цет + Капецитабин + Окса	40	Ири и Окса	20	2,9	10,7

\* Указанные исследования проанализированы в обзоре [13].

Цет – цетуксимаб; Ири – иринотекан; Окса – оксалиплатин.

n – число больных; ЧР – частичная регрессия; МВДП – медиана времени до прогрессирования болезни; МОВ – медиана общей выживаемости.

интересным аспектом этого исследования является определение рациональной продолжительности терапии БВ. Медиана общей выживаемости больных зависела от лечебной тактики после констатации прогрессирования болезни (табл. 4) и составила 12,6 мес. при отсутствии последующего лекарственного лечения, 19,9 мес. при назначении в дальнейшем ХТ и 31,8 мес. при последующем назначении ХТ на фоне продолжения БВ. При многофакторном анализе была выявлена четкая и независимая взаимосвязь применения БВ после констатации прогрессирования процесса с более высокой выживаемостью (HR 0,48; p < 0,001).

Комбинация БВ с режимом ХТ FOLFOXIRI (5-ФУ/лейковорин/оксалиплатин/иринотекан), по данным исследования II фазы, позволила добиться объективно-го эффекта у 75% больных и кон-

троля роста опухоли у 100% [12]. Таким образом, комбинация БВ с режимом FOLFOX повышает эффективность второй линии лечения иринотекан-резистентного диссеминированного КРР. Применение БВ в комбинации с различными режимами ХТ в первой линии лечения при условии его непрерывного введения до прогрессирования процесса приводит к стойкому увеличению продолжительности контроля болезни вне зависимости от режима химиотерапии. Продолжение введения БВ на фоне изменения режима ХТ после констатации прогрессирования болезни достоверно увеличивает продолжительность жизни больных.

Было проведено клиническое изучение моноклонального антитела к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR) цетуксимаба (Эрбитукс) при ре-

зистентном или рефрактерном к ХТ КРР с экспрессией EGFR. Итогом исследований явились следующие результаты [13].

1. Была доказана самостоятельная противоопухолевая активность цетуксимаба при КРР, резистентном к ХТ иринотеканом, оксалиплатином и 5-ФУ, как в исследованиях II фазы (табл. 5), так и в исследовании III фазы NCIC C0.17 (табл. 6) при сравнении с оптимальной симптоматической терапией (BSC).

2. Доказано, что комбинация цетуксимаба с иринотеканом при иринотекан-резистентном КРР повышает эффективность второй и третьей линий лекарственной терапии, приводя к достоверному улучшению результатов лечения (исследования BOND и EPIC в табл. 5 и 6).

3. Определен спектр токсичности цетуксимаба, способы ее преодоления и профилактики побочных

Таблица 6. Эффективность цетуксимаба при резистентном к химиотерапии КРР. Исследования III фазы

Параметр	NCIC C0.17. D.J. Jonker, 2007* (при резистентности к Ири, Окса, 5-ФУ. 82% пациентов ранее получили как минимум 3 режима ХТ)			EPIC. A. Sobrero, 2007* (при резистентности к оксалиплатину)		
	Цет + BSC (n = 287)	BSC (n = 285)	p	Цет + Ири (n = 648)	Ири (n = 650)	p
ОЭ, %	6,6	0	0,005	16,4	4,2	< 0,0001
МВБП, мес.	1,9	1,8	< 0,0001 (log-rank)	4,0	2,6	< 0,0001 (log-rank)
МОВ, мес.	6,1	4,6	< 0,0001 (log-rank)	10,7	10,0**	0,71 (log-rank)

\* Указанные исследования проанализированы в обзоре [13].

\*\* 47% больных в третьей линии получали цетуксимаб. МОВ больных, не получавших в последующем цетуксимаб, составила 6,2 мес.

Цет – цетуксимаб; Ири – иринотекан; Окса – оксалиплатин; 5-ФУ – 5-фторурацил.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования болезни; BSC – оптимальная симптоматическая терапия.



Таблица 7. Исследование CRYSTAL: результаты лечения

Параметр	Цетуксимаб + FOLFIRI (n = 599)	FOLFIRI (n = 599)	p
ОЭ, %	46,9	38,7	0,0038
МВБП, мес.	8,9	8,0	0,048
МОВ, мес.	19,9	18,6	0,30
1-годовая выживаемость, %	34	23	
ОЭ при метастазировании в печень, %	46,9	38,7	
Частота радикальных резекций (R0) печени, %	4,3	1,5	
<b>Локализация метастазов только в печени</b>			
	<b>n = 122</b>	<b>n = 134</b>	
ОЭ, %	57,4	43,3	
МВБП, мес.	11,4	9,2	0,023
Частота радикальных резекций (R0) печени, %	9,8	4,5	0,0265

FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно, 2400 мг/м<sup>2</sup> × 46 часов каждые 2 недели.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.

явлений. Наиболее частым побочным эффектом цетуксимаба являются кожные реакции, наблюдавшиеся у 73,4% больных, при этом у 68,6% кожные реакции представлены угревидной сыпью различной степени тяжести. Усталость на фоне цетуксимаба отмечена у 29,9% больных, тошнота/рвота – у 24,4%, лихорадка/озноб – у 22,6%, мукозиты/стоматиты – у 15,0%, диарея – у 14,3%, изменение ногтей по типу паронихии – у 8,4%, аллергические реакции гиперчувствительности – у 4,7%, гипомagnesия – у 2% больных. По данным исследования NCIC C0.17 на фоне лечения цетуксимабом побочные эффекты ≥ III степени тяжести зафиксированы: кожная сыпь – у 12%, инфекции без сопутствующей нейтропении –

у 13%, болевые ощущения – у 15%, гипомagnesия – у 6%, инфузионные реакции – у 5%, помрачение сознания – у 6% больных.

4. Показано отсутствие корреляции между иммуногистохимической (ИГХ) экспрессией EGFR и эффективностью цетуксимаба.

5. При экспрессии EGFR в опухоли, определяемой методом ИГХ, найден суррогатный клинический предиктор эффективности цетуксимаба – тяжесть кожной сыпи.

6. Установлен биологический фактор, предсказывающий чувствительность или резистентность опухоли к препаратам, блокирующим EGFR. Им оказался ген KRAS.

Белок KRAS участвует в передаче сигнала от EGFR, регулируя другие белки, находящиеся ниже по

цепи сигнального каскада EGFR. Ген, кодирующий белок KRAS, активируется на ранних стадиях канцерогенеза. Мутация гена KRAS определяется у 40–45% больных КРР. Статус KRAS – дикий или мутированный тип – в 98% случаев одинаков в первичной опухоли и ее метастазах. Мутация в 12–13 кодонах гена приводит к постоянной активации белка KRAS, что вызывает рост и выживание клеток опухоли через RAF-МЕК-ERK и PI3K-AKT пути, независимо от EGFR. В условиях автономной активации гена KRAS воздействие на опухоль блокаторами EGFR становится неэффективным.

Таким образом, была доказана самостоятельная противоопухолевая активность цетуксимаба при резистентном к химиотера-

Таблица 8. Исследование OPUS: результаты лечения

Параметр	Цетуксимаб + FOLFOX4 (n = 169)	FOLFOX4 (n = 168)	p
ОЭ, %	45,6 (ПР = 1,2%)	35,7 (ПР = 0,6%)	0,064*
СБ, %	40	45	
КРО, %	85,2	81,0	
МВБП, мес.	7,2	7,2	**
<b>Объективный эффект: анализ по подгруппам</b>			
ECOG 0-1	49,0%	36,8%	0,032
Локализация метастазов только в печени	54%	36%	0,094
Только один метастатический очаг	55%	39%	0,045

\* HR = 1,516.

\*\* HR = 0,931.

FOLFOX4 – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 600 мг/м<sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; ПР – полная ремиссия; СБ – стабилизация болезни; КРО – контроль роста опухоли; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; HR – относительный риск.



Таблица 9. Тип гена KRAS и эффективность первой линии лечения

Параметр	CRYSTAL [16]				OPUS [17]			
	KRAS дикий		KRAS мутированный		KRAS дикий		KRAS мутированный	
	Ц + FLFR (n = 316)	FLFR (n = 350)	Ц + FLFR (n = 214)	FLFR (n = 183)	Ц + FLFX (n = 82)	FLFX (n = 97)	Ц + FLF (n = 77)	FLFX (n = 59)
ОЭ, %	57,3	39,7	31,3	36,1	57	34	34	53
OR* (95% ДИ)	2,07 (1,52–2,83)		0,82 (0,54–1,24)		2,55 (1,38–4,72)		0,46 (0,23–0,92)	
p	< 0,0001		0,3475		0,0027		0,0290	
МВБП, мес.	9,9	8,4	7,4	7,7	8,3	7,2	5,5	8,6
HR (95% ДИ)	0,70 (0,56–0,87)		1,17 (0,89–1,54)		0,57 (0,38–0,86)		1,72 (1,10–2,68)	
p	0,0012		0,2661		0,0064		0,0153	
МОВ, мес.	23,5	20,0	16,2	16,7	22,8	18,5	13,4	17,5
HR (95% ДИ)	0,8 (0,67–0,95)		1,04 (0,83–1,28)		0,85 (0,60–1,22)		1,29 (0,87–1,91)	
p	0,0094		0,85		0,39		0,20	
<b>Изолированное метастатическое поражение печени</b>								
ОЭ, %	77,1	50	Ц – цетуксимаб; FLFR – FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> , лейковорин 400 мг/м <sup>2</sup> , 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> струйно, 2400 мг/м <sup>2</sup> × 46 часов каждые 2 недели); FLFX – FOLFOX4 (оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м <sup>2</sup> , 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> струйно и 600 мг/м <sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели). n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости; OR – отношение шансов.					
p	0,023							
МВБП, мес.	14,6	9,5						
p	0,437							

пии KPP без мутации гена KRAS. Наиболее эффективной оказалась его комбинация с иринотеканом даже при развитии резистентности к последнему. Следующим этапом явилось изучение эффективности цетуксимаба в составе первой линии лечения метастатического KPP. Крупными рандомизированными исследованиями III и II фазы по определению роли цетуксимаба в первой линии лечения диссеминированного рака толстой кишки являются исследования CRYSTAL [14] и OPUS [15]. Исследование CRYSTAL посвящено изучению эффективности комбинации цетуксимаба с режимом FOLFIRI (группа А) в сравнении с эффективностью режима FOLFIRI (группа В) в первой линии лечения метастатического KPP с экспрессией EGFR.

В исследовании II фазы OPUS проведено изучение эффективности цетуксимаба в комбинации с режимом FOLFOX4 в сравнении с режимом FOLFOX4 также в первой линии лечения метастатического KPP с экспрессией EGFR. Применение комбинации цетуксимаба с режимом FOLFIRI (табл. 7) привело к достоверному повышению непосредственной эффективности лечения с 38,7% до 46,9%, увеличению выживаемости больных без прогрессирования процесса, снижению риска прогрессирования на 15% (HR = 0,851), следствием чего явилось увеличение одногодичной выживаемости. Эффективность комбинации оказалась выше при изолированном метастатическом поражении печени (57,4% против 43,3%), что привело к достоверному повышению частоты

радикальных резекций у данной подгруппы пациентов (9,8% против 4,5%) и увеличению медианы выживаемости без прогрессирования болезни (11,4 мес. против 9,2 мес.).

Комбинация цетуксимаба с режимом FOLFOX4 (табл. 8) повышала частоту достижения объективного эффекта, хотя статистической достоверности в различии не получено. Не получено также достоверных различий между медианами выживаемости без прогрессирования болезни. Однако при локализации метастазов только в печени отмечено увеличение общей частоты резекций (с 3,6% до 6,5%) и увеличение частоты радикальных (с 2,4% до 4,7%) хирургических вмешательств на фоне комбинированного режима.

Комбинация цетуксимаба с ре-

Таблица 10. Данные метаанализа по сравнению эффективности комбинации «цетуксимаб + ХТ» и ХТ в первой линии лечения KPP при диком KRAS [18]

Параметр	HR/OR	95% ДИ	p	p гетерогенности
МОВ	0,81	0,69–0,94	0,0062	0,6696
МВБП	0,66	0,55–0,80	< 0,0001	0,3332
ОЭ	2,16	1,64–2,86	< 0,0001	0,5568

МОВ – медиана общей выживаемости; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; ОЭ – объективный эффект; OR – отношение шансов; HR – относительный риск.



Таблица 11. Исследование CRYSTAL. Эффективность цетуксимаба в зависимости от типа BRAF [19]

Параметр	KRAS дикий		KRAS дикий / BRAF дикий		KRAS дикий / BRAF мутированный	
	FOLFIRI (n = 350)	Ц + FOLFIRI (n = 316)	FOLFIRI (n = 289)	Ц + FOLFIRI (n = 277)	FOLFIRI (n = 33)	Ц + FOLFIRI (n = 26)
МОВ, мес.	20	23,5	21,6	25,1	10,3	14,1
HR (95% ДИ)	0,796 (0,670–0,946)		0,830 (0,687–1,004)		0,908 (0,507–1,624)	
p	0,0093		0,0549		0,7440	
МВБП, мес.	8,4	9,9	8,8	10,9	5,6	8,0
HR (95% ДИ)	0,696 (0,558–0,867)		0,679 (0,533–0,864)		0,934 (0,425–2,056)	
p	0,0012		0,0016		0,8656	
ОЭ, %	39,7	57,3	42,6	61,0	15,2	19,2
OR (95% ДИ)	2,0693 (1,5154–2,8258)		2,1750 (1,5505–3,0511)		1,0842 (0,2644–4,4456)	
p	< 0,0001		< 0,0001		0,9136	

Ц – цетуксимаб; FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно, 2400 мг/м<sup>2</sup> × 46 часов каждые 2 недели.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости; OR – отношение шансов; HR – относительный риск.

жимом FOLFOX4 позволяет повысить непосредственный эффект лечения у больных с функциональным статусом по шкале ECOG 0–1 и при локализации метастазов только в печени. Повышение эффективности сопровождается увеличением частоты радикальных хирургических вмешательств по сравнению с ХТ в режиме FOLFOX4.

Ретроспективный анализ результатов исследований CRYSTAL и OPUS в зависимости от статуса KRAS (табл. 9 и 10) продемонстрировал его значение как предиктора чувствительности к цетуксимабу и в первой линии лечения КРР, подтвердив тем самым данные, полученные при

исследовании форм рака, резистентных к химиотерапии.

Важность определения статуса KRAS опухоли до начала лечения цетуксимабом подчеркивают данные исследования OPUS, свидетельствующие об ухудшении результатов лечения (ОЭ и выживаемость без прогрессирования (ВБП)) при использовании цетуксимаба в комбинации с режимом FOLFOX4 для лечения метастатического КРР с мутированным геном KRAS.

Результаты метаанализа, проведенного на основе суммарных индивидуальных данных пациентов, участвовавших в двух исследованиях: CRYSTAL (666 больных) и OPUS (179 больных),

показали, что включение цетуксимаба в первую линию лечения КРР при отсутствии мутации KRAS по сравнению с химиотерапией снижает риск прогрессирования болезни на 34%, более чем в 2 раза повышает частоту достижения объективного эффекта и достоверно увеличивает продолжительность жизни больных (табл. 10).

Таким образом, были получены неоспоримые доказательства целесообразности применения цетуксимаба в комбинации с режимами FOLFIRI и FOLFOX в первой линии лечения диссеминированного КРР при отсутствии мутации гена KRAS. Цетуксимаб стал первым таргетным препа-

Таблица 12. Исследование OPUS. Эффективность цетуксимаба в соответствии с типом BRAF [20]

Параметр	KRAS дикий		KRAS дикий / BRAF дикий		KRAS дикий / BRAF мутированный	
	FOLFOX4 (n = 97)	Ц + FOLFOX4 (n = 82)	FOLFOX4 (n = 92)	Ц + FOLFOX4 (n = 72)	FOLFOX4 (n = 5)	Ц + FOLFOX4 (n = 6)
МОВ, мес.	18,5	22,8	19,5	22,8	4,4	20,7
HR (95% ДИ)	0,855 (0,599–1,219)		0,894 (0,615–1,301)		0,104 (0,011–0,964)	
p	0,3854		0,5582		0,0167	
МВБП, мес.	7,2	8,3	7,2	8,3	1,7	7,1
HR (95% ДИ)	0,567 (0,375–0,856)		0,556 (0,358–0,864)		0,449 (0,087–2,303)	
p	0,0064		0,0083		0,3255	
ОЭ, %	34,0	57,3	35,9	59,7	0	33,3
OR (95% ДИ)	2,5512 (1,3799–4,7169)		2,6491 (1,3901–5,0483)		нет данных	
p	0,0027		0,0029		0,2207	

Ц – цетуксимаб; FOLFOX4 – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 600 мг/м<sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости; OR – отношение шансов; HR – относительный риск.



Таблица 13. Эффективность цетуксимаба в зависимости от типа BRAF по суммарным данным исследований CRYSTAL и OPUS [18]

Параметр	KRAS дикий (n = 845)		KRAS дикий / BRAF дикий (n = 730)		KRAS дикий / BRAF мутированный (n = 70)	
	ХТ (n = 447)	Ц + ХТ (n = 398)	ХТ (n = 381)	Ц + ХТ (n = 349)	ХТ (n = 38)	Ц + ХТ (n = 32)
МОВ, мес.	19,5	23,5	21,1	24,8	9,9	14,1
HR (95% ДИ)	0,81 (0,69–0,94)		0,84 (0,71–1,0)		0,62 (0,36–1,06)	
p	0,0062		0,0479		0,0764	
p гетерогенности	0,6996		0,6980		0,0478	
МВБП, мес.	7,6	9,6	7,7	10,9	3,7	7,1
HR (95% ДИ)	0,66 (0,55–0,80)		0,64 (0,52–0,79)		0,67 (0,34–1,29)	
p	< 0,0001		< 0,0001		0,2301	
p гетерогенности	0,3332		0,3362		0,3778	
ОЭ, %	38,5	57,3	40,9	60,7	13,2	21,9
OR (95% ДИ)	2,16 (1,64–2,87)		2,27 (1,68–3,07)		1,60 (0,45–5,67)	
p	< 0,0001		< 0,0001		0,4606	
p гетерогенности	0,5568		0,5891		0,1727	

Ц – цетуксимаб.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости; OR – отношение шансов; HR – относительный риск.

ратом, повышающим эффективность наиболее активных режимов: FOLFIRI и FOLFOX.

В настоящее время цетуксимаб в комбинации с режимами FOLFIRI и FOLFOX рекомендован в качестве первой линии лечения КРП при KRAS дикого типа.

Следующим после KRAS участником сигнального пути EGFR является белок BRAF. Мутация гена BRAF при КРП встречается приблизительно в 8–9% случаев. При этом одновременная мутация генов KRAS и BRAF не встречается. Мутация гена BRAF приво-

дит к его автономной активации и генерации сигнала к делению клеток независимо от EGFR.

Результаты анализа данных исследования CRYSTAL подтвердили негативное прогностическое значение мутации BRAF в опухолевых клетках для первой линии лечения КРП. Однако, согласно представленным данным (табл. 11), определение статуса BRAF не внесло дополнительного вклада в прогнозирование чувствительности опухоли к цетуксимабу и не повлияло на результаты лечения. Возможно, это

связано с малочисленностью выборки.

В исследовании OPUS число больных с наличием мутации BRAF в опухоли было еще меньше (табл. 12). Результаты анализа оказались неожиданными: несмотря на то что эффективность лечения была ниже, чем при диком типе BRAF, добавление цетуксимаба явно улучшало результаты лечения. Аналогичная тенденция просматривается и в результатах объединенного анализа двух исследований (табл. 13).

Таблица 14. Рандомизированные исследования по изучению эффективности панитумумаба при метастатическом КРП (KRAS дикого типа)

Характеристика исследования	Режим лечения	МОВ, мес.		МВБП, мес.		ОЭ, %	
Рефрактерный к ХТ КРП [21, 22], n = 243	BSC	7,6	HR = 0,99; недостаточно	1,7	HR = 0,45; p < 0,001	0	p < 0,0001
	Пан	8,1		2,8		17	
Вторая линия лечения, n = 597 [23]	FOLFIRI	12,5	HR = 0,85; p = 0,12	3,9	HR = 0,73; p = 0,004	10	p < 0,0001
	FOLFIRI + Пан	14,5		5,9		35	
Первая линия лечения (исследование PRIME) [24], n = 656	FOLFOX	19,7	HR = 0,83; p = 0,072	8,0	HR = 0,80; p = 0,02	48	p = 0,068
	FOLFOX + Пан	23,9		9,6		55	

Пан – панитумумаб; FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно, 2400 мг/м<sup>2</sup> × 46 часов каждые 2 недели; FOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струйно и 600 мг/м<sup>2</sup> × 22 часа в 1-й и 2-й дни каждые 2 недели.

n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости; HR – относительный риск.



Таблица 15. Эффективность цетуксимаба в комбинации с ХТ при исходно нерезектабельных изолированных метастазах КРР в печень

Параметр	CELIM (G. Folprecht и соавт. [25], W.O. Bechstein и соавт. [26])		POCHER (C. Garufi и соавт. [27])	E. Samalin и соавт. [28]
Режим	Ц + FOLFOX6 n = 53	Ц + FOLFIRI n = 53	все больные	Ц + FOLFOXIRI n = 42
ОЭ, %	68	57	62 KRAS дикий – 70%, KRAS мутир. – 40%, KRAS дикий + BRAF дикий – 72%	79 2-годовалая выживаемость – 63%
	p = 0,23			80,9 ПР = 11,9 МВБП – 10,0 мес. МОВ – 27,2 мес. 1-годовалая выживаемость – 79%
R0	38%	30%	34% R0 + R1 + РЧА – 46%	58%
				–

Ц-цетуксимаб; FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup>, лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> струино, 2400 мг/м<sup>2</sup> × 46 часов каждые 2 недели; FOLFOX6 – оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> × 2 часа в 1-й день + 5-ФУ/ЛВ, как в режиме FOLFIRI; FOLFOXIRI – иринотекан 165 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + L-лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + 5-ФУ 3200 мг/м<sup>2</sup> × 48 часов в 1-й день, каждые 2 недели.

ОЭ – объективный эффект; ПР – полная регрессия; РЧА – радиочастотная абляция.

Для определения предиктивного значения статуса гена BRAF при лечении ингибиторами EGFR необходимо дальнейшее накопление материала и новые клинические исследования.

Вторым представителем блокаторов EGFR является панитумумаб (Вектибикс). Препарат также обладает самостоятельной активностью при резистентном к химиотерапии КРР с диким типом KRAS, его комбинация с режимом FOLFIRI позволяет повысить эффективность второй линии лечения (табл. 14).

При отсутствии мутации KRAS в опухоли дополнение панитумумабом комбинации FOLFOX позволяет достоверно увеличить продолжительность контроля болезни, а также, с тенденцией к достоверности различий, увеличить частоту объективных эффектов и общую выживаемость. В настоящее время показанием для назначения цетуксимаба и других блокаторов EGFR при КРР является отсутствие мутации гена KRAS, а абсолютным противопоказанием – ее наличие. Назначение цетуксимаба без

определения статуса гена KRAS в опухоли недопустимо.

Оптимальным партнером блокаторов EGFR, по всей вероятности, является иринотекан в монорежиме или в составе комбинированных режимов. Сочетание цетуксимаба с капецитабином является неблагоприятным, причины этого пока не изучены. Данные о повышении непосредственной эффективности лечения при комбинации цетуксимаба с химиотерапией при EGFR-позитивном диссеминированном КРР, а также последую-

Таблица 16. Стратегия первой линии лекарственной терапии диссеминированного КРР

Клиническая картина	Параметры	Стратегия/цель	Оптимальный режим
Метастазы в печень (± легкие)	Уменьшение размеров и числа метастазов	Наиболее активное лечение / максимальная регрессия опухоли	Дикий тип KRAS: – Ц + ХТ двумя препаратами. Мутированный тип KRAS: – ХТ тремя препаратами; – БВ + ХТ двумя препаратами
Потенциально резектабельные метастазы			
Множественные метастазы	Максимально быстрое достижение ОЭ без дополнительной токсичности	Наиболее активное лечение / регрессия опухоли, в крайнем случае контроль болезни	Дикий тип KRAS: – Ц + ХТ двумя препаратами. Мутированный тип KRAS: – БВ + ХТ двумя препаратами; – ХТ тремя препаратами
Быстрое прогрессирование			
Наличие симптомов опухоли			
Угроза быстрого ухудшения здоровья (например, вследствие сдавления окружающих тканей и органов)			
Большой объем опухоли	ВБП при минимизации токсичности	Последовательный подход к лечению / длительная стабилизация, контроль хронического заболевания	– 5-ФУ или капецитабин ± БВ; – ХТ двумя препаратами
Множественные метастазы			
Нет возможности резекции			
Нет симптомов болезни и угрозы ухудшения здоровья			
Нет тяжелых сопутствующих заболеваний			

Ц – цетуксимаб; БВ – бевацизумаб.

ВБП – выживаемость без прогрессирования.



щие данные о предиктивном значении статуса гена KRAS явились основанием для изучения эффективности цетуксимаба в комбинации с современными режимами химиотерапии у больных с исходно нерезектабельным изолированным метастатическим поражением печени. Полученные данные (табл. 15) свидетельствуют о перспективности подобного подхода.

Расширение спектра противоопухолевых препаратов, активных при КРР, и повышение эффективности противоопухолевой терапии позволяют в настоящее время в большей степени индивидуализировать лечение. Первый шаг на пути персонализации лечения – определение статуса KRAS, при отсутствии мутации которого показано назначение блокаторов эпидермального фактора роста.

Накопленный научно-практический опыт дает возможность дифференцировать стратегию первой линии лечения с учетом различий в целях и требованиях к лекарственной терапии для различных категорий больных диссеминированным КРР (табл. 16).

В первую группу объединены пациенты с КРР, имеющие метастазы только в печени. При КРР печень является наиболее частой мишенью метастазирования. При наличии солитарных метастазов наиболее эффективным является хирургическое лечение, обеспечивающее показатель пятилетней выживаемости больных в пределах 25–40%.

Внедрение эффективных при диссеминированном КРР режимов ХТ FOLFOX, FOLFIRI и FOLFIRINOX (FOLFOXIRI) позволяет выполнить радикальную операцию еще 10–30% больных. Современная ХТ, проведенная перед операцией, даже при наличии резектабельных метастазов в печени, позволяет увеличить частоту радикальных резекций, сокращает объем резекции печени, воздействует на микрометастазы, выявляет агрессивно протекающие опухоли, увеличивает безрецидивную выживаемость.

Подтверждением тому являются результаты исследования EORTC 40983, согласно которым применение режима FOLFOX в пред- и послеоперационном периодах при резектабельных метастазах КРР в печень по сравнению с только хирургическим лечением увеличивает частоту трехлетней безрецидивной выживаемости на 9,2% (HR = 0,73; p = 0,025) [29]. Применение периоперационной ХТ при исходно резектабельных метастазах КРР в печени рекомендуется при наличии более одного неблагоприятного прогностического фактора: наличие множественных метастазов, диаметр самого крупного метастаза больше 5 см, наличие синхронных метастазов в легких, наличие пораженных лимфоузлов, высокий уровень опухолевых маркеров [29].

Согласно данным ретроспективного анализа, частота резекций печени при исходно нерезектабельных метастазах прямо пропорциональна частоте достижения объективного эффекта ХТ: чем выше объективный эффект лекарственной терапии, тем выше частота радикальных резекций печени.

Следовательно, для достижения максимального лечебного эффекта при наличии потенциально резектабельного поражения печени уже в первой линии лечения необходимо использовать наиболее агрессивные лечебные режимы. При отсутствии мутации KRAS в опухоли наиболее эффективны комбинированные режимы ХТ в сочетании с цетуксимабом.

Аналогичная тактика рекомендуется для больных второй категории, когда проявления опухоли могут сопровождаться развитием осложнений или тяжелыми симптомами и важно быстро уменьшить размеры опухолевых очагов.

Для третьей категории пациентов, в которую включены больные с медленно прогрессирующим и практически бессимптомным опухолевым процессом, а также с различными сопутствующими заболеваниями, препятствующими

назначению комбинированной химиотерапии, на первое место выходит задача увеличения продолжительности контроля заболевания и общей продолжительности жизни больных без снижения ее качества. В этом случае может быть рекомендована последовательная монокимиотерапия в комбинации с таргетными препаратами. При отсутствии мутации гена KRAS лидирующие позиции занимают блокаторы EGFR, которые обладают самостоятельной активностью, способны преодолевать резистентность к иринотекану и могут быть использованы на любом этапе лечения: в первой линии – для увеличения продолжительности контроля роста опухоли, во второй линии и далее – для увеличения общей продолжительности жизни.

При наличии мутации KRAS или развитии резистентности к блокаторам EGFR рекомендуется применение БВ, важным достоинством которого, по данным всех исследований, является увеличение длительности контроля роста опухоли. БВ повышает эффективность фторпиримидинов, комбинаций максимальной продолжительности эффекта необходимо непрерывное введение препарата до прогрессирования болезни, преждевременная отмена БВ, как правило, сопровождается быстрым ростом опухоли. Есть основания (исследование BRiTE) рекомендовать продолжение введения бевацизумаба после первой констатации прогрессирования болезни на фоне смены режима ХТ. Препарат в комбинации с режимом FOLFOX эффективен при развитии резистентности к иринотекану.

Таким образом, широкий спектр активных лекарственных препаратов позволяет в настоящее время в большей степени персонализировать лечение, а рациональный выбор лечебной тактики – существенно увеличить продолжительность жизни больных и сохранить ее качество. 🍀



# Применение леналидомида при лечении множественной миеломы. Обзор литературы

Д.м.н., проф. В.В. ПТУШКИН

*В статье представлены клинические данные применения леналидомида в различных комбинациях с дексаметазоном, мельфаланом, преднизолоном, бортезомибом и др. у больных с множественной миеломой. Леналидомид обладает множественным противоопухолевым действием. В исследованиях леналидомид (в комбинации с дексаметазоном) показал существенное преимущество в выживаемости пациентов по сравнению с другими режимами терапии.*

**М**ножественная миелома (ММ) пока остается неизлечимым заболеванием в подавляющем большинстве случаев [1]. Исторически развитие подходов к ее терапии можно разделить на три этапа. Первый из них ознаменовался началом применения комбинации мельфалана и преднизолона (режим МР) и позволил взять под контроль болезнь у большинства пациентов, добившись достижения медианы общей выживаемости в три года. Второй этап, давший еще 1,5–2 года жизни большинству больных, способных перенести этот тяжелый вариант лечения, был связан с использованием высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией костного мозга. Третий, современный этап, продолжающийся в наши дни и позволяющий многократно усилить разрушение опухоли с дополнительным существенным продлением жизни больных при низкой токсичности терапии, подразумевает применение новых классов противомиеломных препаратов – иммуномодуляторов и ингибиторов протеасом.

К иммуномодулирующим лекарственным средствам, называемым в англоязычной литературе IMiDs (Immunomodulatory Drugs), относится леналидомид. Он оказывает плейотропный эффект, включающий иммуномодулирующее, антиангиогенное и цитотоксическое действие [4]. В доклинических исследованиях леналидомид продемонстрировал выраженное противомиеломное действие при минимальной токсичности [3, 4]. Молекулярные механизмы прогрессии ММ зависят от взаимодействия между опухолевыми клетками и микроокружением костного мозга [5]. При этом адгезия неоплазированных плазматических клеток к клеткам стромы костного мозга запускает продукцию цитокинов, которые стимулируют их рост, оказывают антиапоптотический эффект и способствуют миграции. Высвобождающиеся из стромальных клеток цитокины – такие как IL-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – вовлечены в активацию несколь-

ких сигнальных путей клеток ММ, в том числе опосредованных фосфатидилинозитол-3-киназами (PI3K)/Akt, Janus киназами/активатором транскрипции 3 (STAT3), Raf/MEK/митоген-активированными протеинкиназами (МАРК) и NF-κB, которые обеспечивают прогрессирование миеломы. Было показано, что леналидомид способен повлиять на многие из этих механизмов прямым и непрямым путем [6]. Прямой механизм действия леналидомида включает индукцию апоптоза или остановку клеточного цикла опухолевых клеток [5, 7, 8], косвенные эффекты связаны с изменением микроокружения опухоли и активацией врожденного и приобретенного иммунного ответа, что в совокупности приводит к гибели опухолевых клеток. Подобная множественность противоопухолевого действия может иметь важное значение в лечении ММ [9].

Леналидомид является мощным ингибитором секреции ФНО-α активированными моноцитами [10, 11]. Помимо этого леналидомид ингибирует продукцию трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) и провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и IL-12, в то время как секреция IL-10, обладающего противовоспалительным действием, увеличивается [11, 12]. Это дифференцированное воздействие на цитокины и определяет влияние леналидомида на микроокружение костного мозга [5]. Кроме



того, ингибирующее действие леналидомида на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) позволяет подавить развитие микроциркуляторной сети костного мозга, что препятствует пролиферации, миграции и выживанию клеток миеломы [5, 11]. Ингибирование эффекта VEGF осуществляется через PI3K/Акт сигнальный путь, молекулы которого подвергаются фосфорилированию в ответ на стимуляцию VEGF [13, 14].

Леналидомид стимулирует пролиферацию Т-клеток и вызывает высвобождение IL-2 и интерферона  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) [10]. Выявленная Т-клеточная костимуляторная активность леналидомида обуславливает применение его в качестве адъювантного средства, усиливающего клеточный противоопухолевый иммунный ответ I-го типа с участием как CD4<sup>+</sup>-Т-хелперов, так и CD8<sup>+</sup>-цитотоксических Т-клеток [6]. Способность леналидомида увеличивать содержание активаторного белка-1 и активировать путь NF- $\kappa$ B в антиген-стимулированных Т-клетках рассматривается как Т-клеточный костимуляторный механизм, который может не только преодолеть Т-клеточную анемию, но и усиливает любой не-Т-клеточный рецептор-опосредованный активирующий стимул [11]. Существуют также данные о том, что леналидомид, помимо стимуляции адаптивного иммунного ответа, может активировать врожденный иммунный ответ и NK-опосредованный лизис клеток миеломы благодаря влиянию на продукцию IL-2 Т-клетками [5, 6, 15].

Было показано, что леналидомид усиливает апоптоз клеток ММ несколькими путями. Это снижение экспрессии клеточного ингибирующего апоптоз белка-2, потенцирование действия других индукторов апоптоза, таких как TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL), повышающий чувствительность к Fas-индукции и усиливающий активацию каспазы 8 [11]. Каспаза 8 – важнейший компонент

Fas-опосредованного апоптоза – быстро арегулируется в ответ на воздействие леналидомида [16]. Применение дексаметазона, активирующего каспазу 9, в комбинации с леналидомидом обеспечивает генерацию двойного сигнала, повышающего риск гибели опухолевых клеток [5]. Леналидомид оказывал прямое антипролиферативное действие на клетки ММ в отсутствие иммунных клеток или проапоптотических стимулов, вызывающих арест цикла деления клетки в точке G1 [7, 11]. Важно отметить, что леналидомид подавляет пролиферацию злокачественных В-клеток, сохраняя нормальные CD34<sup>+</sup>-клетки-предшественники [8]. Ниже представлены клинические данные применения леналидомида при ММ.

#### **Применение леналидомида у больных с вновь выявленной ММ**

Леналидомид в комбинации с дексаметазоном (RD)

Исследование III фазы, в котором должны были участвовать 500 пациентов с впервые диагностированной ММ, было остановлено после включения 198 больных из-за сомнений в эффективности схемы лечения контрольной группы. В этом исследовании пациенты были рандомизированно разделены на группу лечения леналидомидом 25 мг/день в комбинации с дексаметазоном и группу, получавшую дексаметазон 40 мг/день с плацебо [17]. Леналидомид назначали 28 дней в течение каждого из трех 35-дневных циклов индукции, а затем каждые 21 из 28 дней цикла в качестве длительной поддержки. Дексаметазон вводили в дозе 40 мг/день в дни 1–4-й, 9–12-й, 17–20-й во время индукции, а потом в дни 1–4-й и 15–18-й во время поддерживающего курса. Применение леналидомида в комбинации с высокими дозами дексаметазона позволило получить общий ответ в 85,3% случаев при 22,1% полных ремиссий, в сравнении с 51,3% и 3,8% соответственно при монотерапии дексаметазоном ( $p = 0,001$ ).

Второе контролируемое рандомизированное исследование проводилось с целью сравнения эффективности леналидомида в комбинации с высокими или низкими дозами дексаметазона у 445 пациентов с впервые диагностированной ММ [18]. Доза леналидомида в группах была одинаковой и составляла 25 мг/день в 1–21-й дни 28-дневного цикла. Пациенты в первой группе получали дексаметазон в дозе 40 мг/день в дни 1–4-й, 9–12-й и 17–20-й 28-дневного цикла, тогда как пациенты во второй группе получали дексаметазон 40 мг/день в дни 1, 8, 15 и 22-й 28-дневного цикла. В течение первых четырех циклов лечения частичный ответ или выше был достигнут у 82% пациентов первой группы в сравнении с 70% больных второй группы ( $p = 0,007$ ). Полная ремиссия и выраженная частичная ремиссия составили в группах 52% и 42% соответственно ( $p = 0,06$ ). Большой противоопухолевый эффект был получен при применении высоких доз дексаметазона, однако общая выживаемость оказалась выше в группе низких доз, в первую очередь из-за снижения токсической смертности [18]. В течение первого года в живых оставались 96% пациентов, получавших низкие дозы дексаметазона, в сравнении с 88% больных, получавших высокие дозы препарата ( $p = 0,006$ ). У более молодых больных ( $< 65$  лет) различие в выживаемости было менее значительным – показатели выживаемости в течение первого года составили 97% против 92% соответственно для низких и высоких доз ( $p = 0,022$ ), у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет – 94% против 83% ( $p = 0,002$ ) [19]. Одним из наиболее важных результатов исследования была демонстрация существенного снижения токсичности в группе, получавшей меньшую дозировку дексаметазона, при высоких показателях выживаемости. У пациентов, получавших низкие дозы дексаметазона, осложнения 3-й или 4-й степени тяжести развивались существенно реже: нейтропения (10% против 19% соответственно;



$p = 0,01$ ); венозные тромбозы/эмболии (ВТЭ) (25% против 9%;  $p < 0,001$ ), инфекции/пневмонии (16% против 6%;  $p < 0,001$ ). При анализе летальных исходов было установлено, что прогрессирование заболевания стало причиной смерти в группе высоких доз дексаметазона лишь в 13 из 27 случаев – меньше половины. Среди остальных причин – тромбозы (6 случаев), инфекция (3 случая), еще 5 случаев были связаны с ИБС, инсультом и дыхательной недостаточностью. Из девяти смертей в группе низких доз дексаметазона пять развились вследствие прогрессирования заболевания, две – по причине инфекции, один случай был связан с ВТЭ и один – с остановкой сердца. В течение первых четырех месяцев лечения смертность составила 5% в группе высоких доз дексаметазона и 0,5% в группе низких доз [19].

#### Леналидомид/мельфалан/ преднизолон (MPR)

В I/II фазу исследования, проведенного Итальянским обществом множественной миеломы (MMN), были включены 53 пожилых пациента (средний возраст 71 год) с первичной ММ, которые получали до девяти циклов химиотерапии, включавшей леналидомид 5–10 мг/день в 1–21-й дни, мельфалан 0,18–0,25 мг/кг в 1–4-й дни и преднизолон 2 мг/кг в 1–4-й дни 28-дневного цикла. Частота общего ответа составила 81% [20]. Семь пациентов (13%) достигли полной ремиссии (ПР), в том числе 5 из 21 (24%) пациента, получавших леналидомид 10 мг в сочетании с мельфаланом 0,18 мг/кг, и 2 из 20 (10%) пациентов, получавших леналидомид 10 мг и мельфалан 0,25 мг/кг. Еще у 13 пациентов (25%) была зафиксирована выраженная частичная ремиссия (ВЧР). У 53% пациентов частичная ремиссия (ЧР) была достигнута после первого цикла лечения. Токсичность этой схемы оказалась достаточно высока. Применение максимально переносимой дозы сопровождалось высоким риском развития гематологической токсичности 3–4-й

степени. В 52% случаев это была нейтропения, в 24% – тромбоцитопения и в 5% – анемия [20]. Фебрильная нейтропения 3-й степени тяжести, васкулит и ВТЭ были зарегистрированы в 10%, 10% и 5% случаев соответственно. У одного пациента в связи с тяжелой нейтропенией потребовалось снижение дозы леналидомида, и у трех больных гематологическая токсичность стала причиной отмены лечения. При медиане наблюдения 29,5 месяца среднее время до прогрессирования составило 28,5 месяца [21]. На один год общая выживаемость составила 100% [20]. Среди 21 больного, получавшего максимально переносимые в данном исследовании дозы поддерживающей терапии (леналидомид 10 мг/день в 1–21-й дни 28-дневного цикла), двухлетняя общая выживаемость составила 90,5%. Полученные данные, свидетельствующие о достаточно высокой эффективности схемы при приемлемой токсичности промежуточных дозировок мельфалана, послужили основанием для проведения объемного контролируемого исследования. В это исследование были включены 459 пожилых (старше 65 лет) пациентов с вновь выявленной ММ. После стратификации по возрасту и стадии заболевания пациенты были рандомизированно разделены на 3 группы, получавшие девять 28-дневных циклов индукционной терапии и последующее поддерживающее лечение [22]. Пациентом назначался либо режим MPR-R ( $n = 152$ ; мельфалан 0,18 мг/кг в дни 1–4-й; преднизолон 2 мг/кг в дни 1–4-й и леналидомид 10 мг/день в дни 1–21-й 28-дневного цикла с назначением поддерживающей терапии леналидомидом 10 мг/день в 1–21-й дни 28-дневного цикла), либо режим MPR ( $n = 153$ ; мельфалан 0,18 мг/кг в дни 1–4-й, преднизолон 2 мг/кг в дни 1–4-й и леналидомид 10 мг/день в дни 1–21-й 28-дневного цикла с назначением поддерживающей терапии плацебо в дни 1–21-й 28-дневного цикла), либо МР ( $n = 154$ ; мельфалан

0,18 мг/кг в дни 1–4-й, преднизолон 2 мг/кг в дни 1–4-й и плацебо в дни 1–21-й индукции с последующей поддерживающей терапией плацебо в 1–21-й дни 28-дневного цикла). Исходные характеристики больных в исследуемых группах были сопоставимы, около половины пациентов (48–51%) имели III стадию заболевания по ISS. С мая 2010 г. по рекомендации наблюдательного совета по безопасности в этом исследовании были раскрыты коды рандомизации, и оно перешло в разряд открытых в связи с выявленными значимыми различиями в эффективности предложенных схем лечения. В настоящем обзоре представлены данные второго промежуточного анализа, когда 70% фиксируемых событий произошло после среднего периода наблюдения 21 месяц [22]. Пациенты в группе MPR-R имели значительно более длительную медиану выживаемости без прогрессирования в сравнении с больными группы MPR и особенно МР (31 месяц против 14 месяцев и 13 месяцев соответственно; HR 0,398;  $p < 0,0000001$ ). Это соотношение показателей выживаемости без прогрессирования между группами сохранялось для больных с ранними (I/II) стадиями заболевания, пациентов с клиренсом креатинина 60 мл/мин и выше, с уровнем  $\beta_2$ -микроглобулина менее 5,5 мг/л и со статусом по шкале Карновского 90 баллов и выше. В то же время различий в общей выживаемости между группами достигнуто не было. Возможно, это связано с тем, что трехкратное увеличение риска прогрессирования в группах MPR и МР (HR прогрессии для MPR-R 0,314;  $p < 0,001$ ) сопровождалось частым переводом на «терапию спасения», включавшую, как правило, леналидомид и бортезомиб. Анализ токсичности показал, что режим MPR-R сопровождается большей частотой осложнений 3–4-й степени тяжести. Такие гематологические осложнения, как нейтропения, отмечены в 70% и 31%, тромбоцитопения – в 38% и 13% в группах MPR-R и МР соответственно. Кроме того, в группе



леналидомид чаще встречались тяжелые тромбозы (7% против 2%) и желудочно-кишечные расстройства (8% против 4%). Это сопровождалось большей частотой прекращения лечения из-за токсичности (16% против 7%) в период индукционной терапии [23].

#### Леналидомид/бортезомиб/дексаметазон (RVD)

Большой интерес представляет незавершенное исследование I/II фазы, оценившее эффективность комбинации леналидомид и еще одного современного препарата для лечения ММ – бортезомиба – с дексаметазоном. Леналидомид назначался в дозе 15–25 мг/день в дни 1–14-й, бортезомиб 1,0–1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8 и 11-й дни и дексаметазон 40 или 20 мг/день (циклы 1–4/5–8) в день введения и в день после введения бортезомиба. Суммарно больные получили до восьми 21-дневных циклов. Предварительный анализ показал, что частота общего ответа у 42 оцененных пациентов с впервые диагностированной ММ составила 98% [24]. У девяти из этих больных была достигнута ПР (21%), еще у трех – неподтвержденная ПР (7%), у десяти – ВЧР (24%) и у девятнадцати – ЧР (45%). Все 11 пациентов, которые получали лечение во II фазе в дозах леналидомид 25 мг, бортезомиба 1,3 мг и дексаметазона 20 мг, достигли как минимум частичного ответа (частота общего ответа 100%). Затем это исследование было продолжено (всего были включены 66 пациентов, из них во II фазу – 35). Средний возраст больных составил 58 лет (22–86), и большинство из них (57%) имели неблагоприятные цитогенетические признаки – делецию 13-й или 17-й хромосомы, транслокацию (4;14 или 11;14). Частота ПР или неподтвержденных ПР на всю группу составила 39% (57% во II фазе), ВЧР или выше была индуцирована у 67% больных (74% во II фазе) при общей частоте объективного ответа 100%. На сегодняшний день это самые высокие результаты индукционного лечения

первичных больных. Двадцать восемь больных (42%) впоследствии получили высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых кроветворных клеток. При медиане наблюдения около 21 месяца расчетная 18-месячная выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 75% и 97% соответственно. Наиболее распространенными токсическими явлениями были сенсорная нейропатия (80%), усталость (64%) и запоры (61%), но лишь у 2%, 3% и 0% больных соответственно они достигали 3-й степени тяжести. Другие токсические проявления 3–4-й степени тяжести включали лимфопению (14%), нейтропению (9%) и тромбоцитопению (6%). Тромбоз встречался редко (6%). Смертности, связанной с лечением, не было. Авторы отмечают высокую частоту ответа в исследовании вне зависимости от неблагоприятных цитогенетических аномалий или проведения трансплантации [24].

#### Кларитромицин/леналидомид/дексаметазон (BiRd)

С начала 1990-х гг. в литературе появляются сообщения о выраженном антимиеломном эффекте кларитромицина, назначаемого больным ММ в связи с сопутствующим бронхитом. Препарат оказался малоэффективен в монотерапии [25], однако сочетание талидомид, дексаметазона и кларитромицина позволяло достигать существенного эффекта у больных, резистентных к первым двум препаратам. В исследовании II фазы кларитромицин (500 мг x 2 раза в день), леналидомид (25 мг/день в 1–21-й дни 28-дневного цикла) и дексаметазон (40 мг один раз в неделю) – комбинация BiRd – были назначены 72 больным с впервые выявленной ММ (медиана возраста 63 года). Объективный ответ – ЧР или выше – был достигнут у 65 больных (90,3%) при частоте ПР 38,9% [26]. Пятьдесят три пациента (73,6%) достигли снижения М-протеина на 90% и выше. Средняя продолжительность ответа составила около 11 месяцев [27].

Среди 72 больных, получавших леналидомид с дексаметазоном и кларитромицином, расчетная бессобытийная выживаемость на два года составила 97,2% [26]. Полученные показатели непосредственной эффективности лечения были высокими, однако вопрос о роли кларитромицина в этой комбинации оставался открытым. Для его решения результаты BiRd были позднее подвергнуты сравнению с результатами применения комбинации леналидомид/дексаметазон (Rd) по принципу «случай – контроль». Для этого в базе данных клиники Мэйо были подобраны пациенты с первичной ММ одинакового возраста, пола и трансплантационного статуса (получали или не получали высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток), которым назначались леналидомид и дексаметазон в тех же дозах, что и больным первой группы [28]. Сравнение происходило слепым методом на основе включения всех больных, для которых было принято решение о данном типе лечения. Полный ответ (45,8% против 13,9%;  $p < 0,001$ ) или ВЧР и выше (73,6% против 33,3%;  $p < 0,001$ ) существенно чаще достигались у больных, получивших BiRd. Время до прогрессирования (медиана 48,3 против 27,5 месяца;  $p = 0,071$ ) и выживаемость без прогрессирования (медиана 48,3 против 27,5 месяца;  $p = 0,044$ ) были также значимо выше в группе BiRd. Была отмечена тенденция к улучшению общей выживаемости среди получавших кларитромицин (3-летняя ОВ: 89,7% против 73,0%;  $p = 0,170$ ). Основной токсичностью 3–4-й степени в группе BiRd была гематологическая, в частности тромбоцитопения (23,6% против 8,3%;  $p = 0,012$ ). Инфекция (16,7% против 9,7%;  $p = 0,218$ ) и кожная токсичность (12,5% против 4,2%;  $p = 0,129$ ) чаще отмечались в группе Rd [28]. Результаты этого анализа свидетельствуют о существенном усилении противоопухолевого действия комбинации леналидомид и дексаметазона при добавлении кларитромицина. Однако для подтверждения этих

Онкогематология



данных необходимо проведение рандомизированных исследований III фазы.

### Трансплантация стволовых клеток

Получение стволовых кроветворных клеток

До настоящего времени стандартом лечения молодых больных ММ остается консолидация эффекта индукционного лечения проведением высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых кроветворных клеток (СКК). Успех и безопасность этого метода во многом зависят от возможности получения СКК в необходимом количестве. Достаточным для успешного восстановления гемопоэза считается количество  $CD^{34}$ -позитивных клеток более 2 млн на килограмм массы пациента. Многие цитостатики (мельфалан), оказывая повреждающее действие на костный мозг при длительном применении, существенно снижают возможности сбора стволовых кроветворных клеток. При ретроспективном анализе было показано, что у больных, которые получали начальное лечение леналидомидом в комбинации с дексаметазоном, наблюдалась тенденция к снижению выхода СКК с увеличением длительности терапии [29]. В исследовании Н. Paripati и соавт. сравнивалась индукционная терапия леналидомидом с дексаметазоном и другие режимы с точки зрения эффективности сбора СКК. Было показано, что первая попытка сбора стволовых клеток в группе леналидомида была неудачной значительно чаще в сравнении с теми, кто получил другой индукционный режим химиотерапии (45% против 7% соответственно;  $p = 0,001$ ) [30]. Среднее количество  $CD^{34}$ -клеток, циркулирующих в периферической крови (14,0 против 28,9 клеток/мкл;  $p < 0,0002$ ), и общее количество собранных клеток ( $5,1 \times 10^6$  против  $7,4 \times 10^6$  клеток/кг;  $p = 0,0025$ ) было меньше у пациентов, получавших леналидомид с дексаметазоном. В то же время при некотором ко-

личественном различии в сравнении с монотерапией дексаметазоном, терапией талидомидом в комбинации с дексаметазоном или курсами VAD (винкристин/адриамицин/дексаметазон) влияния на качество полученных стволовых клеток и сроки восстановления кроветворения в группе пациентов, получавших леналидомид, отмечено не было [29]. В нескольких небольших по объему исследованиях была проанализирована возможность получения и использования СКК после индукционной терапии на основе леналидомида. В одном из них 21 пациент с ММ получил леналидомид в составе индукционной терапии, что не помешало сбору достаточного для трансплантации объема кроветворного материала (в среднем  $6,3 \times 10^6$ /кг  $CD^{34}$ -клеток, диапазон 2,4–19,7 клетки  $\times 10^6$ /кг) [31]. Семнадцати из 21 больного была проведена мобилизация стволовых клеток циклофосфамидом и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), двоим пациентам – Г-КСФ и AMD3100 и еще двоим – Г-КСФ в монотерапии. Повторные мобилизации потребовались больным, получавшим Г-КСФ в монотерапии, и были успешными после добавления AMD3100. Среднее количество сепараций, потребовавшихся для успешного сбора, составило 3 (1–8) при использовании циклофосфамида с Г-КСФ и 4,5 (2–6) – при использовании Г-КСФ с AMD3100. В первом случае медиана  $CD^{34}$ -клеток составила  $6,3 \times 10^6$ /кг ((3,0–19,7)  $\times 10^6$ /кг), а во втором –  $8,4 \times 10^6$ /кг ((5,6–12,3)  $\times 10^6$ /кг). Авторы не отметили корреляции между числом полученных курсов с леналидомидом (в среднем 4, разброс от 1 до 16) и количеством потребовавшихся сборов или общим содержанием  $CD^{34}$ -клеток. В подгруппе из 28 первичных больных с ММ, получивших режим ViRD, была изучена эффективность режима мобилизации стволовых клеток, включавшего комбинацию циклофосфамида с Г-КСФ в сравнении с монотерапией Г-КСФ [32]. Количество СКК, достаточ-

ное для двух трансплантаций, было успешно получено у всех пациентов, которым проводилась мобилизация циклофосфамидом с Г-КСФ, и только у 33% пациентов, которые были мобилизованы Г-КСФ в монотерапии ( $p < 0,0001$ ). Никакой корреляции между продолжительностью сбора СКК не наблюдалось. Результаты данных исследований свидетельствуют о том, что применение леналидомида несколько снижает выход стволовых кроветворных клеток, однако это не препятствует их получению в достаточном для трансплантации количестве при использовании комбинированных режимов мобилизации (циклофосфамид с Г-КСФ или Г-КСФ с AMD3100).

Длительная поддерживающая терапия леналидомидом после высокодозной химиотерапии с трансплантацией СКК

Р. McCarthy и соавт. недавно представили результаты исследования, оценивающего роль леналидомида, назначаемого в качестве поддерживающей терапии после трансплантации аутологичных СКК [33]. В контролируемое исследование III фазы 100104, проводимое Группой В по изучению лейкозов и рака (CALGB), США, были включены в общей сложности 568 пациентов моложе 70 лет с впервые выявленной ММ. У всех больных после двух или более циклов индукционной терапии была достигнута как минимум стабилизация. У всех пациентов удалось получить достаточное количество СКК ( $\geq 2 \times 10^6$   $CD^{34}$ -клеток/кг). Больным назначался один курс высокодозной химиотерапии, включающий мельфалан  $200 \text{ мг/м}^2$ , и через 90 дней проводилось повторное обследование. Те пациенты, у которых была зафиксирована ПР, ЧР или стабилизация, были рандомизированно разделены для получения либо леналидомида  $10 \text{ мг}$  в сутки ( $n = 231$ ), либо плацебо ( $n = 229$ ). До рандомизации пациенты были стратифицированы по исходному уровню  $\beta_2$ -микроглобулина и применению



леналидомида и талидомида при индукционной терапии. При сопоставимых клинических характеристиках обеих групп было показано, что применение леналидомида в качестве поддерживающего лечения сопровождается 60-процентным снижением риска прогрессирования ММ. Значительно меньше пациентов отметили развитие негативных событий (тяжелое осложнение, прогрессирование, смерть) в группе леналидомида по сравнению с плацебо (19,9% против 41,5%;  $p < 0,0001$ ). Медиана времени до прогрессирования (ТТР) – главный оцениваемый в исследовании показатель – также значительно увеличилась (42,3 и 21,8 месяца для групп леналидомида и плацебо соответственно;  $p < 0,0001$ ). Медиана общей выживаемости в группах значимо не различалась, что авторы объясняют существенной долей пациентов (78,2%), переведенных в группу леналидомида из группы плацебо после прогрессирования [34]. Применение леналидомида сопровождалось увеличением частоты осложнений 3-й степени тяжести и выше. В основном это была гематологическая (нейтропения, тромбоцитопения и анемия) токсичность (45% против 11%;  $p < 0,0001$ ). Негематологическая токсичность, включавшая инфекции, усталость, сыпь и диарею, имела место в группах леналидомида и контроля соответственно в 33% и 25% случаев ( $p = 0,0350$ ). Это привело к большему числу отмен препарата из-за непереносимости в группе леналидомида – 12% против 1%, хотя и отмена по другим причинам (20% против 7%) также была чаще отмечена в основной группе. В исследовании было зафиксировано 5 новых случаев острого миелолейкоза/МДС, 2 из них развились у больных в контрольной группе. Исследование франкоязычной группы по изучению миеломы IFM 2005-02, проводившееся по сходному сценарию и включавшее 614 первичных пациентов с ММ, также показало резкое снижение риска прогрессирования и рецидивов у 307 пациентов,

получавших леналидомид 10–15 мг/день после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных СКК, в сравнении с 307 пациентами, получавшими плацебо (HR 0,5;  $p < 0,00000001$ ) [34]. Общая выживаемость в группах значимо не различалась. Переносимость терапии леналидомидом была относительно удовлетворительна – 21% отмены препарата из-за непереносимости в группе леналидомида против 15% в группе плацебо. Обращает на себя внимание большее количество вторых опухолей – 10 против 2 для гемобластозов и 6 против 1 для солидных неоплазий, развившихся в группе пациентов, длительно принимавших леналидомид [34].

#### **Применение леналидомида при лечении рецидивов и рефрактерных форм ММ**

**Леналидомид/дексаметазон (RD)**  
В двух многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях III фазы (ММ-009 и ММ-010) изучались эффективность и безопасность леналидомида в комбинации с дексаметазоном при лечении пациентов с рецидивами или резистентными формами ММ в сравнении с монотерапией дексаметазоном. Эти исследования являлись регистрационными, то есть на основании полученных результатов решался вопрос о разрешении использования леналидомида по этим показаниям [35]. Были задействованы больные с рецидивами или резистентными формами ММ, получившие не более трех схем химиотерапии ранее, им назначалось лечение, включавшее леналидомид 25 мг/день в 1–21-й дни 28-дневного цикла либо плацебо. Дополнительно в обеих группах назначались высокие дозы дексаметазона 40 мг/день в дни 1–4-й, 9–12-й, 17–20-й каждого цикла. После четырех циклов терапии лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, но доза дексаметазона сокращалась до 40 мг/день в 1–4-й дни каждого 28-дневного

цикла. Главным критерием оценки было время до прогрессирования, определяемое по критериям Европейской группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ) [36]. В исследование ММ-009 были включены 353 больных, в исследование ММ-010 – 351 больной [37, 38]. У 108 пациентов, рандомизированно разделенных в исследовании ММ-009 в группу леналидомида, и у 106 пациентов основной группы в исследовании ММ-010 была достигнута как минимум ВЧР (61,0% и 60,2% случаев соответственно). Для сравнения, аналогичный ответ был получен лишь у 35 пациентов, получавших монотерапию дексаметазоном, в ММ-009 (19,9%) и у 42 в ММ-010 (24,0%) ( $p < 0,001$ ). В обоих исследованиях частота полных ремиссий в группе леналидомида была примерно одинаковой (ММ-009: 14,1%; ММ-010: 15,9%), частота неподтвержденных ПР была также сопоставима, составив около 9% (ММ-009: 10,2%; ММ-010: 8,5%). В обобщенном анализе, который рассматривал данные всех включенных 704 пациентов, общая частота ответа для групп леналидомида с дексаметазоном и плацебо с дексаметазоном составила 60,6% и 21,9% соответственно ( $p < 0,001$ ) [39]. Соответствующие показатели для ПР составили 15,0% и 2,0% ( $p < 0,001$ ). Анализ эффективности исследуемых режимов лечения в группе пациентов с почечной недостаточностью показал сходные данные. Преимущество леналидомида сохранялось у больных с умеренными (клиренс креатинина  $\geq 50$  мл/мин до  $< 80$  мл/мин: 64,0% против 19,8%;  $p < 0,001$ ) и средними (клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин до  $< 50$  мл/мин: 61,9% против 20,6%;  $p = 0,001$ ) нарушениями почечной выделительной функции. Статистических различий в частоте общего ответа между леналидомидом в комбинации с дексаметазоном и дексаметазоном в монотерапии у 28 больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин: 50,0% против 25,0% соответственно;  $p = 0,205$ ) получено не было.

Онкогематология



Представляет интерес ретроспективный анализ эффективности леналидомид у больных ММ с секрецией иммуноглобулина А (IgA). Среди 154 пациентов с подобным типом заболевания применение леналидомид существенно увеличивало общую частоту ответов (68,1% против 18,3% соответственно;  $p < 0,001$ ) и вероятность достижения полной ремиссии (18,1% и 0%;  $p = NS$ ) [40]. При анализе показателей выживаемости в исследованиях ММ-009 и ММ-010 было показано, что время до прогрессирования (медиана 13,4 против 4,6 месяца;  $p < 0,001$ ) и продолжительность ответа (медиана 15,8 против 7 месяцев,  $p < 0,001$ ) были существенно выше в группе пациентов, принимавших леналидомид с дексаметазоном, в сравнении с группой больных, получавших дексаметазон и плацебо. Медиана общей выживаемости, по данным клинического международного исследования ММ-009, у пациентов, получавших терапию леналидомидом с дексаметазоном, по сравнению с теми, кто лечился высокими дозами дексаметазона, увеличилась на 9 месяцев (29,6 и 20,2 месяца соответственно;  $p < 0,001$ ), согласно данным М. Dimopoulos и соавт. [37]. Позднее, при среднем сроке наблюдения 48 месяцев, для живущих пациентов медиана общей выживаемости составила уже 38,0 месяцев в группе леналидомид с дексаметазоном против 31,6 месяцев в группе контроля ( $p = 0,048$ ). Достоверность различий в выживаемости сохраняется, несмотря на то что половина (47,6%) больных, изначально рандомизированно выделенных в контрольную группу (дексаметазон), после прогрессирования или после открытия исследования были переведены в группу более эффективного лечения (леналидомид и дексаметазон) [54]. Подробный анализ объединенных данных ММ-009 и ММ-010 показал, что в группе пациентов, получавших терапию леналидомидом в первом рецидиве, медиана общей выживаемости

составляет 42 месяца [51], а в подгруппе больных, достигших как минимум частичной ремиссии и длительно получавших лечение леналидомидом, данный показатель уже достигает 51 месяца против 35 месяцев у тех, кто рано отменил препарат [52].

Для больных, резистентных к другим схемам терапии, лечение леналидомидом может оказаться единственным методом, продлевающим жизнь и помогающим достичь продолжительной ремиссии. Так, применение леналидомидом при рецидивах и резистентности, развившейся на фоне терапии бортезомибом, является самым эффективным вариантом лечения. Частота ответа в этом случае сопоставима с лечением первичных больных и составляет 73% по сравнению с 41% ответа на бортезомиб-содержащие режимы [53].

Результаты, представленные в исследовании S.V. Rajkumar и соавт. [19], свидетельствуют о том, что у первичных больных ММ применение высоких доз дексаметазона в сочетании с леналидомидом не сопровождается увеличением долговременной эффективности лечения в сравнении с низкими дозами. С этой точки зрения интерес представляет проведенный J.F. San Miguel и соавт. [41] анализ исследований ММ-009 и ММ-010 по выживаемости пациентов, у которых доза дексаметазона была снижена в связи с непереносимостью. Было показано, что и частота общего ответа (50,8% против 69,6%;  $p < 0,01$ ), и частота полных ремиссий (13,0% против 23,9%;  $p < 0,05$ ) были парадоксально выше в группе из 42 больных, получавших сниженные дозы дексаметазона. Как и в исследовании S.V. Rajkumar и соавт. [19], снижение дозы дексаметазона сопровождалось увеличением медианы выживаемости без прогрессирования (59,9 недели против 24,1 недели;  $p = 0,001$ ) и тенденцией к увеличению общей выживаемости (121,9 недели против 109,7 недели;  $p = 0,19$ ) [41]. Нежелательные явления 3-й или 4-й степени тяжести чаще регистрировались у пациен-

тов, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном, по сравнению с монотерапией дексаметазоном [37, 38]. В исследовании ММ-009 в основной группе чаще отмечались нейтропения (41,2% против 4,5%), анемия (13,0% против 5,1%), тромбоцитопения (14,7% против 6,9%) и фебрильная нейтропения (3,4% против 0%). В группе леналидомидомид также чаще встречались тяжелые инфекции (21,4% против 12,0%), пневмонии (12,4% против 7,4%), гипокалиемии (6,2% против 1,1%). Слабость и утомляемость развивались в группах с равной частотой (6,2% против 6,3%). Венозные тромбозы/тромбоэмболии имели место у 14,7% больных в группе леналидомидомид в комбинации с дексаметазоном по сравнению с 3,4% пациентов, получавших только дексаметазон ( $p < 0,001$ ) [38]. В исследовании ММ-010 спектр осложнений 3-й или 4-й степени был примерно аналогичным. Нейтропения развилась в 29,5% и 2,3% случаев, анемия – в 8,6% и 6,9%, тромбоцитопения – в 11,4% и 5,7% и фебрильная нейтропения – в 3,4% и 0% для групп леналидомидомид и плацебо соответственно. ВТЭ 3-й и 4-й степени возникли у 11,4% пациентов в группе леналидомидомид/дексаметазона и у 4,6% пациентов в группе дексаметазона [37].

Увеличение частоты тромбозов/тромбоэмболий у пациентов, получавших леналидомид в комбинации с дексаметазоном, в сравнении с монотерапией дексаметазоном, не влияло на выживаемость. Анализ 177 пациентов, которым назначали леналидомид в комбинации с дексаметазоном в исследовании ММ-009, показал, что общая выживаемость ( $p = 0,4$ ) и время до прогрессирования ( $p = 0,7$ ) значительно не различались для 31 пациента, у которых развились тромбозы глубоких вен, по сравнению с пациентами, у которых этого осложнения не отмечалось [42]. В исследованиях ММ-009 и ММ-010 многофакторный анализ выявил, что терапия леналидомидом в комбинации

# Ревлимид

леналидомид

Медиана OS

42 месяца\*

При длительном применении

У пациентов ранних линий

51 месяц\*\*

## Продолжительная ремиссия у пациентов с множественной миеломой!

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РЕВЛИМИД (леналидомид)

Reg. уд. ЛСР-003870/09-220509

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** леналидомид в комбинации с дексаметазоном показан для лечения больных с множественной миеломой, которые получили, по крайней мере, одну линию терапии.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к леналидомиду или другим компонентам препарата. Беременность и период кормления грудью. Сохраненный детородный потенциал, за исключением случаев, когда возможно соблюдение всех необходимых условий Программы предохранения от беременности; невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции (см. «Особые указания»). Детский возраст. Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушенное всасывание глюкозы-галактозы.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** начальная доза – 25 мг внутрь 1 раз в день в 1–21 день повторных 28-дневных циклов. Дексаметазон в дозе 40 мг назначают 1 раз в день в 1–4, 9–12 и 17–20 дни каждого 28-дневного цикла в ходе первых 4 циклов терапии, затем по 40 мг 1 раз в день в 1–4 дни каждого последующего цикла. Модификация дозы – см. полную инструкцию к препарату.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** наиболее тяжелые побочные реакции: венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии), нейтропения 4 степени тяжести. Очень часто (>1/10): нейтропения, тромбоцитопения, анемия, запор, диарея, тошнота, изменение массы тела, мышечные судороги, мышечная слабость, бессонница, кожная сыпь, слабость, астения, периферические отеки.

**ЧАСТО И НЕЧАСТО РЕГИСТРИРУЕМЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** см. полную инструкцию к препарату.

**ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ:** одновременное назначение леналидомида с дигоксином сопровождается увеличением плазменной концентрации дигоксина. Рекомендуется мониторировать концентрацию дигоксина. Дексаметазон может уменьшать эффективность пероральных контрацептивов. На фоне комбинированной терапии леналидомидом и дексаметазоном рекомендуется тщательный контроль концентрации варфарина.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** риск развития врожденных дефектов очень велик, если Ревлимид принимается во время беременности. Неукоснительное соблюдение всех требований Программы предохранения от беременности должно распространяться и на женщин, и на мужчин. Обязательно прочтите полную версию инструкции к препарату перед назначением Ревлимида. На фоне комбинированной терапии Ревлимидом и дексаметазоном отмечается повышение частоты тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (для профилактики рекомендуется использовать низкомолекулярные гепарины или варфарин). См. полную инструкцию к препарату. Риск развития нейтропении 4 степени тяжести при одновременном назначении Ревлимида и дексаметазона очень высок. Эпизоды фебрильной нейтропении регистрируются нечасто. У больных почечной недостаточностью необходимо тщательно контролировать состояние функции почек и дозу Ревлимида. Модификация дозы при нейтропении, тромбоцитопении и почечной недостаточности, а также другие особые указания – см. полную инструкцию к препарату.

**ФОРМА ВЫПУСКА:** капсулы 5 мг, 10 мг, 15 мг и 25 мг.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту.

За дополнительной информацией обращайтесь:

Представительство «Селджен Интернэшнл Холдингз Корпорэйшн»  
1-ая Тверская-Ямская, д. 21, 2 этаж  
Москва, Россия, 125047  
Тел. +7 (495) 777 65 55  
Факс +7 (495) 213 09 49

\* Stadtmauer E.A., et al. European J Haematology 2009; 82: 426-432

\*\* San Miguel J.F., et al. Haematologica 2009; 94 (suppl 2): [abstract 0949]



с дексаметазоном и применение эритропозтина являются независимыми факторами риска тромбоза, в то время как пожилой возраст, более низкий уровень инфильтрации костного мозга плазматическими клетками и более высокие показатели статуса ECOG в меньшей степени коррелировали с развитием тромботических осложнений [43]. Ни один из 23 пациентов, которые принимали аспирин в течение первого месяца лечения, не отметил развития тромбозов. Результаты этих исследований позволили зарегистрировать леналидомид FDA США и Европейским медицинским агентством (ЕМЕА) в июне 2007 года [44] для использования в сочетании с дексаметазоном при лечении ММ у пациентов, которые ранее получили по меньшей мере один курс лечения.

#### Леналидомид/циклофосфамид/ дексаметазон (RCD)

В ретроспективный анализ G.J. Morgan и соавт. был включен 21 пациент, получавший в качестве второй линии лечения леналидомид 25 мг/день в 1–21-й дни, циклофосфан 500 мг/день в 1, 8, 15 и 21-й дни и дексаметазон 40 мг/день в дни 1–4-й и 12–15-й каждого 28-дневного цикла [45]. Количество полученных циклов не превышало девяти. У 15 из 20 подлежащих оценке больных (75%) была индуцирована ремиссия. В одном случае это был полный ответ, в трех – выраженная частичная и в девяти – частичная ремиссия. Медиана времени до ответа составила 31 день. Авторами не было отмечено различий в эффективности лечения между пациентами, у которых доза препаратов была снижена из-за токсичности, и теми, кто получил полностью запланированную дозу [45].

#### Леналидомид/доксорибуцин/ дексаметазон (RAD)

В исследованиях I/II фазы эффективность леналидомида во второй линии лечения больных с ММ была оценена в комбинации с доксорибуцином и дексаметазоном [46, 47]. В общей сложности 69 больных (медиана возраста

65 лет) получили шесть 28-дневных циклов, включавших леналидомид 10–25 мг/день в дни 1–21-й, доксорибуцин 4–9 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой инфузии в 1–4-й дни и дексаметазон 40 мг/день в дни 1–4-й и 17–20-й. В анализ были включены 20 пациентов, получивших лечение с постепенным увеличением доз леналидомида и доксорибуцина в ходе I фазы исследования. Во II фазе исследования все пациенты получали леналидомид в дозе 25 мг в 1–21-й дни, доксорибуцин 9 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–4-й и дексаметазон 40 мг в дни 1–4-й и 17–20-й [47]. Для снижения гематологической токсичности больным назначался Г-КСФ. Общий ответ в группе из 20 пациентов, получивших меньшие дозы препаратов в I фазе, был зарегистрирован у 60% больных, у пяти из них (25%) была индуцирована неподтвержденная ПР. Частота общего ответа для 41 больного, получившего лечение во II фазе исследования, составила 85%. Полная ремиссия была индуцирована у 10 пациентов (24%), выраженная частичная ремиссия – у 24 пациентов (59%).

#### Леналидомид/бортезомиб/ дексаметазон (RVD)

Леналидомид может повышать чувствительность клеток ММ к бортезомибу и дексаметазону, обеспечивая более высокую эффективность этой комбинации. В клиническое исследование II фазы были включены 65 пациентов. Первые 43 больных (средний возраст 67 лет) с рецидивирующей или резистентной ММ получили до восьми циклов леналидомида в дозе 15 мг/день в дни 1–14-й, бортезомиб 1,0 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 4, 8 и 11-й и дексаметазон 40 мг/день (циклы 1–4-й) или 20 мг (циклы 5–8-й) два раза в неделю в течение двух недель каждого 21-дневного цикла [48, 49]. На основании данных по безопасности впоследствии доза дексаметазона была сокращена до 20 мг в течение 1–4-го циклов и 10 мг в течение 5–8-го циклов. У 33 подлежащих оценке больных, получивших безуспешно в среднем два курса лечения ранее, в том числе

дексаметазоном (90%), талидомидом (78%) и бортезомибом (68%), частота общего ответа (минимальный ответ или более) составила 73%. В 36% случаев была индуцирована полная ремиссия или выраженная частичная ремиссия. Медиана продолжительности ответа составила 39 недель [49].

### Заключение

Леналидомид – препарат, который обладает множественным противоопухолевым действием (иммунологическим, антиангиогенным и цитотоксическим), что позволяет преодолевать врожденную или приобретенную резистентность клеток миеломы к цитостатикам, в том числе и к бортезомиб-содержащим схемам. Леналидомид (в комбинации с дексаметазоном) во второй линии терапии у пациентов с множественной миеломой показал существенное увеличение выживаемости и зарегистрирован по этому показанию в США, ЕЭС и РФ. Назначение длительной поддерживающей терапии леналидомидом после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток позволяет в несколько раз снизить риск рецидива. В первой линии лечения в сочетании с дексаметазоном и бортезомибом леналидомид индуцировал ремиссии практически в 100% случаев при очень высокой доле больных с полной ремиссией. Проведение контролируемых исследований позволит определить место препарата в терапии первичных больных. Применение леналидомида в первой линии лечения несколько снижает количество получаемых стволовых кроветворных клеток, но не препятствует проведению высокодозной химиотерапии в последующем. Переносимость препарата в большинстве исследований была удовлетворительной, с развитием гематологических осложнений (нейтропения, тромбоцитопения) и тромбозов/тромбоэмболий как наиболее распространенных побочных действий. ☺

# Множественная миелома: современные направления иммунологического мониторинга

Д.м.н., проф. Е.Е. ЗУЕВА, к.б.н. Е.Б. РУСАНОВА, К.Ю. СЛОБОДНЮК, к.м.н. Г.Н. САЛОГУБ

*Рассмотрены механизмы возникновения множественной миеломы (ММ) и актуальные направления в диагностике ММ. Показаны возможности методов иммунологической лабораторной диагностики – иммунофиксации и иммунофенотипирования, которые позволяют получать данные, необходимые для верификации диагноза ММ и оценки клинико-иммунологической ремиссии\*.*

**М**ножественная миелома (ММ) – самая распространенная форма моноклональных гаммапатий, которая чаще всего поражает лиц пожилого возраста. Средний возраст больных в момент установления диагноза составляет 62 года, причем частота заболеваний увеличивается в старших возрастных группах [1]. На долю лиц моложе 40 лет приходится только 2% всех случаев, а 80-летние болеют в 10 раз чаще 50-летних. Среди населения в целом заболеваемость составляет 3 случая на 100 000, а среди 80-летних – 37 на 100 000. Отмечено незначительное преобладание мужчин (61%) среди больных ММ. По данным Европейской гематологической ассоциации, к настоящему времени ММ составляет 10% гемобластозов [3].

Заболеваемость множественной миеломой неуклонно растет: если в 1965 г. на долю ММ приходилось до 0,03% всех злокачественных опухолей, то в 2006 г. – уже 1–2%, в том

числе 2% всех смертельных исходов при онкологических заболеваниях [2]. На территории РФ смертность от ММ составляет более 10 000 человек в год [4].

История изучения ММ неразрывно связана с именами Henry Bence Jones (публикация 1848 г.), Rustizky (введение термина «множественная миелома», 1873 г.), Otto Kahler (описание клинической картины заболевания, 1889 г.). История терапии ММ значительно короче и начинается в 1958 г., когда был открыт сарколизин, из которого впоследствии был получен мелфалан, и впервые стало возможно лечение миеломы [5]. Заболевания с поражением плазматических клеток (ПК) чаще всего выявляют по увеличению содержания в сыворотке крови или моче иммуноглобулинов (гамма-глобулинов). В зависимости от состава иммуноглобулинов выделяют две основные группы патологии: реактивная поликлональная пролиферация плазматических клеток и моноклональ-

ные гаммапатии. Моноклональные гаммапатии, в свою очередь, включают моноклональную гаммапатию неопределенного генеза (МГНГ) и собственно опухоли ПК – плазмочитому, миелому, плазмноклеточный лейкоз, амилоидоз, болезнь тяжелых цепей и болезнь Бен-Джонса (легких цепей) (табл. 1).

ММ представляет собой заболевание системы крови, биологической основой которого является накопление трансформированных ПК и продуцируемого ими патологического белка. К основным клиническим проявлениям ММ относят костные боли, усталость, обусловленную анемией, рецидивирующие инфекции и нарушение функции почек. Диагноз «опухоль ПК» может быть установлен, если содержание ПК в костном мозге превышает 10% и имеются доказательства aberrантности фенотипа и/или клональности трансформированных плазматических клеток. Классическая диагностическая триада ММ включает:

\* Работа была выполнена при частичной поддержке гранта СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2011 г.



Таблица 1. Болезни, сопровождающиеся моноклональной секрецией

Плазмноклеточные новообразования	Другие новообразования	Неопухолевые образования
Миеломная болезнь	Макроглобулинемия Вальденстрема	Моноклональная гаммапатия неясного генеза
Амилоидоз	В-клеточные лимфомы, хронический лейкоцитарный лейкоз	Аутоиммунные заболевания
Болезнь тяжелых цепей	Новообразования из клеток, не секретирующих иммуноглобулины (ИГ) (солидные опухоли, моноцитарные лейкозы, миелодисплазии)	Болезни печени и желчных путей
Склеромикседема Арндта – Готтрона		Хронические воспалительные заболевания Иммунодефициты Нарушения обмена, включая болезнь Гоше Псевдопарпротеинемии

- 1) наличие моноклонального белка в сыворотке крови и/или моче;
- 2) содержание ПК в костном мозге более 10%;
- 3) наличие остеолитического поражения плоских костей.

Иммунодиагностика ММ, как и других онкогематологических заболеваний, включает выявление опухоли-ассоциированных молекул:

- на поверхностной мембране клетки;
- внутри клетки;
- в биологических жидкостях.

Диагностика ММ включает несколько направлений, которые были предложены к применению в виде практических рекомендаций Международной рабочей группой по множественной миеломе в 2003 г. [6] и дополнены в 2005 г. [3]: скрининг, подтверждение диагноза, определение объема опухоли, выявление функциональной недостаточности органов, вызванной миеломой, и специальные методы, применяемые в отдельных случаях. Субстратом миеломы являются трансформированные ПК, подавляющие нормальный гемопоэз

и продуцирующие патологический (моноклональный) белок. Нормальные ПК, представляющие собой зрелые В-лимфоциты, прошедшие этапы антиген-зависимой дифференцировки, переключения изотипов Н-цепей Ig и гипермутации V-региона, обеспечивают продукцию нормальных (неизотипических) ИГ различных классов. Дифференцировка ПК с формированием клона клеток, продуцирующих антитела, является принципиальной основой обеспечения гуморального иммунитета. В норме созревание ПК является результатом сложной, поэтапной координации таких процессов, как клеточная дифференцировка, клеточный цикл и апоптоз [7]. Начальным этапом дифференцировки ПК является активация покоящихся В-лимфоцитов в ответ на определенный антиген (обычно пептидной природы при Т-зависимой дифференцировке и углеводной в случае Т-независимой), что приводит к запуску процессов клеточного деления. В случае Т-независимого ответа конечные стадии дифференцировки обычно

ограничиваются формированием IgM-продуцирующих ПК. При Т-зависимом ответе активированные В-лимфоциты, Т-лимфоциты и дендритные клетки формируют зародышевые центры. В зародышевых центрах в В-клетках происходит реаранжировка генов тяжелых цепей, что приводит к переключению классов синтезируемых антител. В процессе антигенной стимуляции В-лимфоциты могут элиминироваться путем апоптоза, в случае низкой аффинности к антигену или аутореактивности могут дифференцироваться в клетки памяти, потенциально способные к реактивации и запуску клеточного цикла, или становиться терминально дифференцированными ПК, которые утрачивают способность к делению и реактивации [8]. Миеломные клетки появляются в результате моноклональной пролиферации трансформированных опухолевых ПК и, как следствие, способны к продукции только одного моноклонального белка.

Имунофенотипические изменения сопровождают каждую стадию дифференцировки активированных В-лимфоцитов в ПК. В ходе дифференцировки ПК из В-клеток памяти путем антигенной стимуляции покоящиеся В-клетки изменяют свой фенотип: от  $CD^{19++}CD^{20++}CD^{45+++}CD^{38+/-}CD^{138-}$  (В-клетки памяти) до  $CD^{19+/-}CD^{20+/-}CD^{45+++}CD^{38+}CD^{138-}$  (стадия пре-плазмобласта) и по направлению  $CD^{19-}CD^{20-}CD^{45++}CD^{38+++}CD^{138-}$  (стадия плазмобласта) и  $CD^{19-}$

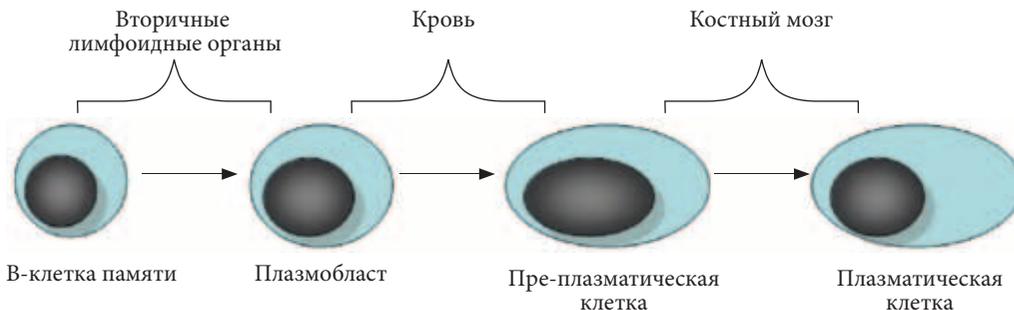


Рис. 1. Стадии созревания ПК в норме



CD<sup>20</sup>-CD<sup>45</sup>++CD<sup>38</sup>+++CD<sup>138</sup>+++ (стадия пре-плазматической клетки) с постепенным увеличением экспрессии поверхностных ИГ [9] (рис. 1). Каждой из указанных на рис. 1 стадий соответствует уникальный фенотипический профиль. По мере созревания параллельно со сменой компартмента (вторичные лимфоидные органы, кровь, костный мозг) происходит изменение экспрессии различных поверхностных антигенов: CD<sup>19</sup>, CD<sup>20</sup>, CD<sup>38</sup>, CD<sup>45</sup>, CD<sup>138</sup>.

Постепенная утрата экспрессии В-ассоциированных маркеров CD<sup>19</sup> и CD<sup>20</sup> свидетельствует о снижении способности реагировать на антигенную стимуляцию. ПК также теряют способность к презентации антигена вследствие утраты экспрессии главного комплекса гистосовместимости II класса. Снижение яркости экспрессии CD<sup>45</sup> отражает созревание ПК [10]. В костном мозге, тем не менее, может быть выявлена гетерогенность по экспрессии CD<sup>45</sup> внутри популяции, фенотипически соответствующей ПК. Во многом эти данные свидетельствуют о наличии сложной иерархии в дифференцировке ПК не только на уровне различных компартментов, но и внутри костного мозга [11]. В диагностической практике данный факт имеет безусловную ценность для выявления реактивного плазмодитоза. В частности, яркий уровень экспрессии CD<sup>45</sup> в совокупности с гомогенным фенотипом, характерным для ранних и промежуточных стадий дифференцировки ПК, указывает на присутствие в костном мозге реактивных ПК, которые сохраняют способность к делению [12].

По мере созревания ПК происходит усиление экспрессии CD<sup>38</sup> и CD<sup>138</sup>. Именно выявление яркой сочетанной экспрессии данных маркеров позволяет надежно верифицировать ПК конечных стадий дифференцировки. Молекула CD<sup>138</sup> – синдекан-1 – является дифференцировочным маркером ПК. CD<sup>138</sup> относится к семейству гепарансульфатов и участвует в обеспечении адгезии ПК к компонентам стромального микрокру-

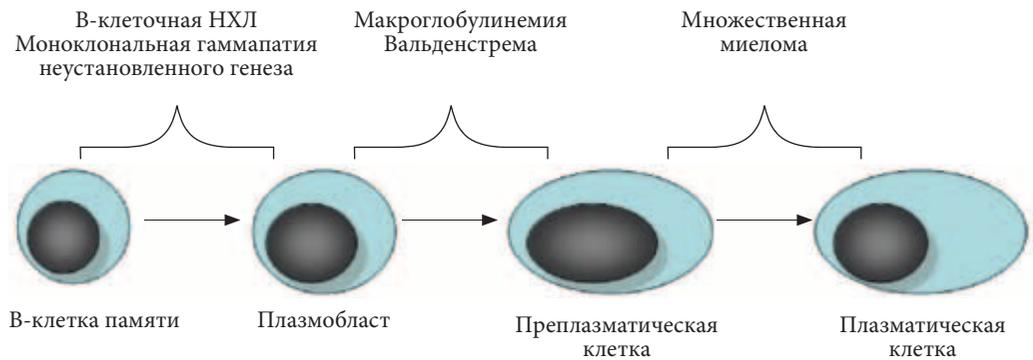


Рис. 2. Прролиферативные заболевания ПК. Ассоциация со стадией дифференцировки

жения (оба типа взаимодействий – клетка-клетка и клетка-матрикс). Более того, CD<sup>138</sup> выполняет роль корцептора к ряду ростовых факторов [13].

Таким образом, главными фенотипическими особенностями созревания ПК в норме являются:

- постепенная утрата экспрессии В-ассоциированных маркеров;
- снижение уровня экспрессии CD<sup>45</sup>;
- усиление экспрессии CD<sup>38</sup> и дифференцировочного антигена CD<sup>138</sup>.

Нарушения в процессе созревания ПК и, прежде всего, на стадии дифференцировки В-клеток в зародышевом центре, где происходит соматическая реаранжировка, приводят к накоплению клональных трансформированных клеток. Среди основных пролиферативных заболеваний ПК следует выделить В-клеточную неходжкинскую лимфому с плазматической дифференцировкой, моноклональную гаммапатию неустановленного генеза, макроглобулинемию Вальденстрема и множественную миелому. Все указанные патологии в определенной степени ассоциированы с различными стадиями созревания ПК (рис. 2).

Распространенность моноклональных гаммапатий и множественной миеломы, в частности среди людей средней и старшей возрастных групп, и появление новых видов лекарственной терапии, механизм действия которых направлен на подавление активности протеасом, обуславливают

необходимость совершенствования уровня диагностики и мониторинга ММ, в особенности верификации ремиссии заболевания [14, 15].

Определение концентрации основных классов ИГ-сыворотки является скрининговым исследованием, а иммунофиксация белков сыворотки и/или мочи – уточняющим методом верификации продукции моноклонального белка (ИГ и/или легкой цепи) (рис. 3).

На рисунке 3 в качестве примера приведены результаты иммунофиксации при повышенном уровне ИГ как минимум одного класса: на первой иммунофореграмме выявлена моноклональная продукция белка класса ИГ с тяжелой альфа-цепью и легкой лямбда-цепью (IgA/lambda). Значительный избыток антигена приводит не только к формированию отчетливой полосы на треках геля, соответствующих IgA и лямбда-цепи, но и к формированию феномена «кольца», то есть зоны просветления в центре полосы моноклонального белка. Во втором тесте выявлен моноклональный IgG/lambda, то есть верифицирована продукция патологического белка, несмотря на то что уровень всех ИГ основных классов находится в пределах биологических референтных интервалов. Третий тест демонстрирует положительный результат иммунофиксации в виде моноклонального ИГ с тяжелой гамма-цепью и легкой каппа-цепью (IgG/kappa) при сниженном уровне ИГ в сыворотке крови.

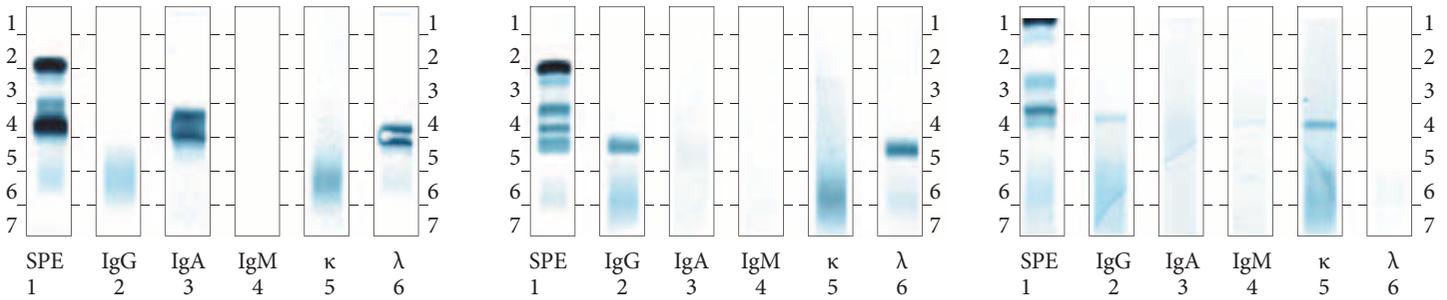


Рис. 3. Положительный результат иммунофиксации

По рекомендациям Международной группы по мониторингу ММ иммунофиксация принята в качестве обязательного метода для верификации ремиссии и отсутствия минимальной остаточной болезни (МОБ) [15] (рис. 4).

На рисунке 4 можно видеть, что при первом обследовании (иммунофореграмма I) по результатам электрофореза фракция бетаглобулинов составляла 49% и был выявлен очень высокий уровень ИГ класса А (IgA > 11 г/л). При иммунофиксации сыворотки подтверждена моноклональная продукция IgA/lambda. После проведения химиотерапии при электрофорезе сыворотки фракция бетаглобулинов составила не более 20% всех белков сыворотки крови, концентрация основных классов ИГ сыворотки крови была значительно снижена, а IgA не был выявлен, что в целом могло быть расценено как клиничко-лабораторная ремиссия. Однако при иммунофиксации сыворотки (иммунофореграмма II) выявлена отчетливая моноклональная продукция IgA, легкая цепь которого представлена

исключительно лямбда-цепью, то есть получены данные о сохранной продукции моноклонального ИГ и, следовательно, об отсутствии ремиссии. Среди всего арсенала методов лабораторной диагностики только метод иммунофиксации, благодаря высокой чувствительности и специфичности используемых антисывороток, позволил выявить моноклональный белок, несмотря на очень низкий уровень IgA в сыворотке.

Имунофенотипирование (ИФТ) трансформированных ПК при ММ и других видах моноклональных гаммапатий является современным направлением в диагностике парапротеинемий [3, 14, 16]. Основными показаниями для проведения иммунофенотипирования с целью выявления и оценки иммунофенотипического профиля ПК являются:

- дифференциальный диагноз ММ, моноклональных гаммапатий неясного генеза и реактивных состояний;
- выявление маркеров, значимых при определении прогноза течения ММ и ответа на химиотерапию;

- выявление МОБ у больных ММ после терапии.

Естественно, что для каждого направления ИФТ с использованием метода проточной цитометрии предполагается использование различных подходов для получения диагностически значимых результатов (табл. 2).

При анализе образцов костного мозга пациентов с ММ на этапе верификации диагноза, то есть до начала терапии, трансформированные ПК в большинстве случаев могут быть идентифицированы на гистограмме морфологических характеристик клеток по показателям светорассеяния (прямого FSC и углового SSC), отличающим их от основных субпопуляций ядродержащих клеток костного мозга (рис. 5).

На рисунке 5 обращает на себя внимание присутствие необычной популяции клеток (область обозначена красным цветом), обладающих значительным размером (крайне правое положение по оси FSC относительно основных популяций) и гранулярностью, соответствующей моноцитам. На гистограмме CD<sup>45</sup>/SSC (гистограмма Б) ПК обычно занимают крайнее левое положение, так как обладают крайне низким уровнем экспрессии CD<sup>45</sup> или негативны по данному маркеру.

Уровень экспрессии CD<sup>45</sup> на поверхности плазматических клеток соответствует гранулоцитам и может быть расценен как CD<sup>45dim</sup> (слабая экспрессия). Основным этапом ИФТ костного мозга больных ММ является анализ экспрессии CD<sup>38</sup>, CD<sup>138</sup> и CD<sup>19</sup>. В первую очередь проводят оценку гистограммы

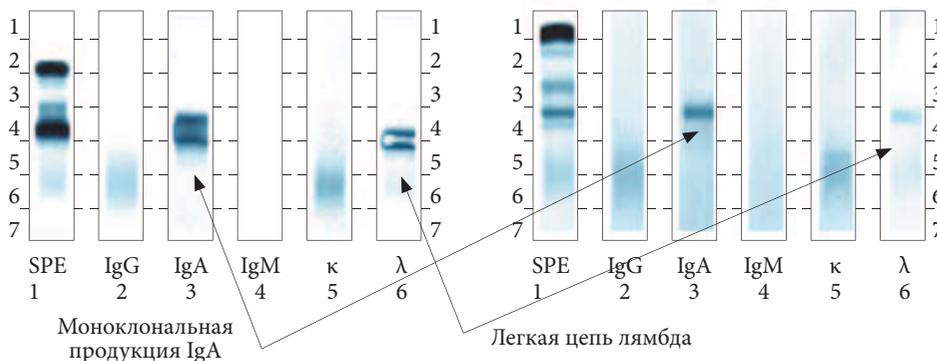


Рис. 4. Результаты иммунофиксации сыворотки крови больной 59 лет в динамике



Таблица 2. Показания к ИФТ при ММ и других моноклональных гаммапатиях

Клинические показания	Параметры проточной цитометрии
Дифференциальный диагноз ММ, МГНГ и реактивных состояний	Относительное содержание ПК
	Иммунофенотип ПК
	Клональность ПК
	Содержание трансформированных ПК среди всех ПК
Маркеры прогноза ММ	Экспрессия маркеров CD <sup>45</sup> , CD <sup>56</sup> , CD <sup>117</sup> , CD <sup>28</sup> на трансформированных ПК
Выявление МОБ у больных ММ после терапии	Содержание трансформированных ПК среди всех лейкоцитов и среди всех ПК (1:10 <sup>-4</sup> )

CD<sup>138</sup>/SSC, так как именно CD<sup>138</sup> (синдекан-1) является основным маркером ПК. Тем не менее только выявление одновременной экспрессии CD<sup>38</sup> и CD<sup>138</sup> позволяет уверенно отделить ПК от В-клеточных предшественников и от других лейкоцитов. Для последующего анализа создают логическое ограничение (гейт), объединяющее CD<sup>138+</sup>-клетки с определенными характеристиками светорассеяния. Позитивная экспрессия CD<sup>38</sup> служит подтверждением принадлежности исследуемой популяции к ПК. Выявление популяции клеток с измененными характеристиками светорассеяния и суммарным фенотипом CD<sup>45</sup>·CD<sup>38+</sup>·CD<sup>138+</sup> позволяет верифицировать присутствие трансформированных ПК в исследуемом образце.

Интерпретация данных экспрессии CD<sup>19</sup> при верификации миеломных клеток нередко вызывает затруднения. Несмотря на то что отсутствие экспрессии CD<sup>19</sup> принято считать стандартом для выявления трансформированных ПК, необходимо учитывать, что

экспрессия CD<sup>19</sup> при ММ может сохраняться примерно в 15% случаев. Более того, к настоящему времени экспрессия CD<sup>19</sup> определена у значительной части больных ММ в Северо-Западном регионе РФ [15].

Заключительным этапом анализа данных ИФТ является количественное определение содержания трансформированных клеток среди мононуклеаров. Полученные данные могут быть в дальнейшем использованы для оценки эффективности проводимого лечения: при исследовании МОБ экспрессию указанных маркеров оценивают для событий, определенных по гейту мононуклеаров. При анализе трансформированных клеток следует учитывать возможность выявления неоднородного уровня экспрессии исследуемых маркеров. Интерпретация полученных данных в таких случаях представляет значительную трудность, однако при определении позитивности окрашивания следует опираться на результаты изотипического контроля. Моноклональные

антитела к антигенам CD<sup>45</sup>, CD<sup>19</sup>, CD<sup>38</sup> и CD<sup>138</sup> практически всегда могут быть использованы для диагностики ММ до проведения терапии, однако их использование для диагностики МОБ не всегда возможно. Связано это, прежде всего, с тем, что в редких случаях трансформированные клетки при ММ экспрессируют CD<sup>45</sup> на очень низком уровне, а нормальные ПК могут быть позитивны по CD<sup>19</sup>. При значительном количестве опухолевых клеток в костном мозге использование представленной выше стратегии логических ограничений (гейтирования) позволяет верифицировать и оценить иммунофенотип трансформированных клеток, опираясь на возможность комплексной оценки параметров светорассеяния и экспрессии указанных маркеров. При диагностике МОБ после проведения соответствующего лечения учет трансформированных клеток и нормальных ПК проводят среди мононуклеаров, что затрудняет идентификацию малоклеточной популяции ПК. Для корректного

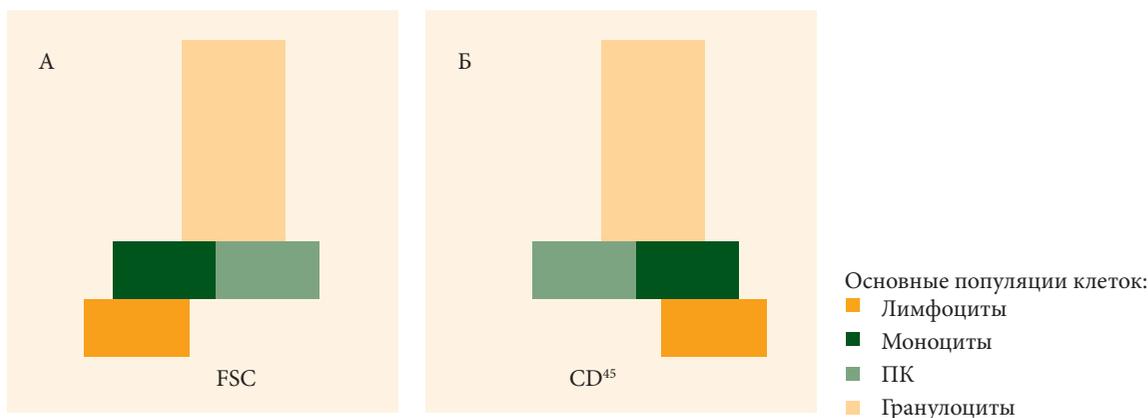


Рис. 5. Выявление плазматических клеток по иммуноморфологическим характеристикам методом проточной цитометрии при оценке клеточного состава костного мозга. Гистограмма А – прямого (FSC) и Б – углового светорассеяния (SSC)



Таблица 3. Критерии ответа ММ на терапию

Фаза заболевания	Критерии оценки
Полная ремиссия (ПР)	5% и менее плазматических клеток нормальной морфологии в пунктате костного мозга, полученного не ранее чем через 1 месяц после завершения курса терапии, и отсутствие моноклонального ИГ в сыворотке крови и/или моче
Почти полная ремиссия (п-ПР)	100%-ная редукция М-протеина, который выявляется с помощью высокочувствительных методов
Очень хорошая частичная ремиссия	Более чем 90%-ное снижение парапротеина (патологического ИГ) в сыворотке крови или моче
Частичная ремиссия	≥ 50%-ная редукция ПК, ≥ 50%-ное уменьшение сывороточного ИГ и/или 75%-ное уменьшение уровня белка Бенс-Джонса
Частичный ответ (ЧО) / минимальный ответ	> 25%-ная редукция плазматических клеток, ≥ 25%-ное снижение уровня моноклонального ИГ в сыворотке крови, ≥ 50% белка Бенс-Джонса в моче
Большой ответ	≥ 75%-ная редукция М-протеина, 5% и менее ПК
Стабилизация процесса	Стабилизация параметров болезни (включая число и размеры костных деструкций), умеренное снижение уровня моноклонального ИГ в сыворотке крови и белка Бенс-Джонса в моче на фоне не менее 3 циклов химиотерапии
Резистентность	Отсутствие снижения уровня моноклонального ИГ в сыворотке крови или белка Бенс-Джонса в моче
Прогрессирование болезни (рецидив)	Появление моноклонального ИГ, 25%-ное увеличение его уровня, появление новых очагов деструкции в костях скелета или плазмоцитомы

выделения нормальных и трансформированных ПК необходимо анализировать не менее 500 000 событий и применять в составе сочетаний моноклональных антител дополнительно маркер CD<sup>56</sup>, причем лучше в комбинации с CD<sup>45</sup> (например, CD<sup>45</sup>/CD<sup>138</sup>/CD<sup>56</sup>, CD<sup>38</sup>/CD<sup>56</sup>/CD<sup>138</sup>, CD<sup>45</sup>/CD<sup>56</sup>/CD<sup>19</sup>). С помощью такой панели антител можно не только выявить сами ПК, но и с использованием маркеров CD<sup>56</sup> и CD<sup>117</sup> разделить сохранные и трансформированные ПК.

Стандарт лабораторного обследования пациентов с подозрением на моноклональную гаммапатию основан на рекомендациях Международной рабочей группы по множественной миеломе [17]: определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G; протеинограмма – белковые фракции, общий белок, количественное определение свободных легких цепей каппа и лямбда. Однако среди пациентов, у которых белковые фракции находятся в пределах биологических референтных интервалов, или в случае

гипогаммаглобулинемии моноклональный белок может быть выявлен только с помощью иммунофиксации [18].

В работе R. Lakshminarayanan и соавт. пациенты с первично верифицированной ММ были разделены на три группы в зависимости от уровня гаммаглобулинов: больные со сниженным уровнем фракции гаммаглобулинов (гипогаммаглобулинемия), больные с сохранным уровнем белков фракции гаммаглобулинов и больные с повышенным уровнем белков фракции гаммаглобулинов (гипергаммаглобулинемия) [19]. У 10% больных ММ, обследованных авторами, была выявлена гипогаммаглобулинемия, столько же приходится на долю пациентов с нормальной протеинограммой белков. Нельзя не согласиться с мнением авторов, согласно которому пациенты с нормальной протеинограммой представляют очень сложную для диагностики и мониторинга группу: у пациентов с увеличенным уровнем β-1-глобулина, а особенно β-2-глобулина,

может быть моноклональный белок, «маскирующийся» за полосами, соответствующими β-глобулинам. При гипогаммаглобулинемии и при нормальных результатах протеинограммы у больных ММ рекомендовано проведение иммунофиксации [18]. Н. Steingrimsdottir и соавт. сопоставили результаты классического электрофореза и иммунофиксации при диагностике 65 образцов сыворотки больных с ММ и 10 образцов сыворотки пациентов с диагнозом «макроглобулинемия Вальденстрема». Моноклональный белок был найден в 28% и 46% образцов при использовании классического электрофореза и иммунофиксации соответственно [20]. Моноклональный белок типа IgA был выявлен в 33,4% случаев, IgG – в 57% и IgM – в 8,5%, что сопоставимо с нашими данными [21]. Внедрение в рутинную практику новых высокотехнологичных методов лабораторных исследований во многом меняет наше отношение к основным положениям собственно диагностики

Таблица 4. Иммунофенотипические особенности плазматических клеток

Экспрессия	Плазматические клетки	
	Нормальные	Миеломные
Стабильная	CD <sup>45dim</sup> , CD <sup>38bright</sup> , CD <sup>138</sup>	CD <sup>38bright+</sup> , CD <sup>138+</sup>
Нестабильная	CD <sup>56</sup>	CD <sup>10</sup> , CD <sup>19</sup> , CD <sup>27</sup> , CD <sup>40</sup> , CD <sup>117</sup> , CD <sup>56</sup> , CD <sup>45</sup>
Отсутствует	CD <sup>19</sup> , CD <sup>20</sup> , CD <sup>117</sup>	CD <sup>20</sup> , CD <sup>22</sup>



Таблица 5. Информативность отдельных маркеров при диагностике ММ с помощью многопараметрической проточной цитометрии

Маркеры	Экспрессия, %		Информативность
	Нормальные плазмоциты	Миеломные клетки	
CD <sup>19</sup>	+ (> 70%)	95	Необходим
CD <sup>56</sup>	- (< 15%)	75	
CD <sup>117</sup>	- (0%)	30	Рекомендован
CD <sup>20</sup>			
CD <sup>28</sup>	-/слабо (< 15%)	15–45	
CD <sup>27</sup>	++ (100%)	40–50	
CD <sup>81</sup>	+ (100%)	Нет данных	Предложен
CD <sup>200</sup>	Слабо +	Нет данных	

ММ и МОБ. Именно поэтому нами рассмотрены возможности иммунофиксации и проточной цитометрии для диагностики и мониторинга ММ [22]. Известно, что критерием полной ремиссии при ММ является исчезновение парапротеина в сыворотке и моче и содержание ПК менее 5% в костном мозге. Однако чувствительность электрофореза и морфологического исследования костного мозга, в большинстве случаев достаточная для диагностики заболевания, оказывается слишком низкой для оценки эффективности химиотерапии и диагностики МОБ (табл. 3).

Согласно данным J. Blade и соавт. [23] и J. J. Lahuerta и соавт. [24], проведен ретроспективный анализ данных пациентов, которые по результатам электрофореза были расценены как достигшие полной ремиссии, а по результатам иммунофиксации – как достигшие частичной ремиссии, эти пациенты обладали такими же характеристиками выживаемости, как и больные с частичной ремиссией.

На сегодняшний день показано, что отрицательные результаты иммунофиксации являются независимым фактором положительного прогноза бессобытийной выживаемости больных ММ. Таким образом, формируется новая трехступенчатая классификация ответа при ведении больных ММ: полный ответ, при котором результаты электрофореза и иммунофиксации отрицательные; любой вариант неполного ответа и отсутствие ответа [25].

Ремиссия ММ подтверждается с помощью классического электрофореза, определения концентрации ИГ и иммунофиксации. Образцам, в которых выявлен повышенный уровень ИГ, а поликлональность не показана при электрофорезе, рекомендовано проведение иммунофиксации для определения типа моноклонального компонента.

ИФТ костного мозга при диагностике ММ востребовано в рутинной онкогематологической практике и основано на различиях фенотипа нормальных и трансформированных ПК (табл. 4) [26]. Обобщая данную информацию, можно сказать, что основными иммунофенотипическими особенностями созревания ПК в норме являются [27]:

- постепенная утрата экспрессии В-ассоциированных маркеров;
- снижение экспрессии CD<sup>45</sup>;
- усиление экспрессии CD<sup>38</sup> и CD<sup>138</sup>, то есть иммунофенотип ПК может быть описан как CD<sup>45dim+↓</sup>CD<sup>38bright+</sup>CD<sup>138+</sup>CD<sup>19</sup>-CD<sup>20</sup>-CD<sup>56</sup>-CD<sup>117</sup>- или CD<sup>45</sup>-CD<sup>38+</sup>CD<sup>138+</sup>.

Использование мультипараметрической проточной цитометрии позволяет выявить трансформированные клетки, определить их фенотип и относительное содержание среди ядродержащих клеток костного мозга популяций клеток низкой и промежуточной гранулярности [28]. При ИФТ костного мозга пациентов ММ до начала терапии методом многоцветной проточной цитометрии особое внимание следует уделить следующим аспектам:

- необходимость учета не менее 50 000 событий (на самом деле

желательно набирать столько событий, чтобы выявляемые ПК формировали отчетливый кластер (не менее 20 событий) с минимально возможным коэффициентом вариации);

- возможность гетерогенной экспрессии исследуемых маркеров;
- необходимость количественного учета относительного содержания трансформированных клеток среди мононуклеаров.

На сегодняшний день информативность отдельных маркеров может быть кратко обобщена следующим образом (табл. 5).

По данным большинства авторов, наличие экспрессии CD<sup>45</sup>, CD<sup>56</sup>, CD<sup>117</sup> на трансформированных ПК ассоциировано с благоприятным прогнозом, а полная потеря экспрессии CD<sup>45</sup> и CD<sup>56</sup> ассоциирована с быстрой прогрессией заболевания и плохим прогнозом.

Диагностика ММ не может быть осуществлена на основании только одного методического подхода, исследования только одного биологического материала [29]. Именно поэтому параллельно с иммунофенотипированием клеток костного мозга проводят исследование сыворотки крови (или мочи) методом иммунофиксации для выявления моноклонального характера продукции белка [30]. Таким образом, реализация возможностей иммунологической лаборатории позволяет получать данные, необходимые для верификации диагноза ММ и достижения клинко-иммунологической ремиссии, в соответствии с современными требованиями клиници. ☺

Литература  
→ С. 69



# Эффективность дазатиниба у больных хроническим миелолейкозом с резистентностью к терапии иматинибом

Д.м.н., проф. А.К. ГОЛЕНКОВ, к.м.н. Е.В. ТРИФОНОВА,  
Л.Л. ВЫСОЦКАЯ, к.м.н. Е.В. КАТАЕВА, к.м.н. Т.Д. ЛУЦКАЯ,  
к.м.н. Т.А. МИТИНА, к.м.н. Г.А. ДУДИНА, И.В. БУРАВЦОВА

*Изучена эффективность терапии дазатинибом больных хроническим миелолейкозом с резистентностью к терапии иматинибом или с его непереносимостью. Показано, что дазатиниб, применяемый у данной категории пациентов, обладает хорошим противоопухолевым эффектом и невысокой токсичностью.*

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) является клональным миелопролиферативным заболеванием с выявленной генетической аномалией – хромосомной транслокацией t(9:22), которая приводит к образованию филадельфийской хромосомы (Ph) и химерного гена BCR/ABL. Образующийся при этом онкобелок BCR/ABL является активной тирозинкиназой, участвующей в регуляции сигнальных путей, ответственных за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. Появление BCR/ABL-тирозинкиназы в лейкозных клетках обеспечивает им преимущество в выживании за счет усиленной пролиферации и сниженного апоптоза, увеличивает геномную нестабильность вследствие подавления репарации ДНК [1].

Основой терапии ХМЛ является контроль над массой опухолевых клеток в крови. Первым препаратом, применявшимся для лечения ХМЛ, был миелосан (милеран,

бусульфан). Терапия миелосаном мало повлияла на продолжительность жизни, до 5-летнего срока доживали 30–40% больных [2], однако качество их жизни улучшалось. Достоверное увеличение продолжительности жизни в среднем на 1 год было достигнуто при применении гидроксимочевины (Гидреа) [3], но значительного увеличения удалось добиться при применении интерферона  $\alpha$  в сочетании с малыми дозами цитозин-арабинозида (Цитозар): 10-летняя выживаемость составила 27–53%, в то время как ранее 10-летний срок заболевания достигался лишь у 1–5% пациентов [4]. Эффективность терапии малыми дозами Цитозара в сочетании с интерфероном  $\alpha$  не уступает результатам аллогенной трансплантации стволовых кровяных клеток. В настоящее время Гидреа применяется для уменьшения опухолевой массы на период обследования пациента и принятия решения о выборе тера-

Первым эффективным препаратом патогенетического действия при лечении ХМЛ стал ингибитор тирозинкиназы I поколения – иматиниба мезилат (Гливек), который встраивается в ответственный за связывание аденозинтрифосфата (АТФ) участок ABL-тирозинкиназы и блокирует процесс фосфорилирования, что приводит к индукции апоптоза в клетках и их гибели. Несмотря на хороший ответ больных на терапию иматинибом, было доказано, что стволовые Ph-позитивные клетки в культуре нечувствительны к иматинибу [5]. Резистентность к иматинибу чаще всего возникает в результате мутаций, которые вызывают конформационные перестройки или меняют критически важные тирозиновые остатки в иматиниб-связывающей области онкобелка BCR/ABL [6]. Поиски путей преодоления резистентности к терапии иматинибом привели к созданию двух препаратов – ингибиторов тирозинкиназы II поколения – нилотиниба (Тасигна) и дазатиниба (Спрайсел). Высокая противоопухолевая эффективность этих препаратов доказана результатами клинических исследований.

Европейская комиссия выдала регистрационное свидетельство на препарат Спрайсел 100 мг, применяемый 1 раз в сутки, для терапии взрослых пациентов с впервые выявленным ХМЛ с положитель-



Таблица 1. Общая характеристика больных ХМЛ

№ п/п, ФИО	Возраст, год рождения	Пол	Фаза ХМЛ	Предлеченность Гидреа, интерфероном-α, мес.	Длительность терапии иматинибом до рецидива		Непереносимость иматиниба	
					цитогенетического, мес.	гематологического, мес.	гематологическая	негематологическая
1. Б.А.В.	1980	муж.	ФА	17		43	–	–
2. Б.М.С.	1950	муж.	ХФ	16		42	–	+
3. Т.Р.М.	1956	жен.	ФА	1		23	+	–
4. С.Г.Е.	1960	жен.	ХФ	0		3	–	+
5. М.О.В.	1963	жен.	ХФ	23		50	–	–
6. К.А.В.	1982	муж.	ХФ	3		25	–	+
7. А.В.А.	1947	жен.	ХФ	81		20	–	–
8. М.И.М.	1967	муж.	ХФ	96		66	–	+
9. К.А.А.	1966	муж.	ФА	8		27	–	+
10. В.М.С.	1966	жен.	ХФ	36		69	–	–
11. К.Е.В.	1957	муж.	ХФ	24		81	–	–
12. В.А.В.	1969	муж.	ХФ	50		16	–	–

ХФ – хроническая фаза ХМЛ, ФА – фаза акселерации ХМЛ.

ной филадельфийской хромосомой (Ph+) в хронической фазе. В основном исследовании DASISION дазатиниб продемонстрировал эффективность, превосходящую эффективность иматиниба, с более высокими показателями и более быстрым достижением молекулярного и цитогенетического ответа к 12 мес. терапии у пациентов с впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе. В группе дазатиниба 77% пациентов по сравнению с 66% пациентов в группе иматиниба достигли первичного конечного результата в виде подтвержденного полного цитогенетического ответа к 12 мес. терапии. Медиана времени достижения полного цитогенетического ответа составила 3,1 мес. у 199 пациентов, ответивших на терапию дазатинибом, и 5,6 мес. у 177 пациентов, ответивших на терапию иматинибом. Медиана времени достижения большого молекулярного ответа составила 6,3 мес. у 135 пациентов, ответивших на терапию дазатинибом, и 9,2 мес. у 88, ответивших на терапию иматинибом. В другом исследовании, в котором принимали участие 45 пациентов с ХМЛ в хронической фазе, на фоне терапии первой линии дазатинибом частота полного цитогенетического ответа к 6 мес. терапии составила 93% [7].

Во второй линии терапии ХМЛ в хронической фазе дазатиниб показан больным с неэффективностью или непереносимостью иматиниба. Профиль больного с непереносимостью иматиниба, которому может быть рекомендовано применение дазатиниба, можно описать следующим образом:

- негематологическая токсичность > 3 степени, не реагирующая на симптоматическое лечение или на коррекцию дозы до 300 мг/сут;
- гематологическая токсичность 4 степени, продолжающаяся более 7 дней;
- продолжительная негематологическая токсичность 2 степени с выраженной симптоматикой;
- длительное снижение дозы до значений < 300 мг/сут или отмена препарата из-за токсичности.

Рекомендованная доза дазатиниба – 100 мг/сут за один прием больным ХМЛ, находящимся в хронической фазе, и 140 мг/сут за один прием больным ХМЛ, находящимся в фазе акселерации и бластного криза [8].

Целью нашего исследования было изучение эффективности терапии дазатинибом больных ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба.

Изучена эффективность терапии дазатинибом двенадцати пациентов с ХМЛ в возрасте от 29 до 64 лет

(среднее значение (Me) = 47 лет), из них семь мужчин и пять женщин. Общая характеристика больных ХМЛ представлена в табл. 1. Девять пациентов находились в хронической фазе ХМЛ, трое – в фазе акселерации. Предлеченность Гидреа и/или интерфероном-α составила в среднем 29,6 мес. (от 0 до 96 мес.). Пациенты принимали иматиниб до возникновения гематологического рецидива от 3 до 81 мес. (Me = 38,8 мес.), цитогенетического ответа на лечение иматинибом не было достигнуто, либо он был минимальным. У одного пациента (8,3%) при приеме 600 мг иматиниба развилась гематологическая токсичность (анемия 2 ст., нейтропения 3 ст., тромбоцитопения 3 ст.), потребовавшая проведения антибактериальной или заместительной трансфузионной терапии. Перевод больного на дозу 400 мг/сут не позволил достичь цитогенетического ответа, кроме того, произошла утрата гематологического ответа. У пяти пациентов (42%) прием иматиниба сопровождался негематологической токсичностью, характеризующейся папулезной сыпью с зудом, артралгиями, увеличением уровня трансаминаз в 10 раз выше нормы, в связи с чем приходилось снижать дозу иматиниба или отменять его полностью,



Таблица 2. Эффективность терапии больных ХМЛ дазатинибом

№ п/п, ФИО	Доза дазатиниба, мг/сут	Длительность приема, мес.	Время наступления ответа			Побочные действия	Максимальный срок наблюдения, мес.
			ПГО	ЦГО	БМО		
1. Б.А.В.	140	34	1 мес.	6 мес. ПЦО	24 мес.	–	34
2. Б.М.С.	140	34	1 мес.	6 мес. ПЦО		–	34
3. Т.Р.М.	140	32	1 мес.	6 мес. МЦО		–	32
4. С.Г.Е.	100	22	1 мес.	6 мес. ЧЦО; 18 мес. ПЦО		–	22
5. М.О.В.	140	17	1 мес.	–		–	17
6. К.А.В.	140	17	1 мес.	12 мес. ПЦО	12 мес.	–	17
7. А.В.А.	140	72	3 мес.	–		–	72
8. М.И.М.	100 140	13	– 3 мес.	–		–	13
9. К.А.А.	140	30	3 мес.	6 мес. МЦО; 12 мес. ЧЦО; 24 мес. ПЦО		–	30
10. В.М.С.	100	51	1 мес.	12 мес. ПЦО		–	51
11. К.Е.В.	140	19	1 мес.	6 мес. МЦО		–	19
12. В.А.В.	140	12	3 мес.	–		–	12

ПГО – полный гематологический ответ; ЦГО – цитогенетический ответ; БМО – большой молекулярный ответ; ПЦО – полный цитогенетический ответ; МЦО – минимальный цитогенетический ответ; ЧЦО – частичный цитогенетический ответ.

что также приводило к потере гематологического ответа.

Эффективность лечения дазатинибом двенадцати больных ХМЛ с резистентностью к терапии иматинибом или непереносимостью иматиниба приведена в табл. 2.

Девять пациентов (75%) принимали дазатиниб в дозе 140 мг/сут за два приема, два пациента (17%) – в дозе 100 мг/сут за один прием, и у одного больного доза дазатиниба была эскалирована со 100 мг/сут до 140 мг/сут ввиду отсутствия гематологического ответа к 3-му месяцу терапии. Длительность приема дазатиниба составила в среднем 26 мес. (от 12 до 72 мес.). В результате проводимой терапии дазатинибом полный гематологический ответ (ПГО) получен у всех двенадцати пациентов. К 1-му месяцу лечения восемь пациентов (67%) достигли ПГО, а трем пациентам ПГО удалось получить лишь к 3-му мес. терапии. Медиана времени течения без гематологического рецидива составила 24 мес. (от 9 до 69 мес.), а безрецидивное течение на протяжении 12 мес. выявлено у всех 12 (100%) больных.

Цитогенетический ответ получен у восьми пациентов (67%), у одного пациента не удалось получить ци-

тогенетический ответ при сохранении ПГО, а трем из двенадцати больных (25%) цитогенетическое исследование не проводилось. Полный цитогенетический ответ (ПЦО) был получен у 6 (50%) больных, медиана времени достижения ПЦО составила 12 мес. (от 6 до 24 мес.). К 6 мес. наблюдения удалось получить минимальный цитогенетический ответ (МЦО) у двух (17%) больных.

Двум пациентам проведено исследование транскрипта гена BCR/ABL методом ПЦР и выявлено, что большой молекулярный ответ (БМО) достигнут у одного больного к 12 мес. терапии дазатинибом, а у второго пациента – к 24 мес. (соотношение BCR-ABL/ABL < 1%) при отрицательном цитогенетическом результате. Достижение БМО в дальнейшем можно рассматривать как перспективу прекращения лечения в связи с полным излечением больного.

Отмечена хорошая переносимость препарата. При приеме 100 мг/сут однократно и 140 мг/сут за 2 приема не выявлено никаких побочных действий препарата, связанных с накоплением жидкости в организме (поверхностные отеки, плевральные выпоты, перикардиты, асцит).

В клинических исследованиях I и II фазы было показано, что выпот в плевральную полость отмечается у 14% больных, получавших дазатиниб [8]. Однако недавние клинические исследования, проводимые в рамках фазы III, показали, что у больных ХМЛ в хронической фазе, получавших дазатиниб один раз в сутки в дозе 100 мг, частота обнаружения плеврального выпота меньше, чем при приеме дазатиниба 2 раза в сутки в той же дозе. У больных с симптомами выпотного плеврита (одышка, сухой кашель) следует провести рентгенологическое исследование грудной клетки. Эффективное лечение выпотного плеврита достигается путем временной отмены дазатиниба, назначения диуретиков или стероидов. Применение кислорода и торакоцентеза используется у больных с тяжелыми формами плеврального выпота. Средняя длительность периода прекращения приема дазатиниба в случае развития плеврального выпота составляет 27 дней (от 4 до 113) [9]. Таким образом, наши исследования показали, что дазатиниб, применяемый у больных ХМЛ с резистентностью или непереносимостью иматиниба, обладает хорошим противоопухолевым эффектом и невысокой токсичностью. ☺

Литература  
→ С. 69–70

Одобренный в настоящее время в качестве препарата первой линии для лечения хронического миелоидного лейкоза в хронической фазе

**СПРАЙСЕЛ®**: дает высокую частоту подтвержденного полного цитогенетического ответа в ранние сроки с легко управляемым профилем безопасности<sup>\*(1)</sup>

Обеспечивает  
более высокую  
эффективность  
по сравнению с иматинибом  
в дозе 400 мг 1 раз в сутки

1-я линия терапии  
для лечения ХМЛ в ХФ

\* По сравнению с иматинибом в дозе 400 мг 1 раз в сутки.

<sup>(1)</sup> Kantarjian H, et al. N Engl J Med. 2010;362(24):2260–2270.

<sup>(2)</sup> СПРАЙСЕЛ® Инструкция по медицинскому применению препарата, Росздравнадзор, февраль 2011.

Спрайсел® показан для лечения взрослых больных с:<sup>(2)</sup>

- впервые выявленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе;
- хроническим миелолейкозом в хронической фазе, фазе акселерации или фазе миелоидного или лимфоидного бластного криза при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб;
- острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

 Bristol-Myers Squibb

**SPRYCEL®**  
дазатиниб 20, 50, 70 мг  
таблетки



# Таргетная терапия рака молочной железы

Д.м.н. М.Б. СТЕНИНА, М.А. СКРЫПНИКОВА

*В статье описан положительный опыт использования современных таргетных препаратов при лечении РМЖ, как уже применяемых, так и находящихся на различных этапах изучения.*

*Перспективно оценивается роль антиангиогенной терапии РМЖ. Представлены новые препараты, первые клинические испытания которых дали обнадеживающие результаты.*

**П**репараты таргетной направленности сегодня входят в схемы лечения большого количества злокачественных новообразований, принципиально меняя возможности терапии и прогноз. Термин «таргетный» (англ. target – «мишень») предполагает действие препарата, повреждающее определенное звено канцерогенеза, хотя, строго говоря, этот принцип соблюдается далеко не всегда, а эффективность большинства таргетных препаратов, назначаемых по принципу адресной доставки, пока, увы, далека от 100%, что вызывает справедливую критику. Вместе с тем таргетные препараты, дополняя химио- и гормонотерапию, в ряде случаев позволяют существенно повысить эффективность лечения без серьезного усугубления токсичности.

Сегодня официально зарегистрированы три препарата, применяемых при лечении рака молочной железы (РМЖ) и относящихся к группе таргетных: два из них – трастузумаб и лапатиниб – воздействуют на представителей семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и назначаются больным с гиперэкспрессией HER-2/neu или ампли-

фикацией гена HER-2/neu. Третий препарат – бевацизумаб – обладает антиангиогенными свойствами и воздействует на лиганд рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).

Справедливости ради следует упомянуть и самый первый таргетный препарат, созданный задолго до появления термина «таргетная терапия», но обладающий наибольшей эффективностью среди всех известных таргетных препаратов, – это тамоксифен, блокатор эстрогеновых рецепторов (ER), назначаемый при гормонозависимых опухолях; эффективность его в монотерапии достигает 70–80%.

## Анти-HER-2 терапия

Этот вид терапии показан при HER-2-позитивном РМЖ, то есть в тех случаях, когда при иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) на поверхности опухолевой клетки выявляется повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста HER-2/neu (erbB2) или определяется амплификация соответствующего кодирующего гена при флуоресцентной/хромогенной гибридизации in situ (FISH/CISH). Согласно современной

молекулярной классификации, это могут быть HER-2/neu(+) и люминальный В типы РМЖ. Еще раз подчеркнем, что определение статуса HER-2/neu (с помощью ИГХ или FISH/CISH) является сегодня стандартной процедурой (по аналогии с ER и PgR), которая должна обязательно выполняться в рамках первичной диагностики. Сегодня при РМЖ разрешено клиническое применение двух анти-HER-2 препаратов – трастузумаба и лапатиниба.

Трастузумаб представляет собой моноклональное антитело к экстрацеллюлярному домену HER-2/neu и в монорежиме обладает умеренной эффективностью при метастатическом РМЖ (частота объективных эффектов в первой линии терапии не превышает 30–40%). Добавление трастузумаба существенно увеличивает противоопухолевую эффективность химиотерапии антрациклинами, таксанами, винорельбином, капецитабином, препаратами платины и гемцитабином. Назначение этих препаратов совместно с трастузумабом в первой и последующих линиях химиотерапии (вплоть до пятой) позволяет достичь частоты объективных эффектов от 24 до 81%. Увеличение противоопухолевого эффекта при комбинации трастузумаба и химиопрепаратов сопровождается незначительным усилением токсичности. Исключение составляет кардиотоксичность, присущая трастузумабу и усиливающаяся при его совместном применении с другими кардиотоксичными препаратами,



в первую очередь антрациклинами. В связи с этим до начала и в процессе лечения трастузумабом требуется оценка сократительной способности миокарда, особенно если имеется сопутствующая сердечно-сосудистая патология или терапия антрациклинами в анамнезе [1]. Есть сообщения об эффективности и относительной безопасности совместного применения трастузумаба с липосомальным доксорубицином, который представляет собой наночастицы доксорубицина, заключенные в полиэтиленгликолевую липосому; препарат обладает сходной с традиционным доксорубицином эффективностью и практически лишен кардиотоксических свойств [2].

Представляют интерес результаты ретроспективного анализа, проведенного S.S. Dawood и соавт., 2091 пациентки с метастатическим РМЖ, получавшей лечение в период с 1991 по 2007 г. Все больные были разделены на три группы:

- 1) HER-2/neu(-) вариант (1782 пациентки; 85,3%);
- 2) HER-2/neu(+) вариант без терапии трастузумабом в первой линии (118 больных; 5,6%);
- 3) HER-2/neu(+) вариант с терапией трастузумабом в первой линии (191 больная; 9,1%).

При медиане времени наблюдения за больными 16,9 мес. 1-летняя выживаемость в HER-2/neu(-) группе составила 75,1%, в HER-2/neu(+) группе с терапией трастузумабом – 86,6% и в HER-2/neu(+) группе без терапии трастузумабом – 70,2%. Иными словами, терапия трастузумабом обеспечила снижение риска смерти среди больных HER-2/neu(+) РМЖ на 44% ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с больными HER-2/neu(-) РМЖ, то есть добавление трастузумаба в схему лечения позволило изменить естественное течение HER-2/neu(+) РМЖ [3].

Трастузумаб существенно улучшает также результаты адъювантной терапии HER-2/neu(+) РМЖ, особенно при одновременном использовании с таксансо-

держающими режимами. В 2006 г. трастузумаб был одобрен FDA к применению в адъювантном режиме и является составной частью адъювантных режимов терапии. В настоящее время ведутся исследования по определению оптимальной продолжительности адъювантного лечения трастузумабом [4].

Добавление трастузумаба к режимам предоперационной химиотерапии позволяет значительно увеличить частоту полных морфологических регрессий и, как следствие, улучшить отдаленные результаты лечения. Эффективность трастузумаба в комбинации со стандартной химиотерапией изучалась в многоцентровом рандомизированном исследовании NOAN с участием в общей сложности 228 больных местнораспространенным HER-2(+) РМЖ. 115 пациенток получали комбинацию индукционной химиотерапии: 3 курса доксорубицина и паклитаксела ( $60/150 \text{ мг/м}^2$  каждые 3 нед.) → 4 курса паклитаксела ( $175 \text{ мг/м}^2$  каждые 3 нед.) → 3 курса циклофосфида, метотрексата, фторурацила ( $600/40/600 \text{ мг/м}^2$  каждые 4 нед.) и трастузумаба ( $8 \text{ мг/кг} \rightarrow 6 \text{ мг/кг}$  1 раз в 3 нед. в течение 1 года), а 113 пациенток – только химиотерапию. Добавление трастузумаба к химиотерапии позволило значительно улучшить 3-летнюю бессобытийную выживаемость (71% и 56% соответственно при комбинированной терапии и химиотерапии; HR = 0,59;  $p = 0,013$ ) и увеличить вдвое число полных морфологических регрессий в молочной железе и подмышечных лимфоузлах (19% и 38% в группе химиотерапии и комбинированной терапии соответственно;  $p = 0,001$ ). Подгрупповой анализ показал аналогичные различия и среди больных инфильтративно-отечным РМЖ [5].

Лапатиниб – ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста 1 (HER-1) и 2 (HER-2/neu). Лапатиниб в монотерапии обладает умеренной эффективностью (частота

Очень интересным представляется опыт использования двух анти-HER-2 препаратов – трастузумаба и лапатиниба, которые при совместном применении могут полностью блокировать erbB2 сигнальный путь и обеспечить максимальный противоопухолевый эффект в сравнении с монотерапией каждым из препаратов.

объективных эффектов в первой линии лечения составила 38%) и минимальной токсичностью [6]. У больных метастатическим HER-2/neu(+) РМЖ, получавших ранее антрациклины, таксаны и трастузумаб, назначение лапатиниба совместно с капецитабином позволило статистически значительно увеличить время до прогрессирования с 19 до 27 недель ( $p = 0,001$ ) по сравнению с монотерапией капецитабином [7]. На основании полученных данных лапатиниб был зарегистрирован для лечения этой категории больных. Добавление анти-HER-2 препаратов к эндокринной терапии (летрозол и анастрозол) при гормонозависимых опухолях также повышает эффективность последней, хотя в целом результаты не столь выражены, как при химиотерапии [8, 9].

Очень интересным представляется опыт использования двух анти-HER-2 препаратов – трастузумаба и лапатиниба, которые при совместном применении могут полностью блокировать erbB2 сигнальный путь и обеспечить максимальный противоопухолевый эффект в сравнении с монотерапией каждым из препаратов. В исследовании K.L. Blackwell и соавт. показано, что комбинация трастузумаба и лапатиниба позволила увеличить 6-месячную выживаемость без прогрессирования в сравнении с монотерапией трастузумабом [10]. Несмотря на скромные результаты такого варианта лечения, подобный подход создает



предпосылки для полного отказа от крайне неспецифичной и высокотоксичной химиотерапии и требуют дальнейшего изучения, возможно, с использованием других таргетных препаратов. Целесообразность совместного назначения двух анти-HER-2 препаратов подтверждается и первыми результатами исследования NeoALTTO: комбинация трастузумаба и лапатиниба в сочетании с паклитакселом обеспечила достижение значительно большего числа полных морфологических регрессий (46,9%) по сравнению с режимами, в которых паклитаксел применяли в сочетании только с одним из этих препаратов (20,0% и 27,6%) [11]. В стадии изучения находятся и другие препараты, мишенью для которых являются рецепторы семейства EGFR. Пертузумаб – моноклональное антитело, нарушающее димеризацию HER-2 и препятствующее таким образом передаче сигналов, опосредованных HER-2-рецепторами (особенно HER-2/HER-3). В ряде пилотных исследований II фазы было показано, что пертузумаб эффективен при резистентности к терапии трастузумабом [12], однако наилучшими оказались результаты комбинированного использования этих двух моноклональных антител [13]. Из 66 включенных в исследование больных контроль над болезнью (ПР + ЧР + СТ  $\geq$  6 мес.) достигнут в 50% случаев, причем длительная стабилизация наблюдалась у 17 больных. Медиана времени до прогрессирования составила

5,5 мес. Комбинация обладала хорошей переносимостью, серьезной кардиотоксичности отмечено не было. В настоящее время закончен набор в рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности комбинации пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела в первой линии терапии диссеминированного HER-2(+) РМЖ (исследование CLEOPATRA).

Крайне интересным представляется препарат T-DM1, сочетающий в себе анти-HER-2 компонент трастузумаб (Т) и ингибитор полимеризации микротрубочек (производное мейтензина (DM1)). Предполагается, что это позволит осуществлять адресную доставку токсина и таким образом снизить системную токсичность, свойственную традиционным цитостатикам. В группе больных, получавших ранее многократные курсы лечения с включением трастузумаба и лапатиниба, применение T-DM1 позволило добиться объективного ответа у 33% пациентов, а контроля над болезнью – у 48%, медиана времени до прогрессирования составила 6,9 мес. [14]. В настоящее время инициировано исследование III фазы, сравнивающее эффективность T-DM1 и комбинации «лапатиниб + капецитабин» при прогрессировании на фоне трастузумаб-содержащей терапии (исследование EMILIA), а также исследование II фазы по изучению эффективности и переносимости комбинации T-DM1 в сочетании с пертузумабом. Планируется изучение T-DM1 в неoadъювантном и адъювантном режимах терапии HER-2(+) РМЖ. Поскольку в механизмы опухолевой прогрессии РМЖ вовлечены не только HER-1 и HER-2, в настоящее время ведется изучение эффективности необратимого пан-HER-тирозинкиназного ингибитора – нератиниба. В отличие от ряда других мультитаргетных тирозинкиназных ингибиторов, нератиниб продемонстрировал эффективность в монотерапии как у больных, ранее не получавших трастузумаб, так и у па-

циентов с прогрессированием опухоли на фоне терапии трастузумабом [15].

### Антиангиогенная терапия

Ангиогенез, т.е. формирование сосудов, рассматривается сегодня как одно из ключевых звеньев формирования опухоли. Ангиогенез – сложный многоступенчатый процесс, который происходит не только в опухолевой, но и в нормальных тканях, в частности при беременности и заживлении ран. Ключевым звеном в этом процессе является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), представляющий собой лиганд рецептора VEGF, который регулирует рост новых кровеносных сосудов. Опухолевые клетки также обладают способностью секретировать VEGF и таким образом стимулировать рост патологических кровеносных сосудов в опухоли. VEGF экспрессируется в большинстве типов опухолей, в том числе и при РМЖ, и рассматривается сегодня как потенциальная мишень противоопухолевой терапии.

Бевацизумаб – пока единственный зарегистрированный при РМЖ препарат антиангиогенной направленности – представляет собой рекомбинантные гиперхимерные моноклональные IgG1 антитела, которые селективно связываются с лигандом и ингибируют биологическую активность VEGF. В исследовании E2100, результаты которого послужили основанием для регистрации препарата при диссеминированном РМЖ, была показана способность бевацизумаба в комбинации с паклитакселом существенно увеличивать частоту объективных эффектов (21,2% в группе лечения паклитакселом и 36,9% в группе лечения бевацизумабом в комбинации с паклитакселом;  $p < 0,001$ ) и медиану времени до прогрессирования (5,9 мес. и 11,8 мес. при применении паклитаксела и комбинации «бевацизумаб + паклитаксел» соответственно; HR = 0,60;  $p < 0,001$ ) [16]. Однако ни в этом исследовании, ни в двух последующих (AVADO

Бевацизумаб – пока единственный зарегистрированный при РМЖ препарат антиангиогенной направленности – представляет собой рекомбинантные гиперхимерные моноклональные IgG1 антитела, которые селективно связываются с лигандом и ингибируют биологическую активность VEGF.



и RIBBON-1) препарат не влиял на общую выживаемость. Поэтому в последнее время к применению бевацизумаба при РМЖ стали относиться более сдержанно, хотя препарат продолжает изучаться в адъювантной терапии. Более актуальным на сегодняшний день является вопрос о поиске маркеров, которые позволили бы выделить популяцию больных РМЖ, наиболее чувствительных к данному препарату.

Между тем антиангиогенные подходы по-прежнему представляют интерес при лечении некоторых молекулярных подтипов РМЖ, в частности так называемого тройного негативного. При подгрупповом анализе результатов исследования E2100 оказалось, что снижение риска прогрессирования при добавлении бевацизумаба было наиболее выраженным в подгруппах с ER(+)/PgR(+) и ER(-)/PgR(-). Учитывая, что около 90% больных, включенных в исследование, не имели гиперэкспрессии HER-2/neu, группу больных с ER(-)/PgR(-) можно рассматривать как группу с тройным негативным фенотипом [17]. В исследовании R. Greil и соавт. бевацизумаб назначался в неоадъювантном режиме в комбинации с доцетакселом и капецитабином у больных местнораспространенным HER-2-негативным РМЖ. Частота полной морфологической регрессии составила 22% во всей группе и 67% – у больных тройным негативным раком [18].

Роль бевацизумаба положительно оценивается и при HER-2(+) РМЖ (исследования AVEREL, HAX) в комбинации с трастузумабом, а также при гормонозависимом РМЖ: в пилотном исследовании A. Fogero-Torres и соавт. комбинация бевацизумаба с летрозолом позволила достичь объективного эффекта у 74% больных операбельным ER(+) РМЖ [19].

Среди других препаратов таргетной направленности, находящихся пока на стадии клинической оценки, в настоящее время большой интерес вызывает группа PARP-ингибиторов, которая

в большей степени изучается сейчас при тройном негативном подтипе РМЖ. Биологическое сходство тройного негативного (а точнее, базальноподобного) и BRCA1-ассоциированного РМЖ дает основание для использования аналогичных лечебных подходов, направленных, в частности, на поломки пути BRCA1. Например, известно, что при дефектах репарации ДНК, характерных для BRCA1-ассоциированного рака, более эффективны цитостатики, нарушающие синтез ДНК путем образования межнитевых сшивок, например производные платины. Новым классом препаратов, которые активны при дефектах репарации ДНК, связанных с мутацией BRCA1, являются ингибиторы PARP (поли(ADP-рибоза)полимеразы). PARP активирует восстановление разрывов цепи ДНК, предотвращая ее повреждение в опухолевых клетках, и является возможной терапевтической мишенью при BRCA1-ассоциированном РМЖ. Ингибирование PARP предотвращает активацию ферментов репарации ДНК и приводит к нарушению восстановления разрывов цепи ДНК. В результате накопления таких разрывов происходит арест репликации и формируются разрывы двухцепочечной ДНК, что в итоге ведет к генетической нестабильности и гибели опухолевой клетки. С учетом сходства на молекулярном уровне BRCA-ассоциированного и базальноподобного рака можно предполагать, что последний подтип обладает чувствительностью к ингибиторам PARP, о чем свидетельствуют доклинические исследования. Обнадешивают результаты первых клинических исследований ингибиторов PARP. Так, в исследовании II фазы изучалась эффективность комбинации гемцитабина и карбоплатина в сочетании с ингибитором PARP инипарибом и без него у 123 больных метастатическим тройным негативным РМЖ. Добавление инипариба к комбинации цитостатиков увеличило

Среди препаратов таргетной направленности, находящихся пока на стадии клинической оценки, большой интерес вызывает группа PARP-ингибиторов, которая в большей степени изучается сейчас при тройном негативном подтипе РМЖ. Биологическое сходство тройного негативного (а точнее, базальноподобного) и BRCA1-ассоциированного РМЖ дает основание для использования аналогичных лечебных подходов, направленных, в частности, на поломки пути BRCA1.

частоту объективных эффектов с 32 до 52% ( $p = 0,02$ ), медиану времени до прогрессирования – с 3,6 до 5,9 мес. ( $HR = 0,59$ ;  $p = 0,01$ ) и медиану продолжительности жизни – с 7,7 до 12,3 мес. ( $HR = 0,57$ ;  $p = 0,01$ ). Существенных различий в частоте и спектре токсичности не выявлено, основными видами побочных эффектов 3–4-й степени в обеих группах были нейтропения, тромбоцитопения, анемия, слабость/астения, повышение уровня аланинтрансаминазы [20, 21].

### Заключение

На сегодняшний день метастатический рак молочной железы по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. На протяжении почти 30 лет в области лечения диссеминированного РМЖ наблюдалась стагнация. Складывается впечатление, что к настоящему времени цитотоксическая терапия РМЖ достигла предела своей эффективности, и дополнительный прогресс в лечении может быть связан только с применением целевых (таргетных) агентов. Результаты клинических исследований различных таргетных препаратов позволяют надеяться на появление новых высокоэффективных и хорошо переносимых методов лечения РМЖ. 🌟

Литература  
→ С. 70



<sup>1</sup> Городская клиническая онкологическая больница № 62, г. Москва

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

# Значимость иммунобиологических препаратов в профилактике инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных

Д.м.н., проф. С.Д. МИТРОХИН<sup>1</sup>, д.м.н., проф. Ю.И. СТЕРНИН<sup>2</sup>

*Применение только одних антибактериальных препаратов не является оптимальным средством профилактики инфекции области хирургического вмешательства у пациентов с хирургической патологией. Микробно/иммунобиологическая терапия (МИБ-терапия) – новая эффективная концепция комплексной профилактики инфекции области хирургического вмешательства у онкологических больных хирургического профиля.*

## Введение

До середины XIX века развитие у хирургических пациентов «раздражающей лихорадки», сопровождающейся гнойным отделяемым из разреза, прогрессирующим сепсисом и нередко приводящей к смерти больного, считалось обычным явлением. Лишь к концу 60-х гг. XIX века, после внедрения в практику принципов антисептики Джозефом Листером, частота послеоперационных инфекций существенно снизилась. Работы Листера радикально изменили возможности хирургии.

В настоящее время за рубежом для обозначения инфекционных осложнений в зоне оперативного вмешательства используют термин «инфекции области хирургического вмешательства» – ИОХВ (surgical site infections – SSI). Он был введен в практику Национальной системы наблюдения за нозокомиальными инфекциями Центров по контролю и профилактике заболеваний США (NNIS CDC) в 1992 г. [1], также были разработаны классификация ИОХВ и определяющие критерии [2].

Под ИОХВ понимают инфекцию области хирургического разреза, органа или полости, возникающую в течение первых 30 дней послеоперационного периода (при наличии имплантата – до года). В зависимости от глубины поражения и вовлечения анатомических структур выделяют:

- поверхностные ИОХВ разреза (кожа, подкожная клетчатка);
- глубокие ИОХВ разреза (фасция, мышцы);
- ИОХВ органа/полости.

Несмотря на совершенствование мер инфекционного контроля, проблема ИОХВ продолжает оставаться актуальной вплоть до настоящего времени.

Развитие инфекции значительно замедляет заживление хирургической раны в послеоперационном периоде, ухудшает состояние пациентов и прогноз, а также приводит к увеличению сроков госпитализации в среднем на 7–10 суток [3, 4] и затрат на лечение на 10–20% [5].

У пациентов с ИОХВ на 60% повышается вероятность пребывания в блоке интенсивной терапии (БИТ), а при развитии инфекции

после выписки из стационара в 5 раз увеличивается вероятность повторной госпитализации [2, 3]. ИОХВ повышают относительный риск развития летального исхода у хирургических пациентов в среднем в 2,2 раза [6]. Доля данной патологии в структуре послеоперационной летальности достигает 75–77% [5, 2]. Нельзя не отметить, что, хотя на долю ИОХВ органа/полости приходится только треть от всех ИОХВ, они являются причиной летальных исходов в 93% случаев, а также существенно увеличивают стоимость курса терапии [7].

В настоящее время самым распространенным методом профилактики ИОХВ является периоперационная антибиотико-профилактика (ПАП) [8, 4]. Она базируется на следующих принципах.

- Микробная контаминация операционной раны является практически неизбежной, даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики. К концу операции в 80–90% случаях раны обсеменены различной микрофлорой, чаще всего стафилококками.
- При проведении ПАП не следует стремиться к полной эрадикации бактерий. Значительное уменьшение их числа уже облегчает работу иммунной системы и предотвращает развитие гнойной инфекции.
- Эффективная концентрация антибактериального препарата (АБП) в операционной ране



должна быть достигнута к началу операции и сохраняться до ее окончания.

- Внутривенное введение АБП с профилактической целью, как правило, осуществляется за 30–40 мин до начала операции.
- Продолжение введения АБП более чем через 24 ч после операции не приводит к повышению эффективности ПАП.

Разработаны и достаточно широко используются различные схемы ПАП в зависимости от вида оперативного вмешательства и предполагаемого возбудителя [5, 9, 10].

Ориентируясь на приведенные в различных руководствах и справочниках режимы, следует также учитывать локальные данные о возбудителях раневых инфекций и их чувствительности к АБП, чтобы своевременно вносить изменения в протоколы ПАП.

Однако, как показало время, применение только одних антибактериальных препаратов не является оптимальным средством профилактики ИОХВ у больных хирургической патологией. По данным NNIS CDC, ИОХВ продолжают оставаться вторыми по частоте (20%) и третьими по затратам среди всех нозокомиальных инфекций и составляют 38–40% случаев инфекции у хирургических пациентов [2]. Частота возникновения ИОХВ варьируется, по данным зарубежных авторов, от 5 до 25%, в зависимости от вида оперативного вмешательства и состояния пациента [6, 11], причем около 2/3 из них локализуются в области разреза и лишь 1/3 затрагивает орган или полость в области хирургического доступа [1].

Если рассматривать проблему ИОХВ в отношении онкологического стационара, то здесь ситуация еще более критическая, и связано это как с состоянием онкологических больных, так и с методами лечения опухолей. В 1980-х гг. бактериальная инфекция являлась непосредственной причиной смерти 87% больных лимфомами и 93% больных солидными опухолями [12]. Можно выделить несколько факторов,

предрасполагающих к более частому развитию инфекционных процессов у онкологических больных, и хотя большинство из них связано с влиянием злокачественной опухоли на организм, отчасти они обусловлены проводимым лечением. Так, хирургическое лечение, химиотерапия и облучение влияют на состояние естественных анатомических барьеров, обеспечивающих устойчивость организма к инвазии инфекционных агентов из внешней среды или изменению патогенности представителей микрофлоры, постоянно обитающих на коже и слизистых оболочках. Следует добавить, что химиотерапия и облучение угнетают воспалительную и иммунную реакции организма больного [13].

Таким образом, необходима оптимизация профилактики ИОХВ у онкологических больных хирургического профиля, что является в настоящее время злободневной и актуальной задачей [14].

Сегодня антибактериальные препараты являются одними из самых востребованных средств современной медицины. Однако развитие этой области фармакологии не соответствует быстрым изменениям микробного мира. Появляются так называемые новые и вновь возникающие инфекции, возвращаются болезни, казалось, давно побежденные, распространяются устойчивые к антибиотикам штаммы возбудителей, все чаще встречаются тяжелые, комбинированные, атипичные формы заболеваний и т.д.

Современная стратегия и тактика терапии инфекционных болезней в большинстве случаев предусматривает комплексное лечение больных с использованием разнообразных этиотропных средств (АБП), иммуноориентированных и иных видов патогенетической терапии и симптоматического лечения, таких как, например, системная энзимотерапия (СЭТ) – метод лечения, основанный на применении комбинаций протеолитических ферментов растительного и животного происхождения, воздействующих на

У пациентов с инфекциями области хирургического вмешательства (ИОХВ) на 60% повышается вероятность пребывания в блоке интенсивной терапии (БИТ), а при развитии инфекции после выписки из стационара в 5 раз увеличивается вероятность повторной госпитализации. ИОХВ повышают относительный риск развития летального исхода у хирургических пациентов в среднем в 2,2 раза.

организм в целом и, прежде всего, на ключевые физиологические и патофизиологические процессы [15, 16, 17].

Чрезвычайно важным компонентом СЭТ в комплексной терапии инфекционных болезней является воздействие полиферментных препаратов как иммуноактивных средств, что позволяет комбинированно использовать их в схемах иммуноориентированной терапии [17].

В отсутствие заболеваний или антибиотикотерапии кишечная флора человека находится в стабильном состоянии, что предотвращает образование и чрезмерный рост колоний патогенных кишечных микроорганизмов. Обычно слизистая оболочка кишечника является эффективным барьером на пути бактерий и продуктов их жизнедеятельности.

В условиях патологии микроорганизмы могут воздействовать на слизистую оболочку кишечника с помощью токсинов и вызывать образование язв или проникать через слизистую оболочку в другие органы и ткани. Этот феномен получил название транслокации. К транслокации способны как аэробные, так и анаэробные организмы: кишечные палочки и другие энтеробактерии, бактероиды, клостридии, которые часто выделяются из крови и мезентериальных узлов [18].

Невсасывающиеся и системные антибиотики могут предупре-



ждать транслокацию бактерий. Этот феномен лежит в основе метода селективной деконтаминации кишечника (СДК), который с успехом начали применять еще в 70-е гг. прошлого века. Суть метода заключается в элиминации грамотрицательных микроорганизмов и дрожжевых грибов из пищеварительного тракта путем использования антибиотиков с низкой системной биодоступностью при приеме внутрь, что позволяет снизить колонизацию тканей этими микроорганизмами и развитие инфекции.

антибиотиков в микробные сообщества (биопленки), повышая эффективность антибиотикотерапии. Протеазы препаратов обладают важным свойством прерывать передачу факторов резистентности (через плазмиды) к антибиотикам между бактериями в микробных колониях, снижая при этом риск развития устойчивости к антибиотикам [10, 20].

Протеолитические энзимы препаратов СЭТ способствуют увеличению концентрации антибиотиков в очаге воспаления, что повышает эффективность антибактериальной терапии [21].

Энзимы снижают нежелательные побочные эффекты антибиотикотерапии (дисбиоз, синдром раздраженного кишечника). Протеазы улучшают расщепление субстратов, нормализуют баланс между аутохтонной и условно-патогенной микрофлорой, способствуют восстановлению эндоэкологии кишечника.

Препараты СЭТ активизируют естественные механизмы неспецифической защиты, увеличивают выработку интерферонов, иммуноглобулина А, лизоцима, таким образом реализуя противовирусное и антимикробное действие.

В настоящее время для борьбы с активацией эндогенной инфекции рекомендуется также применение препаратов, действующим началом которых являются пробиотические микроорганизмы – представители естественной микрофлоры, в частности бифидобактерии и лактобациллы [22, 23]. Терапия микроорганизмами-симбионтами направлена на регуляцию комплексных иммунологических механизмов, интерактивную модуляцию микрофлоры организма и управление метаболическими процессами. За рубежом такой подход получил название «микробиологической терапии» и в настоящее время достаточно широко применяется, например, в Германии [24].

Разработанная нами концепция профилактики ИОХВ у онкологических больных хирургического профиля получила название «микробно/иммунобиологическая терапия» – МИБ-терапия.

Разрабатывая МИБ-терапию, мы исходили из трех основных направлений в медицинской микробиологии, рассматривающей воздействие на микроорганизмы и заболевания, вызываемые микроорганизмами [24]:

- 1) направление иммунотерапии в самом широком смысле этого слова, цель которой – тренировка иммунной системы;
- 2) направление микрофлоры – контроль состава и воздействие на микрофлору организма;
- 3) направление химиотерапии – применение АМП.

Таким образом, предлагаемая нами концепция профилактики ИОХВ у онкологических больных хирургического профиля включает:

- 1) иммунорегуляцию;
- 2) модуляцию микрофлоры;
- 3) управление метаболическими процессами.

Включенные в алгоритмы МИБ-терапии препараты, представленные ниже, обеспечивают фармакологические эффекты, полностью соответствующие предлагаемой нами концепции.

**Флогэнзим** – комбинированный препарат. Представляет собой комбинацию высокоактивных ферментов растительного и животного происхождения. Оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное, фибринолитическое, противоотечное, антиагрегантное и вторичное анальгезирующее действие. Оказывает положительное влияние на ход воспалительного процесса, ограничивает патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, положительно влияет на показатели иммунологической реактивности организма. Стимулирует и регулирует функциональную активность моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток, стимулирует противоопухолевый иммунитет, цитотоксические Т-лимфоциты, фагоцитарную активность клеток. Под воздействием препарата снижается количество циркулирующих иммунных комплексов и обеспечивается выведение мембранных депозитов

Предлагаемая нами концепция микробно/иммунобиологической (МИБ) терапии у онкологических больных хирургического профиля включает: иммунорегуляцию, модуляцию микрофлоры, управление метаболическими процессами. Ожидаемым результатом от применения препаратов, входящих в МИБ-терапию, должно было стать достоверное снижение числа случаев ИОХВ у пациентов онкологической клиники в послеоперационном периоде.

Такой подход давал хорошие результаты – количество условно-патогенных бактерий в кишечнике и других биотопах человеческого организма снижалось, но при условии содержания больных в стерильных и полустерильных условиях. Однако создание таких условий оказалось настолько дорогим и малодоступным, что данный метод мог использоваться только в исключительных случаях [19].

Протеолитические энзимы препаратов СЭТ прерывают коммуникации и межклеточное взаимодействие между бактериями, останавливают рост микробных колоний (in vitro). Энзимы способствуют возникновению дефектов мембраны и матрикса биопленок, что улучшает проникновение



иммунных комплексов из тканей. Препарат способствует уменьшению инфильтрации интерстиция плазматическими клетками. Повышает элиминацию белкового детрита и депозитов фибрина в зоне воспаления, ускоряет лизис токсических продуктов обмена веществ и отмирающих тканей; улучшает рассасывание гематом и отеков; нормализует проницаемость стенок сосудов. Снижает концентрацию тромбосана и агрегацию тромбоцитов. Регулирует адгезию клеток крови, повышает способность эритроцитов изменять свою форму, регулируя их пластичность; нормализует число нормальных дискоцитов (эритроциты) и уменьшает общее число активированных форм тромбоцитов, нормализует вязкость крови, снижает общее число микроагрегантов, таким образом улучшая микроциркуляцию и реологические свойства крови, а также снабжение тканей кислородом и питательными веществами. Регулирует механизмы неспецифической защиты (выработка интерферонов), тем самым проявляя противовирусное и противомикробное действие, повышает эффективность антибактериальной терапии.

**Пектовит** – наряду с бактерицидными свойствами в отношении большинства патогенной флоры (кроме стафилококков и дрожжеподобных грибов) Пектовит обладает способностью сохранять нормальную микрофлору. Бактерицидные свойства обусловлены изменением рН среды кишечника в кислую сторону, наиболее выражен этот эффект в отношении протей и синегнойной палочки. Обладает бифидогенным действием, стимулирует рост бифидобактерий за счет образования в просвете кишечника островков для роста микрофлоры. Пектовит защищает слизистую ЖКТ (за счет образования гелей), улучшает адаптацию толстой кишки и усиливает пролиферацию клеток эпителия, то есть усиливает репаративные процессы. Снижает интоксикацию за счет способности образовывать необратимые и

нерастворимые комплексы, в том числе с патогенными микроорганизмами (не разрушая последние), полностью выводятся из организма. Улучшает показатели клеточного и гуморального иммунитета, увеличивая фагоцитарную активность нейтрофилов и активизируя Т-лимфоциты. Является антиоксидантным средством, как за счет собственных свойств, так и за счет включенных в состав пектиновых препаратов фруктозы, лимонной или аскорбиновой кислоты.

**Энтерол** – препарат биологического происхождения с противомикробным и противодиарейным действием. Лечебные дрожжи оказывают противомикробное действие, обусловленное антагонистическим эффектом в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida albicans*, *Candida pseudotropicalis* (in vitro также в отношении *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica*). Ингибирует рост этих микроорганизмов, а также *Entamoeba histolytica*, *Lambliа*. Повышает местную иммунную защиту вследствие повышения продукции IgA и других иммуноглобулинов. Оказывает антиоксидантное действие, особенно в отношении токсинов *Clostridium difficile*, вызывающих псевдомембранозный колит, а также энтеротоксинов. Механизм антиоксидантного действия связан с выработкой нейтрализующего фактора, который действует на интестинальные клетки через рецептор, соединенный с G-протеином; а также с адгезией к энтероцитам и снижением активности аденилатциклазы энтеротоксинами и, вследствие этого, снижением секреции воды и солей. Повышает активность дисахаридаз тонкой кишки (лактазы, сахаразы, мальтазы). Оказывает трофическое действие на слизистую оболочку тонкой кишки за счет полиаминов спермина и спермидина.

**Нормоспектрум** – пробиотический препарат с новым обогащенным составом и усиленной формулой. Сочетает в себе полезные свойства бифидобактерий и лактобацилл, витаминов, минералов и пищевых волокон. Включенные в состав препарата микроорганизмы активизируют иммунную систему, регулируя функции гуморального и клеточного иммунитета (стимулируют выработку иммуноглобулинов, интерферона, цитокинов, интерлейкинов, фактора некроза опухоли, усиливают активность макрофагов, моноцитов, гранулоцитов); участвуют в пищеварении – метаболизируют различные субстраты растительного, животного и микробного происхождения. Ферментируют углеводы, в частности лактозу (молочный сахар), белки,

Применение МИБ-терапии, включающей препарат Флогэнзим, позволило добиться существенного снижения частоты развития ИОХВ в послеоперационном периоде у больных с колоректальным раком и раком мочевого пузыря.

расщепляют мочевины; синтезируют летучие жирные кислоты, витамины, аминокислоты, гормоны; нормализуют обмен веществ – регулируют водно-солевой и газовый обмен, процессы кишечного всасывания, способствуют усвоению ионов кальция, железа, витамина D, участвуют в рециркуляции желчных кислот, влияют на метаболизм билирубина и холестерина; обеспечивают детоксикацию организма – выводят токсины, радионуклиды, ксенобиотики, инактивируют гистамин, проканцерогенные и мутагенные вещества.

**Нифуроксазид** – противомикробное средство широкого спектра действия, производное нитрофурана. Блокирует активность дегидрогеназ и угнетает дыхатель-



ные цепи, цикл трикарбоновых кислот и ряд других биохимических процессов в микробной клетке. Разрушает мембрану микробной клетки, снижает продукцию токсинов микроорганизмами. Активирует иммунитет: повышает фагоцитоз и титр комплемента. Эффективен в отношении грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*) и грамотрицательных (*Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Proteus* spp.) микроорганизмов. Не нарушает равновесие кишечной микрофлоры. При инфицировании энтеротропными вирусами препятствует развитию бактериальной суперинфекции.

**Ирмалакс** – биологический сорбент, представляющий собой переработанную шелуху семян подорожника *Plantago ovata* – источник водорастворимой клетчатки. Фармакологическое действие Ирмалакса обусловлено высоким содержанием полисахаридов клетчатки, которые обладают выраженной гидрофильностью, формируют гель. Проходя по желудочно-кишечному тракту, гелевая масса действует как молекулярная «губка», нормализует и гомогенизирует внутреннюю среду кишечника, сорбирует токсины и газы, активно снижает боли и вздутие живота.

Как уже говорилось, указанные выше препараты входили в схему подготовки онкологического больного на дооперационном этапе и назначались в послеоперационном периоде в строгом соответствии с разработанным нами алгоритмом МИБ-терапии.

Ожидаемым результатом от применения препаратов, входящих в МИБ-терапию, должно было стать достоверное снижение числа случаев ИОХВ у пациентов онкологической клиники в послеоперационном периоде.

## Материалы и методы исследования

Для оценки эффективности разработанной нами МИБ-терапии как комплексной программы профилактики ИОХВ у онкологических больных в послеоперационном периоде мы сформировали две группы больных со следующими нозологическими формами онкологической патологии: 1-я группа – больные с колоректальным раком (150 человек); 2-я группа – больные с раком мочевого пузыря (150 человек).

Выбор этих нозологических форм онкологической патологии был определен полученными нами ранее результатами изучения эффективности проводимой этим больным ПАП различными антибактериальными препаратами, а также эффективности от сочетания ПАП с СДК [14, 25].

Группы формировались из больных, госпитализированных в профильные хирургические отделения Московской городской онкологической больницы № 62 в период с 2005 по 2009 г. Средний возраст больных составил  $57,5 \pm 14,5$  года, причем в первой группе женщин и мужчин было поровну, а во второй преобладали мужчины (55%). Каждая группа была дополнительно разделена (в зависимости от условий исследования) на три подгруппы. Пациенты всех групп и подгрупп

были сопоставимы по возрасту, нозологической форме и тяжести течения заболевания. Помимо этого обязательным критерием включения пациента в исследование являлось отсутствие у него на предоперационном этапе общих и местных симптомов инфекционного процесса:

1) общие симптомы – острое начало, лихорадка, озноб, потливость, интоксикация, слабость, нарушение функции кишечника, миалгии, фотофобия, лимфаденопатия, спленомегалия, лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле, лимфопения, увеличение СОЭ;

2) местные симптомы – фарингит/тонзиллит, кашель, дизурия, артралгия, локализованная болезненность, припухлость и/или гиперемия и др.

Характеристика пациентов из первой группы представлена в таблице 1.

Алгоритм ПАП, разработанный и применяемый в больнице для больных с колоректальным раком: амоксициллин/сульбактам (Трифамокс ИБЛ®) внутривенно по схеме:

- первая доза (1,5 г) – за 40–60 мин до начала операции;
- вторая доза (1,5 г) – через 6 ч после введения первой дозы;
- третья доза (1,5 г) – через 6 ч после введения второй дозы.

Продолжительность ПАП не должна превышать 24 ч.

Применяемая схема СДК:

- кларитромицин 0,5 г × 2 раза в день;
- доксициклин 0,1 г × 2 раза в день;
- метронидазол 0,5 г × 3 раза в день.

Таблица 1. Характеристика первой группы пациентов (n = 150)

Подгруппа	Схема подготовки и послеоперационного ведения	Пол		Возраст (M ± m)	Основное заболевание
		М	Ж		
1 (n = 50)	ПАП (контрольная группа)*	26	24	54,3 ± 11,9	Колоректальный рак
2 (n = 50)	ПАП + СДК**	22	28	55,5 ± 10,8	Колоректальный рак
3 (n = 50)	МИБ-терапия***	27	23	59,6 ± 14,1	Колоректальный рак
Всего		75	75	57,6 ± 12,2	Колоректальный рак

\* Пациенты получали ПАП согласно утвержденному в больнице алгоритму.

\*\* Пациенты к стандартной схеме ПАП дополнительно получали СДК.

\*\*\* Пациенты получали в качестве профилактики ИОХВ МИБ-терапию.

n – количество пациентов.



Таблица 2. Характеристика пациентов второй группы (n = 150)

Подгруппа	Схема подготовки и послеоперационного ведения	Пол		Возраст (M ± m)	Основное заболевание
		М	Ж		
1 (n = 50)	ПАП (контрольная группа)*	27	23	55,3 ± 11,4	Рак мочевого пузыря
2 (n = 50)	ПАП + СДК**	30	20	52,5 ± 9,8	Рак мочевого пузыря
3 (n = 50)	МИБ-терапия***	26	24	53,3 ± 9,1	Рак мочевого пузыря
Всего		83	67	54,8 ± 10,3	Рак мочевого пузыря

\* Пациенты получали ПАП согласно утвержденному в больнице алгоритму.

\*\* Пациенты к стандартной схеме ПАП дополнительно получали СДК.

\*\*\* Пациенты получали в качестве профилактики ИОХВ МИБ-терапию.

n – количество пациентов.

Препараты принимаются перорально накануне операции.

Алгоритм МИБ-терапии, разработанный для больных с колоректальным раком:

**1-й модуль.** Коррекция микроэкологического и иммунного статуса организма пациента с селективной деконтаминацией кишечника от патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: пищевые волокна + лечебные дрожжи + кишечные антисептики (проводится на догоспитальном этапе и в первые дни госпитализации больного, но не более 7 дней):

- нифуроксазид (Энтерофурил®) – 200 мг × 3 р/сут;
- Пектовит – 2 пакета растворить в 100 мл теплой воды, принимать 3 раза в день натощак за 30 мин до еды;
- Энтерол – по 1 капсуле 2 раза в день;

**2-й модуль – ПАП:**

амоксциллин/сульбактам (Трифамокс ИБЛ®) внутривенно по схеме:

- первая доза (1,5 г) – за 40–60 мин до начала операции;
- вторая доза (1,5 г) – через 6 ч после введения первой дозы;
- третья доза (1,5 г) – через 6 ч после введения второй дозы.

Продолжительность ПАП не должна превышать 24 ч;

**3-й модуль.** В послеоперационном периоде проводится микробиологическая терапия пробиотиками в сочетании с препаратом системной энзимотерапии и биологическими сорбентами:

- Ирмалакс – чайная ложка на стакан воды или сока. Принимают один раз в день;
- Нормоспектрум – по 1 капсуле 3 раза в день;
- Флогэнзим – по 2 драже 3 раза в день за 30 мин до еды.

Характеристика пациентов из второй группы представлена в таблице 2.

Алгоритм ПАП и схема СДК были аналогичными выше представленным схемам для больных с колоректальным раком.

Алгоритм МИБ-терапии, разработанный для больных с раком мочевого пузыря (оперативное вмешательство связано с формированием органов мочевого пузыря из тканей кишечника):

**1-й модуль** – аналогичен модулю для больных с колоректальным раком;

**2-й модуль** – ПАП (комбинация двух препаратов):

- 1) фосфомицин (Урофосфабол®) по схеме:

- первая доза – внутривенно струйно (в течение 3–4 мин) 2 г (растворить в 10 мл воды для инъекций) за 40–60 мин до начала операции;
- вторая доза (2 г) – через 6 ч после введения первой дозы, режим введения тот же;

2) амоксициллин/сульбактам (Трифамокс®) внутривенно по схеме:

- первая доза (1,5 г) – за 40–60 мин до начала операции;
- вторая доза (1,5 г) – через 6 ч после введения первой дозы;
- третья доза (1,5 г) – через 6 ч после введения второй дозы.

**3-й модуль** – санация слизистой сформированного из кишечного лоскута резервуара от пристеночной микрофлоры (в течение первых трех дней):

- фосфомицин (Урофосфабол®) по схеме: внутривенно струйно (в течение 3–4 мин) 2000 мг каждые 6 ч;
- амоксициллин/сульбактам (Трифамокс®) внутривенно струйно (в течение 3–4 мин) 1500 мг каждые 8 ч;

**4-й модуль.** Вторая – третья неделя после операции. Блокирование остаточной секреции энтероцитов кишечного лоскута (антисекреторная терапия) и вос-

Таблица 3. Больные с колоректальным раком (n = 150): частота встречаемости случаев заболевания в зависимости от схемы профилактики ИОХВ

Подгруппа	Схема подготовки и послеоперационного ведения	Количество заболевших, чел.	Частота ИОХВ, %
1 (n = 50)	ПАП (контрольная подгруппа)*	16	32
2 (n = 50)	ПАП + СДК**	11	22
3 (n = 50)	МИБ-терапия***	6	12

\* Пациенты получали ПАП согласно утвержденному в больнице алгоритму.

\*\* Пациенты к стандартной схеме ПАП дополнительно получали СДК.

\*\*\* Пациенты получали в качестве профилактики ИОХВ МИБ-терапию.

n – количество пациентов.



Таблица 4. Больные с раком мочевого пузыря (n = 150): частота встречаемости случаев заболевания в зависимости от схемы профилактики ИОХВ

Подгруппа	Схема подготовки и послеоперационного ведения	Количество заболевших, чел.	Частота ИОХВ, %
1 (n = 50)	ПАП (контрольная подгруппа)*	19	38
2 (n = 50)	ПАП + СДК**	14	28
3 (n = 50)	МИБ-терапия***	7	14

\* Пациенты получали ПАП согласно утвержденному в больнице алгоритму.

\*\* Пациенты к стандартной схеме ПАП дополнительно получали СДК.

\*\*\* Пациенты получали в качестве профилактики ИОХВ МИБ-терапию.

n – количество пациентов.

становление микроэкологии данного биотопа организма пациента (микробиологическая/энзимотерапия):

1) антисекреторная терапия (5 дней):

- октреотид – 100,0 мкг × 3 раза в день, п/к;

2) микробиологическая терапия пробиотиками в сочетании с препаратами системной энзимотерапии и биологическими сорбентами:

- Ирмалакс – чайная ложка на стакан воды или сока, принимают один раз в день;

- Нормоспектрум – по 1 капсуле 3 раза в день перорально;

- Флогэнзим – по 2 драже 3 раза в день за 30 мин до еды.

## Результаты и обсуждение

Анализ частоты встречаемости случаев ИОХВ в каждой из сформированных нами групп больных представлен в таблицах 3 и 4.

Как видно из представленных в таблице 3 данных, наиболее часто ИОХВ в послеоперационном периоде встречались у больных из контрольной подгруппы (16 человек из 50), которым проводилась лишь стандартная ПАП. Во второй подгруппе, где ПАП сочеталась с СДК, частота встречаемости ИОХВ в послеоперационном периоде была ниже в 1,5 раза по сравнению с контрольной подгруппой ( $p \geq 0,05$ ). Самая низкая частота встречаемости ИОХВ в послеоперационном периоде больных с колоректальным раком была в третьей подгруппе, где в качестве профилактики применялась МИБ-терапия, включающая Флогэнзим. Разница в частоте встречаемости ИОХВ у пациентов из контрольной и третьей под-

групп составила 2,7 раза ( $p \leq 0,05$ ). Результаты, приведенные в таблице 4, оказались сопоставимыми с полученными у больных с колоректальным раком. В контрольной подгруппе, где проводилась только ПАП, уровень ИОХВ составил 38% (19 человек), что говорит о неэффективности применения одной лишь ПАП у пациентов с раком мочевого пузыря, у которых объем оперативного вмешательства включал цистэктомию мочевого пузыря с последующим формированием органов мочевого выделения из тканей кишечника. Сочетание ПАП с СДК позволило нам снизить частоту развития ИОХВ у этой категории онкологических больных практически в 1,5 раза, хотя статистической достоверности мы не получили. И, наконец, применение МИБ-терапии с включением Флогэнзима позволило достоверно снизить частоту развития ИОХВ в послеоперационном периоде у этой категории больных, аналогично больным с колоректальным раком.

## Заключение

В отличие от антибиотикотерапии, целью ПАП является предупреждение возникновения локальных или системных бактериальных инфекций без изменения равновесия эндогенной микрофлоры макроорганизма, которая также выполняет функцию защиты организма хозяина от патогенных микроорганизмов. Таким образом, ПАП назначается в тех случаях, когда хирургическое вмешательство или механическая травма создают условия для проникновения микроорганизмов в исходно стерильные органы, или когда инфекция может быть зане-

сена естественным путем (через кожу, воздух, пищу), или когда вирусная инфекция в условиях иммунодефицита (нейтропения и т.д.) может способствовать развитию бактериальной инфекции. Онкологические больные в связи с нарушением иммунного статуса и наличием других факторов риска развития послеоперационных осложнений (например, дисбиоз толстой кишки) должны рассматриваться как пациенты с высоким риском инфицирования, поэтому при оперативном вмешательстве им в обязательном порядке должна проводиться ПАП, независимо от вида предстоящей операции [12].

Однако, как показали наши пятилетние наблюдения за больными с колоректальным раком и раком мочевого пузыря, применение только ПАП не обеспечивает снижения частоты возникновения ИОХВ в послеоперационном периоде у этой категории онкологических больных. Сочетания ПАП с СДК также недостаточно для улучшения сложившейся ситуации. И только применение комплексной профилактики – МИБ-терапии, включающей препарат СЭТ Флогэнзим, – позволило нам добиться существенного снижения частоты развития ИОХВ в послеоперационном периоде у больных с указанными выше нозологическими формами онкологической патологии. Так, для больных с колоректальным раком этот показатель не превышал 12%, а для больных с раком мочевого пузыря (хирургическое вмешательство в объеме цистэктомии) – 14%, что практически в три раза ниже, чем у больных, которым проводилась только ПАП. ☺

ЭНЗИМЫ УСКОРЯЮТ  
ВОССТАНОВЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ  
ПОСЛЕ ТРАВМ И ОПЕРАЦИЙ

# Флогэнзим®

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ



Комбинация высокоактивных протеолитических энзимов



- 1 Расщепляет и удаляет поврежденные ткани
- 2 Уменьшает воспаление и ускоряет рассасывание гематом и отёков
- 3 Улучшает микроциркуляцию и трофику тканей
- 4 Предупреждает трофические нарушения при длительной иммобилизации
- 5 Снижает риск тромбэмболических осложнений
- 6 Регулирует уровень трансформирующего фактора роста  $\beta$
- 7 Предупреждает развитие спаечной болезни и келоидного рубца

НЕОСПОРИМЫХ **7** ПРЕИМУЩЕСТВ



**Рекомендуется:**

принимать со 2-го дня после операции курсом 2 недели по 3 таб. 3 раза в день за 30 мин. до еды, запивая водой.

**ФИБРИНОЛИТИК ● АНТИАГРЕГАНТ ● ТРОМБОЛИТИК**

**ЭНЗИМЫ УЛУЧШАЮТ ЗАЖИВЛЕНИЕ**

С.-Петербург (812) 406-7540  
Москва (495) 231-2731



[www.mucos.ru](http://www.mucos.ru)



# Новые возможности терапии рака мочеполовой системы

*Шестой ежегодный международный конгресс Российского общества онкоурологов (РООУ), состоявшийся 5–7 октября 2011 г. в Москве, обсудил принципиально новые методы лечения рака. Около полутора тысяч участников из России, СНГ, Европы, США и Канады посетили данное профессиональное мероприятие, которое традиционно является самым масштабным и значимым в области урологии.*

Открыло конгресс приветствие президента РООУ д.м.н., проф. В.Б. МАТВЕЕВА. От имени Российского общества онкоурологов В.Б. Матвеев обратился к коллегам, отметив высокие темпы развития онкоурологии в России и во всем мире. За истекший год произошли существенные изменения в подходах к лечению многих онкоурологических заболеваний. «VI конгресс РООУ, – выразил надежду профессор Матвеев, – послужит для всех собравшихся основой для дальнейшей совместной работы». Выразив удовлетворение тем, что в зале присутствуют представители разных направлений – урологи, химиотерапевты, специалисты по лучевой терапии, – В.Б. Матвеев подчеркнул, что одной из целей создания РООУ являлось объединение усилий врачей разных специальностей в лечении больных онкоурологическими заболеваниями. В.Б. Матвеев от лица РООУ поблагодарил сотрудничающие с обществом профессиональные организации, прежде всего Российское общество урологов, за поддержку и сотрудничество и выразил надежду, что в дальнейшем оно будет укрепляться.

Тепло приветствовал собравшихся академик РАМН Н.А. ЛОПАТКИН, председатель Российского общества урологов, один из основателей российской урологии, который создал первый в России институт урологии. Упомянув предпринятые в недавнем прошлом попытки объединить онкоурологию с общей урологией и назвав это ошибкой, Н.А. Лопаткин подчеркнул, что онкоурология как отдельная специальность призвана решать такие сложные задачи, с которыми общая урология справиться не в состоянии.

Конгресс предоставил специалистам-онкоурологам широкие возможности для профессионального обмена знаниями и обсуждения новых подходов к лечению рака почки, мочевого пузыря и предстательной железы, хирургических технологий, новейших таргетных препаратов, благодаря которым в последнее время достигнут существенный прогресс в лекарственной терапии этих заболеваний. В первый день работы конгресса слушатели ознакомились с опытом европейских коллег, представивших новые разработки 2010–2011 гг. Обзор новых достижений в онкоурологии представил профессор Маурицио БРАУЗИ (Maurizio Brausi), председатель Европейского общества онкоурологов, директор Департамента урологии региональной службы здравоохранения г. Модена (Италия), преподаватель урологии Гериатрического медицинского университета г. Модена. Он рассказал о современных методах лечения рака мочевого пузыря и рака почки, осветив основные аспекты эпидемиологии, диагностики, лечения и патологии неинвазивных форм рака мочевого пузыря и почечно-клеточного рака, включая возможности адьювантной и неoadьювантной терапии. М. Браузи отметил, что заболеваемость раком мочевого пузыря в настоящее время имеет тенденцию к росту, тогда как частота обнаружения почечно-клеточного рака снижается. Профессор Аксель ХАЙДЕНРАЙХ (Axel Heidenreich), директор Клиники урологии университетской клиники г. Ахен (Германия), руководитель европейской группы по написанию стандартов, представил обзор новых методов лечения рака предстательной железы и рака яичка. Выступление было посвящено химиотерапии рака яичка, а также стратегии профилактики рака предстательной железы, методам скрининга, диагностики и лечения локализованных, местнораспространенных и кастрационно-резистентных форм рака предстательной железы. В дни работы конгресса прошли круглые столы с разбором клинических случаев и модерлируемые дискуссии по самым актуальным вопросам, таким как лечение больных с первично выявленным раком предстательной железы и лечение рецидивов рака предстательной железы; мониторинг и качество жизни больных раком предстательной железы; лечение больных с первично выявленным раком почки и борьба с рецидивами и метастазами рака почки; лечение немышечно-инвазивного, мышечно-инвазивного и метастатического рака мочевого пузыря. В лечении рака почки сегодня используются 6 новейших таргетных препаратов, которые обсуждались



## Шестой ежегодный международный конгресс Российского общества онкоурологов

участниками мероприятия. За последний год появилось несколько принципиально новых препаратов для лечения рака предстательной железы. На конгрессе также обсуждались возможности применения абсолютно нового препарата – первого в мире перорального средства (абиратерона ацетат) для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы, которое было одобрено в июле 2011 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Традиционно на конгрессе была организована работа стенда Российского общества онкоурологов. Каждый присутствующий член РООУ получил электронную версию XI издания «Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов» (European Association of Urology, EAU) 2011 года в переводе на русский язык и приложение к ним – «Справочник уролога» с обновлениями 2011 года. Клинические рекомендации основаны на данных современных исследований и последних разработках и являются современным международным стандартом лечения урологических и онкоурологических заболеваний. Помимо этого все участники конгресса смогли приобрести самое ожидаемое издание 2011 г. – книгу «Клиническая онкоурология» под редакцией профессора Б.П. Матвеева. Впервые она была издана в 2003 г. и с этого момента стала базовой для специалистов, занимающихся лечением злокачественных новообразований мочеполовой системы. Обновленное издание расширено и дополнено современными данными, полученными на основе международных исследований и опыта ведущих онкоурологов страны. В состав авторского коллектива вошли ведущие специалисты лучших медицинских учреждений страны, в том числе Б.Я. Алексеев, М.И. Волкова, М.И. Давыдов, О.Б. Карякин, Б.П. Матвеев, В.Б. Матвеев, С.И. Ткачев, К.М. Фигурин и др.

Как и в прошлые годы, конгресс сопровождался спутными симпозиумами ведущих мировых ком-

паний – производителей лекарственных средств для лечения рака, посвященными возможностям современных препаратов, критериям выбора того или иного препарата и конкретным аспектам их применения в тех или иных случаях. В выставке конгресса приняли участие 32 компании – производители фармпрепаратов и медицинского оборудования.

По итогам прошедшего года были отмечены заслуги людей, помогавших РООУ – благодарность за вклад в развитие РООУ объявлена врачу-урологу высшей квалификационной категории, внештатному специалисту Управления здравоохранения, заведующему отделением урологии Рязанской городской клинической больницы Дмитрию Владимировичу Лобанову; доктору медицинских наук, заведующему кафедрой урологии Волгоградского государственного медицинского университета, директору Волгоградского областного уронефрологического центра Дмитрию Владиславовичу Перлину; профессору, директору Клиники урологии университетской клиники г. Ахен (Германия) Акселю Хайденрайху; доктору медицинских наук, профессору кафедры урологии, заместителю директора по научной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Андрею Зиновьевичу Винарову. Благодарность за лучший тезис, опубликованный в сборнике тезисов V конгресса РООУ, объявлена врачу отделения урологии Московской городской клинической больницы им. С.П. Боткина Валерии Евгеньевне Охриц. Благодарность за активное участие в подготовке VI конгресса РООУ выражена кандидату медицинских наук, врачу отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена Кириллу Михайловичу Нюшко. Благодарность за плодотворное сотрудничество и неоценимую помощь в работе РООУ выражена компании GlaxoSmithKline, компании Ипсен Фарма, компании «Ф. Хоффман – Ля Рош Лтд.», являющимся спонсорами конгресса.

### Справка

На конгрессе выступили ведущие специалисты-онкоурологи из России и других стран: проф. В.Б. Матвеев, президент Российского общества онкоурологов, зав. отделением урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина; проф. И.Г. Русаков, вице-президент Российского общества онкоурологов, заведующий отделением онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена; проф. О.Б. Карякин, вице-президент Российского общества онкоурологов, зав. отделением урологии Медицинского радиологического научного центра РАМН; проф. Б.Я. Алексеев, ученый секретарь Российского общества онкоурологов, зав. отделением урологии МНИОИ им. П.А. Герцена; к.м.н. Б.Ш. Камолов, исполнительный директор Российского общества онкоурологов; проф. А. Хайденрайх, директор Клиники урологии университетской клиники г. Ахен (Германия), руководитель европейской группы по написанию стандартов; проф. М. Браузи, председатель Европейского общества онкоурологов, директор Департамента урологии региональной службы здравоохранения г. Модена (Италия), преподаватель урологии Гериатрического медицинского университета г. Модена.



# Индивидуальный подход в выборе таргетной терапии – основа успеха при лечении пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Важнейшая задача современной таргетной терапии метастатического рака почки – добиться стабилизации заболевания, а именно: перевести его в хроническое, то есть длительно текущее заболевание, добиться регрессии опухоли и улучшения качества жизни пациентов. На настоящий момент в распоряжении онкоурологов имеется целый ряд современных препаратов таргетной терапии, таких как ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы mTOR. Участники симпозиума «Рак почки. Современные достижения и возможности медикаментозного лечения», проведенного компанией «Байер» в рамках VI ежегодного международного конгресса Российского общества онкоурологов, обсудили характерные особенности наиболее известных препаратов, относящихся к каждой из упомянутых групп, современные подходы к лечению рака почки и роль различных факторов, влияющих на эффективность терапии.



Проф.  
П. Гёбель

## Рак почки как хроническое заболевание. Оптимизация подходов к последовательной терапии

Открыл симпозиум доклад доктора медицинских наук, профессора отделения урологии университетской клиники г. Эрланген, Германия, Петера ГЁБЕЛЯ (Peter Goebell). Как отметил докладчик, рак почки имеет несколько форм. Наиболее распространенным является светлоклеточный рак, за которым

следует папиллярный рак (тип 1 и тип 2) и затем более редко встречающиеся гистологические типы, такие как хромофобная почечно-клеточная карцинома, карцинома из собирательных трубочек, медуллярный рак и неклассифицированные карциномы. Лечение всех форм почечно-клеточного рака является трудной задачей. Новые препараты, которые появились в последнее время, дают возможность преобразовать метастатическую почечно-клеточную карциному в хроническое заболевание, которое поддается длительной терапии. В настоящее время в лечении почечно-клеточного рака используются препараты нескольких групп, которые обладают раз-

Для выбора терапии необходимо оценить все факторы риска, строение и локализацию опухоли, наличие метастазов, побочные эффекты препаратов, индивидуальные особенности пациента, токсичность лечения.



## «Рак почки. Современные достижения и возможности медикаментозного лечения»

ными механизмами действия. Это цитокины, интерфероны альфа, для таргетной терапии – бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, темзиролимус и эверолимус. Бевацизумаб является моноклональным антителом к VEGF. Сорафениб и сунитиниб – ингибиторы тирозинкиназ. Совершенно иначе воздействуют на опухолевые клетки темзиролимус и эверолимус – они блокируют киназы mTOR.

Главный вопрос, который необходимо решить специалисту при назначении терапии, – какую группу препаратов выбрать. Для выбора терапии необходимо оценить все факторы риска, строение и локализацию опухоли, наличие метастазов, побочные эффекты препаратов, индивидуальные особенности пациента, токсичность лечения. Следует заранее предусмотреть, какой препарат будет использоваться в случае необходимости замены терапии.

Существует несколько критериев оценки риска, разработанные Мемориальным онкологическим центром Слоана – Кеттеринга (Memorial Sloan – Kettering Cancer Center, MSKCC), США<sup>1</sup>, а в более позднее время – Кливлендским клиническим фондом (Cleveland Clinic Foundation), США<sup>2, 3</sup>. Новые критерии оценки риска были разработаны международной группой онкологов<sup>4</sup>. Эти критерии во многом совпадают. Так, прогноз неблагоприятен для пациента в том случае, если

у него в крови отмечается пониженное содержание гемоглобина и повышенное содержание лактатдегидрогеназы. Также, согласно обновленным критериям риска, вероятность неблагоприятного прогноза для пациента повышается при анемии, гиперкальциемии, тромбоцитозе. Как отметил профессор Гёбель, по мере развития онкологии критерии уточняются. К настоящему времени разработано 4 схемы лечения почечно-клеточного рака, которые врач выбирает индивидуально для каждого пациента. Так, рекомендации рабочей группы Европейского общества медицинской онкологии (European Society of Medical Oncology, ESMO)<sup>5</sup> содержат четкие указания в отношении способов терапии светлоклеточного рака, но не в отношении других его форм. Незначительно отличаются от них рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU)<sup>6</sup>, хотя они более подробны. Сам профессор Гёбель, по его признанию, отдает предпочтение рекомендациям Всеобщей национальной сети по онкологии (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), США<sup>7</sup>.

Согласно данным рекомендациям, препараты первой линии терапии выбирают в соответствии с критериями риска, причем в зависимости от состояния пациента может быть назначен один из шести препаратов – сунитиниб, темзиролимус, бевацизумаб, па-

зопаниб, сорафениб или высокие дозы интерлейкина-2. При выборе терапии второй линии необходимо учитывать последовательность приема разных препаратов. «Возможности врача при выборе лекарств второй линии терапии шире», – отметил немецкий специалист.

Почти в 50% случаев в качестве препаратов первой линии терапии назначаются ингибиторы тирозинкиназ. Еще чаще эти препараты применяются во второй линии терапии; наиболее часто используемым является сорафениб. В Германии его назначали 36,1% пациентов. Из препаратов других групп с подобной частотой назначался только темзиролимус (23,7%), значительно реже – бевацизумаб (7,7%) и прочие (12,4%). Профессор Гёбель считает, что у пациентов с солитарными и единичными метастазами рака почки наиболее эффективным является проведение хирургического вмешательства – удаления первичной опухоли и метастазов. Однако вопрос о проведении последующей адьювантной терапии остается открытым.

При наличии у пациента опухоли небольшого размера, множественных метастазов, сопутствующих заболеваний, без обусловленных опухолью симптомов, целесообразность хирургического вмешательства (нефрэктомии) неоднозначна. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований с целью вы-

<sup>1</sup> Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon Alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 1. P. 289–296.

<sup>2</sup> Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H. et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 3. P. 454–463.

<sup>3</sup> Mekhail T.M., Abou-Jawde R.M., BouMerhi G. et al. Validation and extension of the Memorial Sloan – Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 4. P. 832–841.

<sup>4</sup> Heng D.Y., Xie W., Bjarnason G.A. et al. A unified prognostic model for first- and second-line targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from a large international study // J. Clin. Oncol. (ASCO Meeting Abstracts). 2010. Vol. 28. № 15s (Suppl.). Abstract 4523.

<sup>5</sup> Escudier B., Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21. Suppl. 5. P. v137–139.

<sup>6</sup> Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update // Eur. Urol. 2010. Vol. 58. № 3. P. 398–406.

<sup>7</sup> Molina A.M., Motzer R.J. et al. Clinical Practice Guidelines for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: today and tomorrow // The Oncologist. 2011. Vol. 16. Suppl. 2. P. 45–50.

Онкология



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

явления возможностей неоадьювантной терапии. Трудно сделать выбор между неоадьювантной терапией и хирургическим удалением первичной опухоли.

В частности, неизвестно, насколько эффективна терапия сунитинибом (50 мг/день) по сравнению с нефрэктомией в сочетании с последующим курсом лечения сунитинибом (50 мг/день). Ответ на этот вопрос должны дать клинические испытания.

Важно отметить, что цель химиотерапии при раке почки – это задержка развития опухоли. Излечение от почечно-клеточного рака достигается очень редко. О критериях успеха лечения рака профессор Гёбель рассказал на примере нескольких клинических случаев. Из полученных результатов следует, что у 62–70% пациентов с почечно-клеточным раком можно добиться частичного улучшения состояния или его стабилизации.

Немецкий ученый рассказал о результатах небольшого исследования, которое свидетельствует, что можно продлить жизнь пациентов, применяя по очереди различные препараты. Необходимо также улучшить переносимость препаратов пациентами. Это позволяет длительно использовать один и тот же препарат, в некоторых случаях – около года. Для улучшения переносимости препаратов при наличии симптомов токсичности 3–4 степени возможно уменьшение дозы. При этом отмечено, что сорафениб пациентами переносится лучше, чем другие ингибиторы тирозинкиназ, в частности сунитиниб. Так, крупное клиническое исследование переносимости сорафениба и сунитиниба показало, что в первые 3 месяца терапии пришлось уменьшить дозу пациентам, принимающим сунитиниб, в 23% случаев, а пациентам, принимающим сорафениб, – только в 4,2% случаев. Во время проведения курса терапии первой линии дозу препарата были вынуждены уменьшить 35,5% пациентов, принимающих сунитиниб, и только

16,9% пациентов, принимающих сорафениб.

Один из важнейших вопросов, по мнению профессора из Германии, заключается в том, как сочетаются препараты, применяемые последовательно. Достоинство препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназ, к числу которых принадлежит сорафениб и сунитиниб, состоит в том, что у них нет перекрестной резистентности. В то же время неясно, какая последовательность использования пре-

В любом случае, как указал профессор Гёбель, ингибиторы тирозинкиназ стали неотъемлемой частью последовательной терапии, применяются как в первой, так и во второй линиях.

Последовательная терапия в ряде случаев весьма сложна и включает не только третью (пример: сунитиниб в первой линии, сорафениб во второй, эверолимус в третьей), но и четвертую линию терапии. Есть примеры, когда удавалось приостановить рост опухоли на

Сорафениб (Нексавар) может с одинаковым успехом использоваться как препарат и первой, и второй линии терапии. Его можно применять в любой последовательности с другими ингибиторами тирозинкиназ.

паратов является наилучшей. Проводившиеся ранее клинические исследования дали неоднозначные результаты. Окончательный ответ профессор Гёбель надеется получить в ходе дальнейших клинических исследований.

В современной практике врачи используют различные последовательности препаратов примерно с одинаковым успехом. Так, аналогичные результаты дает применение сорафениба в первой линии с сунитинибом во второй линии и сунитиниба в первой линии терапии с сорафенибом во второй линии. Разные специалисты по своему усмотрению назначают эти лекарства в различной последовательности.

Как отметил докладчик, главная современная дилемма на сегодняшний день – это эффективность препаратов разных групп для терапии почечно-клеточного рака. Часть специалистов считают, что это ингибиторы тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб), другие отдадут предпочтение блокаторам mTOR (темзиролимус и др.). Спор между двумя группами медиков могут разрешить лишь дальнейшие клинические исследования.

четырёх линиях терапии в течение более двух лет: бевацизумаб с интерфероном – 10,2 мес., сорафениб – 6 мес., сунитиниб – 6,5 мес., эверолимус – 4 мес. Или: бевацизумаб с интерфероном – 10,2 мес., сорафениб – 6 мес., акситиниб – 7,4 мес., эверолимус – 4 мес. Таким образом удастся продлить жизнь пациентов.

По мнению профессора Гёбеля, сорафениб (Нексавар) обладает большими преимуществами перед другими ингибиторами тирозинкиназ вследствие его профиля токсичности. Он может с одинаковым успехом использоваться как препарат и первой, и второй линии терапии. Его можно применять в любой последовательности с другими ингибиторами тирозинкиназ. Затем возможно назначить препарат из группы ингибиторов mTOR, например темзиролимус.

Таким образом, хотя метастатическая почечно-клеточная карцинома принадлежит к числу наиболее злокачественных видов рака, она постепенно переходит в разряд заболеваний, которые можно контролировать месяцы и годы.



## «Рак почки. Современные достижения и возможности медикаментозного лечения»

### Дифференцированный подход к лечению пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком



Д.м.н., проф.  
В.Б. Матвеев

Выступая на симпозиуме, ведущий отделением урологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, президент Российского общества онкоурологов (РООУ), член Европейского общества урологов, член Европейской организации по исследованиям и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC), доктор медицинских наук, профессор Всеволод Борисович МАТВЕЕВ подчеркнул, что ни один таргетный препарат на сегодняшний день не является универсальным при лечении больших метастатическим раком почки. В этой связи для выбора терапевтического подхода очень важна индивидуальная оценка больных, и препараты, используемые в каждой линии таргетной терапии, должны назначаться с учетом всех объективных факторов. Это значит, что необходимо учитывать как характеристики конкретного больного и его варианта заболевания, так и особенности препаратов, которые могут существенным образом различаться.

В.Б. Матвеев выразил сожаление, что какие бы препараты таргетной терапии ни применялись, случаи достижения полной ремиссии крайне редки. Поэтому основная задача на сегодняшнем этапе – контроль над заболеванием, улучшение качества жизни больного и снижение стоимости лечения. Рак почки, отметил В.Б. Матвеев, можно рассматривать как хроническое заболевание, которое можно лечить различными таргетными препаратами в разных последовательностях. Очевидно поэтому, что чем более длительное время пациент переносит лечение, тем большей продолжительности жизни этого пациента удастся достичь. Соответственно, один из самых важных моментов,

определяющих выбор того или иного препарата для таргетной терапии, – это переносимость лечения, обусловленная токсичностью препарата и способностью организма пациента выдерживать лечение. Несмотря на то что все таргетные препараты являются токсичными и всем им свойственны общие нежелатель-

Сорафениб увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания практически в два раза у пациентов младше и старше 70 лет, при этом частота возникновения нежелательных явлений одинакова в обеих возрастных группах.

ные побочные явления (НЯ) – слабость, гипертензия и диарея, – каждый из препаратов помимо этого вызывает характерные для него побочные эффекты, появление которых часто зависит от того, в какой последовательности назначались препараты. Соответственно, можно варьировать токсичность таргетной терапии и, следовательно, ее переносимость пациентами.

В частности, комбинация бевацизумаба с интерфероном (ИФН) способна вызывать перфорацию различных отделов желудочно-кишечного тракта, кровотечения, тромбоемболические осложнения, анорексию, протеинурию. Исследование III фазы показало, что при применении комбинации «бевацизумаб + ИФН» у 60% больных отмечалась токсичность 3 степени, и практически каждый третий больной был вынужден прекратить лечение из-за токсичности. Побочные эффекты, характерные для ингибиторов mTOR, – гипергликемия, гиперхолестеринемия и гиперлипидемия. Важно, что при применении, например, темзи-ролимуса развиваются НЯ, такие

как астения, анемия и миелотоксичность 3–4 степени. Для эверолимуса характерны пневмониты, инфекционные осложнения и стоматиты. При применении темзи-ролимуса отмена терапии требуется в 7% случаев, при лечении эверолимусом – в 13%; необходимость в уменьшении дозы при применении темзи-ролимуса возникает в 23%, при использовании эверолимуса – в 7% случаев.

Для ингибиторов тирозинкиназы характерны кожные реакции, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), мукозит, нейтропения, анемия. Среди этой группы препаратов, отметил В.Б. Матвеев, особого внимания заслуживает сорафениб. Установлено, что сорафениб вызывает наименьшее количество НЯ 3–4 степени: «Сорафениб обладает наименьшей токсичностью среди ингибиторов тирозинкиназы, это проявляется в отношении всех НЯ. Установлено, что в случае применения сорафениба лечение прекратили лишь 10% пациентов, а уменьшение дозы потребовалось только 13% больных, перерывы в лечении были вынуждены делать 21% больных (общее количество



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

больных – 451). Для сравнения, в случае применения сунитиниба лечение прекратили 19% больных, это почти в два раза больше, чем при лечении сорафенибом, и 50% пациентов, то есть половине, потребовалось уменьшение дозы (общее количество больных – 375). Если говорить о комбинации бевацизумаба и ИФН, то уменьшение дозы данного препарата невозможно, что ограничивает его применение; 62% больных (более половины) были вынуждены прервать лечение по причине НЯ (общее количество больных – 369). В исследовании, где изучался сунитиниб, было установлено, что у 21% пациентов были зарегистрированы сердечная недостаточность и снижение фракции выброса левого желудочка, что также потребовало отмены лечения. У 30% больных сунитиниб вызывал гипотиреозидизм, требующий заместительной терапии. Кроме того, необходимо учитывать, что у пациентов с одной почкой (в основном после нефрэктомии либо у пациентов с одной функционирующей почкой) при применении сунитиниба наблюдалась почечная недостаточность. Еще один ингибитор тирозинкиназ, пазопаниб, несколько отличается по профилю токсичности от сунитиниба, при его применении значительно реже наблюдается слабость, но имеется выраженная печеночная токсичность».

Большое значение имеет и последовательность назначения препаратов. Согласно существующим рекомендациям, сорафениб обычно назначали во второй линии терапии. Однако, согласно недавним исследованиям, например исследованию 645 пациентов

из трех центров США и Канады, общая выживаемость (ОВ) больных при терапии сорафенибом в первой линии не отличалась от ОВ больных, получавших терапию сунитинибом или бевацизумабом. Таким образом, при выборе препарата первой линии терапии особое значение приобретает последовательность назначения препаратов в дальнейшем. Выяснилось, что последовательность «сорафениб → сунитиниб» обеспечивает достоверно лучший результат и возможность более длительного приема препаратов. Эти факты установлены пока в ретроспективных исследованиях, однако проспективные исследования уже ведутся. Немаловажный аспект – возможность назначения пациентам второй и третьей линии терапии, поскольку не все больные могут ее получить из-за токсичности. Если сорафениб назначается в первой линии терапии, то у 74% пациентов может быть назначена вторая линия терапии. В случае если первым назначается сунитиниб, этот процент в два раза меньше.

Не менее важное значение при выборе препарата имеет возраст пациента. Далеко не все препараты одинаково переносятся молодыми и пожилыми пациентами. Например, цитокины хорошо переносят только молодые пациенты. Бевацизумаб в комбинации с ИФН приводит к очень выраженной слабости и астении у пациентов старше 65 лет, которые и так страдают от подобных явлений, поэтому данная комбинация должна применяться у них с большой осторожностью.

В.Б. Матвеев отметил, что сорафениб и сунитиниб показали свою безопасность при примене-

нии у пациентов любого возраста. Причем сорафениб увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания практически в два раза у пациентов младше и старше 70 лет, при этом частота возникновения НЯ была одинакова в обеих возрастных группах, соответственно, качество жизни пациентов старше и младше 70 лет было сопоставимым.

Еще один фактор, который необходимо учитывать при назначении того или иного препарата, – это группа риска по шкале MSKCC. Как правило, в разных группах риска применяются разные препараты. Например, цитокины – только у пациентов с хорошим прогнозом по шкале MSKCC, темзиролимус был зарегистрирован и показал свою эффективность только у пациентов с плохим прогнозом и у пациентов с низким соматическим статусом по шкале Карновского. Сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, бевацизумаб в основном использовались в регистрационных исследованиях у пациентов с хорошим и умеренным прогнозом. Согласно данным регистрационного исследования TARGET, сорафениб обеспечивал достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования вне зависимости от группы риска (умеренный и хороший прогноз) по MSKCC<sup>8,9</sup>.

Особенно важно при выборе того или иного препарата учитывать гистологический вариант рака почки. В большинстве регистрационных исследований таргетных препаратов участвовали пациенты со светлоклеточным раком почки. Эффективность таргетных препаратов при папиллярном или хромофобном раке изучена

<sup>8</sup> Eisen T., Oudard S., Szczylik C. et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial // J. Natl. Cancer Inst. 2008. Vol. 100. № 20. P. 1454–1463.

<sup>9</sup> Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 2. P. 125–134.

<sup>10</sup> Henderson C.A., Bukowski R.M., Stadler W.M. et al. and on behalf of the ARCCS Investigators. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial: Subset analysis of patients (pts) with brain metastases (BM) // J. Clin. Oncol. (ASCO Meeting abstracts). 2007. Abstract 15506.

<sup>11</sup> Beck J. Oral presentation et ECCO 2007, Spain.



## «Рак почки. Современные достижения и возможности медикаментозного лечения»

плохо, ориентироваться можно только на исследования широкого доступа с участием пациентов с различными гистологическими вариантами рака, в том числе папиллярным, саркоматоидным и хромофобным. По словам В.Б. Матвеева, есть обнадеживающие данные об эффективности сорафениба: «В европейском исследовании EU-ARCCS было установлено, что процент общего ответа при применении сорафениба был достаточно высоким как у пациентов со светлоклеточным раком (75%), так и у пациентов с папиллярным раком (60%)<sup>10, 11</sup>. Аналогичные результаты были получены и в североамериканском исследовании широкого доступа (North American Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (NAM-ARCCS) expanded-access study): вне зависимости от гистологической принадлежности опухоли общий ответ на лечение составил 94% при хромофобном раке, 81% при папиллярном, 74% при метастазах в головной мозг и 84% у пациентов старше 65 лет<sup>12, 13</sup>. Это особенно важный момент, поскольку основная масса больных метастатическим почечно-клеточным раком относится именно к данной возрастной группе».

Не менее значима и локализация метастазов. Самая серьезная проблема – метастазы в головной мозг, и подходы к лечению зависят от размеров метастаза и от того, когда он появился. На сегодняшний день сорафениб является наиболее перспективным и эффективным у пациентов с метастазами в головной мозг. По данным европейского исследования широкого доступа (European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-

ARCCS) expanded-access study), общий ответ составляет 61%, по данным NAM-ARCCS – 74%. Для сравнения, сунитиниб дает общий ответ на лечение лишь в 39,5% случаев. Но самое главное, и это особо подчеркнул В.Б. Матвеев, – применение сорафениба является эффективной профилактикой появления метастазов в головной мозг, тогда как применение сунитиниба не только не предупреждает их развитие (фармакокинетика сунитиниба не позволяет ему проникать в головной мозг в достаточных количествах), но может даже маскировать уже имеющиеся метастазы.

Суммируя все вышесказанное, В.Б. Матвеев представил алгоритм лечения метастатического рака почки таким образом: «Если у пациента есть только легочные метастазы и хороший соматический статус, если отсутствуют клинические проявления болезни (таких больных не очень много), ему можно назначить цитокиновую терапию или бевацизумаб с ИФН. В случае прогрессирования заболевания этих пациентов на фоне терапии первой линии, вторая линия терапии для них будет заключаться в назначении ингибиторов тирозинкиназ. Первым назначается сорафениб, затем сунитиниб, поскольку это дает возможность более длительного приема препаратов и обеспечивает более длительную выживаемость без прогрессирования. Об этом свидетельствуют ретроспективные исследования. Есть клинические данные, что после ингибиторов тирозинкиназ эффективен ингибитор mTOR эверолимус, причем как после применения сорафениба, так и после других препаратов.

Если у пациента опухоль большого объема, болевой синдром,

угроза сдавления спинного мозга, то препаратом выбора является сунитиниб, поскольку в данном случае можно рассчитывать на уменьшение размеров опухоли, что приведет к уменьшению симптоматики. Из регистрационных исследований сорафениба, сунитиниба и бевацизумаба известно, что сунитиниб или бевацизумаб с ИФН характеризуются более высокими показателями объективного ответа по сравнению с сорафенибом. По мнению докладчика, в случае бурного роста опухоли с выраженной симптоматикой требуется применение именно этих препаратов. Препаратом второй линии терапии в данном случае будет сорафениб. При прогрессировании заболевания на фоне этой линии терапии логично назначить эверолимус.

Наибольшая группа больных – это пациенты, для которых наиболее важным является контроль над опухолью и сохранение хорошего качества жизни. Это пожилые пациенты, многие из них имеют сопутствующие заболевания, у некоторых есть метастазы в головной мозг. В этом случае препаратом выбора является сорафениб, хорошо переносимый и вызывающий наименьшее количество НЯ 3–4 степени, при применении которого реже всего требуется снижение дозы и отмена лечения. Кроме того, если после сорафениба будет назначен сунитиниб, можно добиться более длительного приема препаратов, и выживаемость больных без прогрессирования будет дольше. Затем может быть назначен эверолимус. Пациентам высокого риска следует назначать темзиролимус, который, как было показано, эффективен именно у пациентов высокого риска.

Онкология

<sup>12</sup> Knox J.J., Figlin R.A., Stadler W.M. et al. and on behalf of the ARCCS Investigators. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial in North America: Safety and efficacy // J. Clin. Oncol. (ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)). 2007. Vol. 25. № 18S. (Suppl.) Abstract 5011.

<sup>13</sup> Stadler W.M., Figlin R.A., Ernstoff M.S. et al. and on behalf of the ARCCS investigators. The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial: Safety and efficacy in patients (pts) with non-clear cell (NCC) renal cell carcinoma (RCC) // J. Clin. Oncol. (ASCO Meeting abstracts). 2007. Vol. 25. № 18S (Suppl.). Abstract 5036.



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

### Опыт практического применения таргетной терапии у пациентов с МПКР



Д.м.н.  
В.И. Широкопад

с висцеральными метастазами – у 16% больных, более 30% пациентов составляли больные с поражением костей, метастазы в головной мозг имелись у 10% пациентов. 37% больных получали таргетную терапию после лечения цитокинами. При этом в 6% случаев таргетная терапия проводилась после применения цитокинов с последующей химиотерапией, в 2% случаев – после химиотерапии в самостоятельном варианте. Сорафениб (Нексавар) получали 23% больных,

При метастазах в головной мозг терапию следует начинать с Нексавара, как и при несветлоклеточном почечно-клеточном раке.

Заведующий отделением урологии Московской городской онкологической больницы № 62, доктор медицинских наук Валерий Иванович ШИРОКОРАД поделился с собравшимися примерами своих клинических наблюдений и выводами относительно подходов к таргетной терапии рака почки. Эти результаты – первая попытка анализа данных, полученных на базе самого объемного клинического материала по таргетной терапии из имеющихся в России.

По данным трех московских онкологических клиник (ОКД г. Москвы, ГКБ № 57, МГОБ № 62), к апрелю 2011 г. таргетную терапию получали 150 человек (мужчин – 103, женщин – 47). Средний возраст пациентов составлял 57 лет, синхронные метастазы наблюдались примерно в 50% случаев, метастазы – также в 50% случаев. Локализация первичных метастазов только в легкие и средостение составила 38% случаев, только висцеральные метастазы (кроме легких) наблюдались у 7% пациентов, метастазы в легкие в сочетании

сунитиниб (Сутент) – 11%, последовательная таргетная терапия проводилась у 65% больных.

В связи с отсутствием систематических поставок таргетных препаратов пациенты получали терапию, которая была на момент обращения. Поэтому жесткой схемы последовательного лечения не соблюдалось, и невозможно было отследить медиану выживаемости и медиану до прогрессирования в различных линиях терапии. Мы отследили медиану до прогрессирования заболевания после применения указанных препаратов независимо от линии таргетной терапии: для Сутента она составила 12 мес., для Нексавара – 18,7 мес., в случае применения комбинации «Авастин + цитокины» – 9 мес., для цитокинов – 5 мес.

Далее В.И. Широкопад привел несколько клинических примеров, иллюстрирующих режимы применения таргетной терапии. Первый пример – монотерапия таргетным препаратом (клинический пример № 1). Пациенту 1956 г.р. (новообразование в правой почке размером 150 × 97 мм; по данным

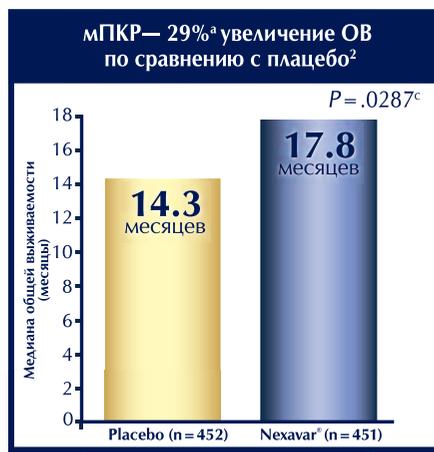
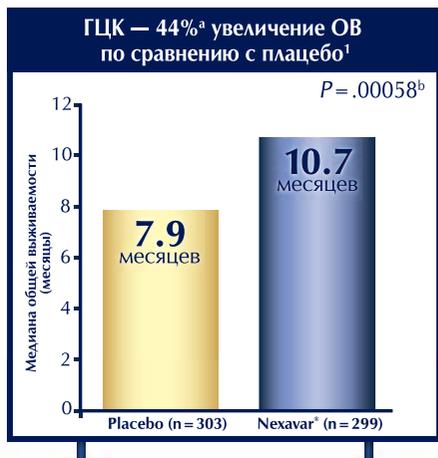
остеосцинтиграфии – очагового поражения нет; при рентгенографии легких метастазов не обнаружено) выполнена нефрэктомия справа, ушивание купола слепой кишки. Морфологическое заключение: почечно-клеточный хромофобный рак; опухоль врастает в капсулу почки, без прорастания в паранефрий; инвазия опухоли в ветвь почечной вены в области синуса почки; лимфоузлы интактны. В послеоперационном периоде у пациента наблюдался тотальный плеврит, при компьютерной томографии возникло подозрение на метастазы в легких. В дальнейшем пациент получил два курса иммунотерапии (Альтевир). При этом отмечались кашель, кровохарканье, прогрессирующая слабость. По данным компьютерной томографии, имела место отрицательная динамика: увеличение количества и размеров очаговых образований в паренхиме легких, увеличение лимфоузлов корней легких и внутригрудных. По этой причине пациенту была назначена таргетная терапия, при этом произошел перерыв в лечении 1 мес. После терапии Нексаваром в течение 5 мес. наблюдалось значительное улучшение состояния больного (нет кашля и кровохарканья). Компьютерная томография показала существенное уменьшение количества и размеров очаговых образований в паренхиме легких, уменьшение лимфоузлов корней легких и внутригрудных. На данном примере видно, что Нексавар не только эффективно улучшает качество жизни пациента, но и приводит к положительному эффекту со стороны метастазов.

Эффективен Нексавар и при последовательной таргетной терапии. Клинический случай № 2: пациентке 1966 г.р. (рак левой почки Т3N0M1, множественные метастазы в легкие (размер до 35 мм) и грудину) выполнена паллиативная нефрадреналэктомия слева (февраль 2008 г.) и остеопластика грудины (декабрь 2008 г.). Морфологическое заключение: умеренно-

# Доказанная эффективность в терапии двух трудно поддающихся лечению опухолей: ГЦК и мПМКР\*



Bayer HealthCare



➤ Хорошая общая переносимость

У пациентов, получающих Нексавар<sup>®</sup>, в большинстве случаев побочными эффектами были диарея, сыпь, алопеция и ЛПКР

<sup>c</sup> Статистически значимо, т.к. значение  $\alpha$  ниже предопределенной границы О'Брайн-Флеминга .037 До запланированного плацебо-цензурированного анализа.

<sup>a</sup> Формула:  $(1.0/ОР - 1) \times 100\%$

<sup>b</sup> Статистически значимо, т.к. значение Р ниже предопределенной границы О'Брайн-Флеминга .0077



\*Нексавар<sup>®</sup> показан для лечения:

- Пациентов, страдающих печеночно-клеточным раком или гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК)
- Пациентов, страдающих метастатическим почечно-клеточным раком (мПМКР)

## Нексавар (Nexavar)

Международное непатентованное название: сорafenиб (sorafenib)

### Лекарственная форма:

таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорafenиба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорafenиба основания)

### Показания:

метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак.

### Противопоказания:

повышенная чувствительность к сорafenибу 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 сорafenиба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия.

### Побочное действие:

очень часто (> 1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, зрительная эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях).

### Регистрационный номер:

№ АСР-000093. Актуальная версия инструкции от 08.10.2010.

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

Ссылки: 1. Ilvett J, et al. for the SHARP Investigators Study Group. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr LBA1) www.asco.org. Accessed April 15, 2008. 2. Bukowski RM, et al. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr 5023) www.asco.org. Accessed April 15, 2008.

ЗАО «БАЙЕР»

Москва,

ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Тел. (495) 231 12 00

www.bayerscheringpharma.ru

**Нексавар<sup>®</sup>**  
(сорafenиб) таблетки

СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

дифференцированный светлоклеточный почечно-клеточный рак с инвазией в паранефральную клетчатку и жировую ткань синуса; в клетчатке ворот опухолевого роста не выявлено; надпочечник без признаков опухолевого роста. В дальнейшем пациентка была переведена на таргетную терапию Нексаваром (с 21.12.2008 Нексавар по 2 таблетки 2 раза в день, 30.12.2008 наблюдался отек лица, угроза отека Квинке. Пациентке был назначен преднизолон 25 мг/сут и продолжено лечение Нексаваром по 2 таблетки в день). В результате через 6 мес. по данным УЗИ отмечено уменьшение размеров метастазов в легких. В феврале 2010 г. у пациентки отмечено прогрессирование роста мягкотканного и костного компонентов опухоли в рукоятке грудины, в связи с чем больной была выполнена паллиативная лучевая терапия СОД, эквивалентной 50 Гр. Далее пациентка была переведена на следующую линию терапии (Авастин 700 мг 1 раз в 3 недели + Кселода 7 таблеток в сутки 2 недели, затем перерыв 1 неделя). Данная терапия не дала эффекта, в связи с этим была выполнена операция

резекции рукоятки и тела грудины. Гистологическое исследование установило метастаз низкодифференцированного светлоклеточного почечно-клеточного рака в грудину, при этом отмечено повышение степени малигнизации: первичная опухоль почки характеризуется как G2, метастатическая в грудине – G3. Кроме того, в связи с перерывом в таргетной терапии отмечено прогрессирование метастазов в легких. Пациентка была переведена на следующий курс терапии Сутентом, проведено 2 курса по 50 мг/сут с перерывом в 3 недели, на фоне которого отмечено прогрессирование заболевания (появление мягкотканного компонента в культе грудины, увеличение метастазов в легких и появление крупных (до 5 см) метастазов в воротах печени). По этой причине пациентка была переведена на следующую линию терапии пазопанибом. На фоне применения препарата отмечена положительная динамика – уменьшение метастазов в воротах печени с сохранением метастазов в легких прежних размеров. Таким образом, за 36 мес. наблюдения и лечения время без прогрессирования составило: сорафениб (Нексавар) – 13 мес., бевацизумаб (Авастин) + капецитабин (Кселода) – 4 мес., бевацизумаб (Авастин) + Роферон (интерферон альфа-2а) + винбластин – 2 мес., сунитиниб (Сутент) – 2 мес., пазопаниб – 5 мес. Таким образом, максимальное время без прогрессирования наблюдается на фоне лечения Нексаваром.

В завершение В.И. Широкоград представил пример проведения неoadъювантной таргетной терапии. Пациент 1963 г.р., морфологическое заключение: почечно-клеточный умереннодифференцированный светлоклеточный рак (G2), множественные опухолевые очаги, поражение плевры, гиповентиляция левого легкого. При поступлении в стационар хирургическое лечение не было выполнено по причине тяжести состояния пациента, пациент получал неoadъювантную таргетную

терапию комбинацией «Авастин + Роферон». В результате состояние пациента значительно улучшилось, произошло уменьшение размеров опухолей правой почки, левого надпочечника, плевры и множественных очагов в обоих легких. Далее пациенту была проведена паллиативная лапароскопическая нефрэктомия справа. Далее была продолжена терапия комбинацией «Авастин + Роферон».

«В заключение, – подвел итог В.И. Широкоград, – как и предыдущий докладчик, я могу повторить, что при метастазах в легкие, в лимфоузлы, при рецидивах почечно-клеточного светлоклеточного рака терапию лучше начинать с комбинации «Авастин + интерфероны». При висцеральных метастазах почечно-клеточного рака – с сунитиниба или пазопаниба. Правда, по результатам протоколов последовательной таргетной терапии, при применении Нексавара в первой линии лечения продолжительность периода до прогрессирования больше. При метастазах в головной мозг терапию следует начинать с Нексавара, как и при светлоклеточном почечно-клеточном раке». Неoadъювантная терапия дает возможность оценить эффективность таргетной терапии на дооперационном этапе, в большинстве случаев уменьшает опухоль, дает возможность оценить заранее эффективность оперативного вмешательства.

### Заключение

При метастатическом раке почки эффективны разные препараты, которые могут назначаться в различной последовательности. Зачастую именно последовательность назначения препаратов имеет решающее значение. Имея в распоряжении современные препараты таргетной терапии, различающиеся по механизму действия, эффективности и токсичности, можно выбрать оптимальную схему лечения в каждом индивидуальном случае, обеспечить ее максимальную эффективность и переносимость пациентами. ☺



Стенд компании «Байер» на VI ежегодном международном конгрессе РООУ



# Литература

## Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, А.С. КАЛПИНСКИЙ Роль эверолимуса в лечении метастатического почечно-клеточного рака

1. *Cohen H.T., McGovern F.J.* Renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 23. P. 2477–2490.
2. American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures 2008* // [http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT\\_1x\\_Cancer\\_Facts\\_and\\_Figures\\_2008.asp](http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT_1x_Cancer_Facts_and_Figures_2008.asp).
3. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). *Cancer Stat Fact Sheets* // <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/index.html>.
4. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.* Global cancer statistics, 2002 // *CA Cancer J. Clin.* 2005. Vol. 55. № 2. P. 74–108.
5. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. 260 с.
6. *Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. et al.* Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis // *J. Urol.* 2004. Vol. 171. № 3. P. 1071–1076.
7. *Coppin C., Porzolt F., Autenrieth M., Kumpf J., Coldman A., Wilt T.* Immunotherapy for advanced renal cell cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 3. CD001425.
8. *Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M.* Renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. № 12. P. 865–875.
9. *Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A. et al.* Guidelines on renal cell cancer. European Association of Urology, 2009 // [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Full/RCC.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/RCC.pdf). Доступно в сети Интернет с июня 2009.
10. *Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D.* Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983–1993 // *Semin. Oncol.* 1995. Vol. 22. № 1. P. 42–60.
11. *Patard J.-J.* New Treatment Options for Renal Cell Cancer – Critical Evaluation // *Eur. Urol.* 2008. Suppl. 7. P. 443–446.
12. *Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al.* Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 2. P. 115–124.
13. *Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al.* Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 2. P. 125–134.
14. *Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al.* Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 22. P. 2271–2281.
15. *Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al.* Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9637. P. 449–456.
16. *Oudard S., Medioni J., Ayllon J. et al.* Everolimus (RAD001): an mTOR inhibitor for the treatment of metastatic renal cell carcinoma // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009. Vol. 9. № 6. P. 705–717.
17. *Kaelin W.G. Jr.* The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10. № 18. Pt. 2. P. 6290S–6295S.
18. *Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П. и соавт.* Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке // *Онкоурология.* 2008. № 4. С. 82–87.
19. *Larkin J.M., Kipps E.L., Powell C.J., Swanton C.* Systemic therapy for advanced renal cell carcinoma // *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2009. Vol. 1. № 1. P. 15–27.
20. *Ravaud A., Wallerand H., Culine S. et al.* Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 54. № 2. P. 315–325.
21. *Hay N., Sonenberg N.* Upstream and downstream of mTOR // *Genes. Dev.* 2004. Vol. 18. № 16. P. 1926–1945.
22. *Abraham R.T., Gibbons J.J.* The mammalian target of rapamycin signaling pathway: twists and turns in the road to cancer therapy // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. № 11. P. 3109–3114.
23. *Seeliger H., Guba M., Kleespies A. et al.* Role of mTOR in solid tumor systems: a therapeutical target against primary tumor growth, metastases, and angiogenesis // *Cancer Metastasis Rev.* 2007. Vol. 26. № 3–4. P. 611–621.
24. *Cho D., Signoretti S., Regan M. et al.* The role of mammalian target of rapamycin inhibitors in the treatment of advanced renal cancer // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. № 2. Pt. 2. P. 758S–763S.
25. *Hudson C.C., Liu M., Chiang G.G. et al.* Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin // *Mol. Cell Biol.* 2002. Vol. 22. № 20. P. 7004–7014.
26. *Pantuck A.J., Seligson D.B., Klatte T. et al.* Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy // *Cancer.* 2007. Vol. 109. № 11. P. 2257–2267.
27. *Pascual J.* Everolimus in clinical practice – renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. Suppl 3. P. iii18–23.
28. *Taberero J., Rojo F., Calvo E. et al.* Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 10. P. 1603–1610.
29. *O'Donnell A., Faivre S., Burris H.A. 3rd et al.* Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 10. P. 1588–1595.
30. *Tanaka C., O'Reilly T., Kovarik J.M. et al.* Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 10. P. 1596–1602.
31. *Jac J., Giessinger S., Khan M. et al.* A phase II trial of RAD001 in patients (Pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) // *ASCO meeting abstracts.* 2007. Abstract 5107.
32. *Jac J., Amato R.J., Giessinger S. et al.* A phase II study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic renal cell carcinoma which has progressed on tyrosine kinase inhibition therapy // *ASCO meeting abstracts.* 2008. Abstract 5113.
33. *Whorf R.C., Hainsworth J.D., Spigel D.R. et al.* Phase II study of bevacizumab and everolimus (RAD001) in the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) // *ASCO meeting abstracts.* 2008. Abstract 5010.
34. *Escudier B., Ravaud A., Oudard S. et al.* Phase-3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs placebo in metastatic renal cell carcinoma // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. P. viii45. Abstract 720.
35. *Kay A., Motzer R., Figlin R. et al.* Updated data from a phase III randomized trial of everolimus (RAD001) versus PBO in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // *ASCO 2009 Genitourinary Cancers Symposium.* Abstract 278 // [http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=-64&abstractID=20488](http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=-64&abstractID=20488).
36. *Ravaud A., Wallerand H.* Molecular pathways in metastatic renal cell carcinoma: the evolving role of mammalian target of rapamycin inhibitors // *Eur. Urol. Suppl.* 2009. Vol. 8. № 10. P. 793–798.
37. *Escudier B., Kataja V.; ESMO Guidelines Working Group.* Renal cell carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. Suppl. 4. P. 81–82.



# Литература

38. *De Reijke T.M., Bellmunt J., van Poppel H. et al.* EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer // *Eur. J. Cancer.* 2009. Vol. 45. № 5. P. 765–773.
39. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer // National Comprehensive Cancer Network Web site. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Доступно в сети Интернет с июня 2009.
40. *Rosenberg J.E., Weinberg V.K., Claros C. et al.* Phase I study of sorafenib and RAD001 for metastatic clear cell renal cell carcinoma // *ASCO meeting abstracts.* 2008. Abstract 5109.
41. *Yuan R., Kay A., Berg W.J., Leibold D.* Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy // *J. Hematol. Oncol.* 2009. Vol. 2. P. 45.
42. NCT00719264: Safety and Efficacy of Bevacizumab Plus RAD001 Versus Interferon Alfa-2a and Bevacizumab in Adult Patients With Kidney Cancer (L2201) // <http://www.clinicaltrials.gov>.
43. NCT00903175: Efficacy and Safety Comparison of RAD001 Versus Sunitinib in the First-Line and Second-Line Treatment of Patients With Metastatic Renal. Cell. Carcinoma (RECORD3) // <http://www.clinicaltrials.gov>.
44. Информация предоставлена компанией Novartis Pharma AG.
45. *Grünwald V., Karakiewicz P.I., Bavbek S.E. et al.* An international expanded-access programme of everolimus: Addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy // *Eur. J. Cancer.* 2011. Jul. 29.
46. *(oxaliplatin(Oxal)/5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LV) or reduce dose R-IFL (CPT-11+5-FU/LV) in advanced colorectal cancer (CRC): final efficacy data from intergroup study // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 23. Abstract 3621.
47. *Cassidy J., Cunningham D., Berry S. R. et al.* Surgery with curative intent in patients (pts) treated with first-line chemotherapy (CT) + bevacizumab (BEV) for metastatic colorectal cancer (mCRC): First BEAT and NO16966 // *J. Clin. Oncol. (ASCO meeting abstracts).* 2008. Vol. 26. Abstract 4022.
48. *Van Cutsem E., Rivera F., Berry S. et al.* Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. № 11. P. 1842–1847.
49. *Grothey A., Sugrue M.M., Purdie D.M. et al.* Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE) // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 33. P. 5326–5334. [Epub. 2008. Oct. 14].
50. *Falcone A., Masi G., Loupakis F. et al.* FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, and infusional 5FU/LV) in combination with bevacizumab (BV) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): A phase II study by the G.O.N.O. group // *J. Clin. Oncol. (ASCO meeting abstracts).* 2008. Vol. 26. Abstract 4031.
51. *Бесова Н.С., Хохлова С.В., Романов И.С., Горбунова В.А., Матякин Е.Г.* Цетуксимаб в лечении ряда солидных опухолей: достижения и перспективы // *Современная онкология.* 2008. Т. 10. № 2, репринт (материал опубликован в № 3). С. 2–11.
52. *Van Cutsem E., Nowacki M., Lang I. et al.* Select this article Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial // *J. Clin. Oncol. (ASCO meeting abstracts).* 2007. Abstract 4000.
53. *Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al.* Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study // *J. Clin. Oncol. (ASCO meeting abstracts).* 2007. Abstract 4035.
54. *Van Cutsem E., Lang I., D'haens G. et al.* KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience // *J. Clin. Oncol. (ASCO meeting abstracts).* 2008. Abstract 2.
55. *Bokemeyer C., Bondarenko I., Hartmann J.T. et al.* KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience // *J. Clin. Oncol. (ASCO meeting abstracts).* 2008. Abstract 4000.
56. *Koelme C. et al.* ASCO GI Congress 2010. Abstract 406.
57. *Van Cutsem E. et al.* ASCO GI Congress 2010. Abstract 281.
58. *Bokemeyer C. et al.* ASCO GI Congress 2010. Abstract 428.
59. *Amado R.G., Wolf M., Peeters M. et al.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 10. P. 1626–1634.
60. *Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. et al.* Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 13. P. 1658–1664.
61. *Peeters M., Price T.J., Cervantes A. et al.* Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 31. P. 4706–4713.

## Н.С. БЕСОВА

### Эволюция лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака. Таргетная терапия

1. *Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al.* High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200 // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 16. Suppl. P. 1s. Abstract 2.
2. *Kabbinavar F., Hurwitz H.I., Fehrenbacher L. et al.* Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 1. P. 60–65.
3. *Kabbinavar F., Schulz J., McCleod M. et al.* Bevacizumab (Avastin), a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor, prolongs progression free survival in first-line colorectal cancer (CRC) in subjects who are not suitable candidates for first-line CPT-11 // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 23. № 249. Abstract 3516.
4. *Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 23. P. 2335–2342.
5. *Saltz L.B., Clarke S., Díaz-Rubio E. et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 12. P. 2013–2019.
6. *Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. et al.* A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 1. P. 23–30.
7. *Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. et al.* N9741:FOLFOX



24. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 31. P. 4697–4705.
25. Folprecht G, et al., ASCO GI 2009. Abstract 296.
26. Bechstein W.O. et al. // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. Suppl. 15. Abstract 4091.
27. Garufi C. et al. // ASCO GI 2008. Abstract 367.
28. Samalin E. et al. // World Congress on Gastrointestinal Cancer 2009. A PD-0011.
29. Nordlinger B., Van Cutsem E., Gruenberger T. et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. № 6. P. 985–992.
14. Dredge K., Horsfall R., Robinson S.P. et al. Orally administered lenalidomide (CC-5013) is anti-angiogenic in vivo and inhibits endothelial cell migration and Akt phosphorylation in vitro // *Microvasc. Res.* 2005. Vol. 69. № 1–2. P. 56–63.
15. Davies F.E., Raje N., Hideshima T. et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma // *Blood.* 2001. Vol. 98. № 1. P. 210–216.
16. Richardson P., Mitsiades C., Schlossman R. et al. The treatment of relapsed and refractory multiple myeloma // *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2007. P. 317–323.
17. Zonder J.A., Crowley J., Hussein M.A. et al. Superiority of lenalidomide (Len) plus high-dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM): results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG trial S0232 // *Blood (ASH annual meeting abstracts).* 2007. Vol. 110. Abstract 77.
18. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N. et al. Randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed myeloma (E4A03), a trial coordinated by the Randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed myeloma (E4A03), a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group: Analysis of response, survival, and outcome // *J. Clin. Oncol. (ASCO meeting abstracts).* 2008. Vol. 26 (Suppl.). Abstract 8504.
19. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N. et al. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group // *Blood (ASH annual meeting abstracts).* 2007. Vol. 110. Abstract 74.
20. Palumbo A., Falco P., Corradini P. et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA – Italian Multiple Myeloma Network // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 28. P. 4459–4465.
21. Palumbo A.P., Falco T., Corradini P. et al. Bortezomib, pegylated-liposomal-doxorubicin and dexamethasone (PAD) as induction therapy prior to reduced intensity autologous stem cell transplant (ASCT) followed by lenalidomide and prednisone (LP) as consolidation and lenalidomide alone as maintenance // *J. Clin. Oncol. (ASCO meeting abstracts).* 2008. Vol. 26. Suppl. Abstract 8518.
22. Palumbo A., Delforge M., Catalano J. et al. A phase 3 study evaluating the efficacy and safety of lenalidomide combined with melphalan and prednisone in patients 65 years with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): continuous use of lenalidomide vs fixed-duration regimens // *Blood (ASH annual meeting abstracts).* 2010. Vol. 116. Abstract 622.
23. Palumbo A., Meletios D.A., Delforge M. et al. A phase III study to determine the efficacy and safety of lenalidomide in combination with melphalan and prednisone (MPR) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma // *Blood (ASH annual meeting abstracts).* 2009. Vol. 114. Abstract 613.
24. Richardson P.G., Lonial S., Jakubowiak A. et al. Safety and efficacy of lenalidomide (Len), bortezomib (Bz), and dexamethasone (Dex) in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (MM): A phase I/II study // *J. Clin. Oncol. (ASCO meeting abstracts).* 2008. Vol. 26. Suppl. Abstract 8520.
25. Stewart A.K., Trudel S., Al-Berouti B.M. et al. Lack of response to short-term use of clarithromycin (BIAXIN) in multiple myeloma // *Blood.* 1999. Vol. 93. № 12. P. 4441–4442.

## В.В. ПТУШКИН

### Применение леналидомида при лечении множественной миеломы. Обзор литературы

1. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies // *Blood.* 2008. Vol. 111. № 5. P. 2516–2520.
2. Piazza F.A., Gurrieri C., Trentin L., Semenzato G. Towards a new age in the treatment of multiple myeloma // *Ann. Hematol.* 2007. Vol. 86. № 3. P. 159–172.
3. Kumar S., Rajkumar S.V. Thalidomide and lenalidomide in the treatment of multiple myeloma // *Eur. J. Cancer.* 2006. Vol. 42. № 11. P. 1612–1622.
4. Kastritis E., Dimopoulos M.A. The evolving role of lenalidomide in the treatment of hematologic malignancies // *Expert Opin. Pharmacother.* 2007. Vol. 8. № 4. P. 497–509.
5. Anderson K.C. Lenalidomide and thalidomide: mechanisms of action-similarities and differences // *Semin. Hematol.* 2005. Vol. 42. № 4. Suppl. 4. P. S3–8.
6. Bartlett J.B., Dredge K., Dalglish A.G. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents // *Nat. Rev. Cancer.* 2004. Vol. 4. № 4. P. 314–322.
7. Hideshima T., Chauhan D., Shima Y. et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy // *Blood.* 2000. Vol. 96. № 9. P. 2943–2950.
8. Verhelle D., Corral L.G., Wong K. et al. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34+ progenitor cells // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. № 2. P. 746–755.
9. List A.F. Lenalidomide – the phoenix rises // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 21. P. 2183–2186.
10. Bruno B., Rotta M., Giaccone L. et al. New drugs for treatment of multiple myeloma // *Lancet Oncol.* 2004. Vol. 5. № 7. P. 430–442.
11. Knight R. IMiDs: a novel class of immunomodulators // *Semin. Oncol.* 2005. Vol. 32. № 4. Suppl 5. P. S24–30.
12. Corral L.G., Haslett P.A., Muller G.W. et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha // *J. Immunol.* 1999. Vol. 163. № 1. P. 380–386.
13. Mitsiades C.S., Mitsiades N., Koutsilieris M. The Akt pathway: molecular targets for anti-cancer drug development // *Curr. Cancer Drug Targets.* 2004. Vol. 4. № 3. P. 235–256.



# Литература

26. Niesvizky R., Jayabalan D.S., Christos P.J. et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/ Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naive symptomatic multiple myeloma // *Blood*. 2008. Vol. 111. № 3. P. 1101–1109.
27. Mark T., Jayabalan D., Coleman M. et al. Atypical serum immunofixation patterns frequently emerge in immunomodulatory therapy and are associated with a high degree of response in multiple myeloma // *Br. J. Haematol.* 2008. Vol. 143. № 5. P. 654–660.
28. Gay F., Rajkumar S.V., Coleman M. et al. Clarithromycin (Biaxin)-lenalidomide-low-dose dexamethasone (BiRd) versus lenalidomide-low-dose dexamethasone (Rd) for newly diagnosed myeloma // *Am. J. Hematol.* 2010. Vol. 85. № 9. P. 664–669.
29. Kumar S., Dispenzieri A., Lacy M.Q. et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma // *Leukemia*. 2007. Vol. 21. № 9. P. 2035–2042.
30. Paripati H., Stewart A.K., Fonseca R. et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization in myeloma // *J. Clin. Oncol.* (ASCO meeting abstracts). 2008. Vol. 26 (Suppl.). Abstract 8543.
31. Cook R.J., Vogl D., Mangan P.A. et al. Lenalidomide and stem cell collection in patients with multiple myeloma // *J. Clin. Oncol.* (ASCO meeting abstracts). 2008. Vol. 26. Suppl. Abstract 8547.
32. Mark T., Stern J., Furst J.R. et al. Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008. Vol. 14. № 7. P. 795–798.
33. McCarthy P., Owzar K., Anderson K.C. et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for multiple myeloma: CALGB 100104 // *Blood* (ASH annual meeting abstracts). 2010. Vol. 116. Abstract 37.
34. Attal M., Lauwers V., Marit G. et al. Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for myeloma: final analysis of the IFM 2005-02 // *Blood* (ASH annual meeting abstracts). 2010. Vol. 116. Abstract 310.
35. [FDA] US Food and Drug Administration. Accessed October 2008. FDA approves lenalidomide oral capsules (Revlimid) for use in combination with dexamethasone in patients with multiple myeloma. 2006 // <http://www.fda.gov/cder/Offices/OODP/whatsnew/lenalidomide.htm>.
36. Bladu J., Samson D., Reece D. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant // *Br. J. Haematol.* 1998. Vol. 102. P. 1115–1123.
37. Dimopoulos M., Spencer A., Attal M. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 21. P. 2123–2132.
38. Weber D.M., Chen C., Niesvizky R. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 21. P. 2133–2142.
39. Wang M., Dimopoulos M.A., Chen C. et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure // *Blood*. 2008. Vol. 112. № 12. P. 4445–4451.
40. Foa R., Weber D., Dimopoulos M. et al. Lenalidomide/dexamethasone improves response and prolongs time to progression, even in patients with IgA multiple myeloma: A sub-analysis of the MM-009/010 Studies // *Blood* (ASH annual meeting abstracts). 2007. Vol. 110. Abstract 4839.
41. San Miguel J.F., Dimopoulos M., Weber D. et al. Dexamethasone dose adjustments seem to result in better efficacy and improved tolerability in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who are treated with lenalidomide/dexamethasone (MM009/010 sub-analysis) // *Blood* (ASH annual meeting abstracts). 2007. Vol. 110. Abstract 2712.
42. Zangari M., Fink L., Knight R. et al. Effect on survival of lenalidomide and dexamethasone associated deep vein thrombosis (DVT) in relapsed multiple myeloma patients // *Haematologica*. 2008. Vol. 93. Suppl. 1. Abstract 0638.
43. Niesvizky R., Spencer A., Wang M. et al. Increased risk of thrombosis with lenalidomide in combination with dexamethasone and erythropoietin // *J. Clin. Oncol.* (ASCO meeting abstracts). 2006. Vol. 24. Suppl. Abstract 7506.
44. [EMA] European Medicines Agency. Scientific Discussion, 2007 // <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/revlimid/H-717-en6.pdf>. Accessed October 2008.
45. Morgan G.J., Schey S.A., Wu P. et al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients // *Br. J. Haematol.* 2007. Vol. 137. № 3. P. 268–269.
46. Knop S., Gerecke C., Liebisch P. et al. The efficacy and toxicity of the RAD regimen (Revlimid®, Adriamycin®, dexamethasone) in relapsed and refractory multiple myeloma – a phase I/II trial of “Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom” // *Blood* (ASH annual meeting abstracts). 2007. Vol. 110. Abstract 2716.
47. Knop S., Gerecke C., Liebisch P. et al. Results of a phase I/II trial of deutsche studiengruppe multiples myelom, showing efficacy and safety of RAD regimen (Revlimid®, Adriamycin®, dexamethasone) in relapsed/refractory multiple myeloma // *Haematologica*. 2008. Vol. 93. Suppl. 1. Abstract 0637.
48. Richardson P., Jagannath S., Raje N. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (Rev/Vel/Dex) in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (MM): preliminary results of a phase II study // *Blood* (ASH annual meeting abstracts). 2007. Vol. 110. Abstract 2714.
49. Anderson K.C., Jagannath S., Jakubowiak A. et al. Phase II study of lenalidomide (Len), bortezomib (Bz), and dexamethasone (Dex) in patients (pts) with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma (MM) // *J. Clin. Oncol.* (ASCO meeting abstracts). 2008. Vol. 26. Suppl. Abstract 8545.
50. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M. et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial // *Blood*. 2007. Vol. 110. № 10. P. 3557–3560.
51. Stadtmauer E.A., Weber D.M., Niesvizky R. et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma // *Eur. J. Haematol.* 2009. Vol. 82. № 6. P. 426–432.
52. San-Miguel J.F., Dimopoulos M.A., Stadtmauer E.A. et al. Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011. Vol. 11. № 1. P. 38–43.
53. Mateos M.V., Richardson P.G., Schlag R. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. Vol. 13. P. 2259–2266.
54. Dimopoulos M.A., Chen C., Spencer A. et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma // *Leukemia*. 2009. Vol. 23. № 11. P. 2147–2152.



# Литература

## Е.Е. ЗУЕВА, Е.Б. РУСАНОВА, К.Ю. СЛОБОДНЮК, Г.Н. САЛОГУБ Множественная миелома: современные направления иммунологического мониторинга

1. *Blattner W.A., Blair A., Mason T.J.* Multiple myeloma in the United States, 1950–1975 // *Cancer*. 1981. Vol. 48. № 11. P. 2547–2554.
2. *Dispenzieri A., Kyle R.A.* Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005. Vol. 18. № 4. P. 553–568.
3. *San Miguel J.F., Gutiérrez N.C., Mateo G., Orfao A.* Conventional diagnostics in multiple myeloma // *Eur. J. Cancer*. 2006. Vol. 42. № 11. P. 1510–1509.
4. *Бессмельцев С.С.* Диагностика и дифференциальный диагноз множественной миеломы // *Вопр. онкол.* 2004. Vol. 50. № 4. P. 406–416.
5. *Engelhardt M., Kleber M., Udi J. et al.* Consensus statement from European experts on the diagnosis, management, and treatment of multiple myeloma: from standard therapy to novel approaches // *Leuk Lymphoma*. 2010. Vol. 51. № 8. P. 1424–1443.
6. *Jacobson J.L., Hussein M.A., Barlogie B. et al.* A new staging system for multiple myeloma patients based on the Southwest Oncology Group (SWOG) experience // *Br. J. Haematol.* 2003. Vol. 122. № 3. P. 441–450.
7. *Chen-Kiang S.* Biology of plasma cells // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005. Vol. 18. № 4. P. 493–507.
8. *Zhu M.S., Liu D.G., Cheng H.Q. et al.* Expression of exogenous NF-IL6 induces apoptosis in Sp2/0-Ag14 myeloma cells // *DNA Cell Biol.* 1997. Vol. 16. № 2. P. 127–135.
9. *Pellat-Deceunynck C., Bataille R.* Normal and malignant human plasma cells: proliferation, differentiation, and expansions in relation to CD45 expression // *Blood Cells Mol Dis.* 2004. Vol. 32. № 2. P. 293–301.
10. *Medina F., Segundo C., Campos-Caro A. et al.* The heterogeneity shown by human plasma cells from tonsil, blood, and bone marrow reveals graded stages of increasing maturity, but local profiles of adhesion molecule expression // *Blood*. 2002. Vol. 99. № 6. P. 2154–2161.
11. *Bataille R., Robillard N., Pellat-Deceunynck C., Amiot M.* A cellular model for myeloma cell growth and maturation based on an intracлонаl CD45 hierarchy // *Immunol. Rev.* 2003. Vol. 194. P. 105–111.
12. *Jego G., Robillard N., Puthier D. et al.* Reactive plasmacytoses are expansions of plasmablasts retaining the capacity to differentiate into plasma cells // *Blood*. 1999. Vol. 94. № 2. P. 701–712.
13. *De Vos J., Hose D. Rème et al.* Microarray-based understanding of normal and malignant plasma cells // *Immunol. Rev.* 2006. Vol. 210. P. 86–104.
14. *Davies F.E., Rawstron A.C., Owen R.G., Morgan G.J.* Minimal residual disease monitoring in multiple myeloma // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2002. Vol. 15. № 1. P. 197–222.
15. *Русанова Е.Б., Куртова А.В., Степанова Н.В. и др.* Метод иммунофиксации в диагностике и мониторинге множественной миеломы // *Ученые записки СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова*. 2008. Т. 15. № 1. С. 68–72.
16. *Rawstron A.C., Orfao A., Beksac M. et al.* On behalf of the European Myeloma Network. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders // *Haematologica*. 2008. Vol. 93. P. 431–438.
17. *San Miguel J.F., Garcia-Sanz R., Gonzalez M., Orfao A.* Immunophenotype and DNA cell content in multiple myeloma // *Baillieres Clin. Haematol.* 1995. Vol. 8. № 4. P. 735–759.
18. *Chen-Kiang S.* Biology of plasma cells // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005. Vol. 18. № 4. P. 493–507.
19. *Lakshminarayanan R., Li Y., Janatpour K. et al.* Detection by immunofixation of M proteins in hypogammaglobulinemic patients with normal serum protein electrophoresis results // *Am. J. Clin. Pathol.* 2007. Vol. 127. № 5. P. 746–751.
20. *Steingrimsdottir H., Haraldsdottir V., Olafsson I. et al.* Monoclonal gammopathy: natural history studied with a retrospective approach // *Haematologica*. 2007. Vol. 92. № 8. P. 1131–1134.
21. *Русанова Е.Б.* Биологические особенности трансформации плазматических клеток и лабораторная диагностика множественной миеломы. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. СПб., 2009.
22. *Greipp P.R., Raymond N.M., Kyle R.A., O'Fallon W.M.* Multiple myeloma: significance of plasmablastic subtype in morphological classification // *Blood*. 1985. Vol. 65. № 2. P. 305–310.
23. *Bladé J., Samson D., Reece D. et al.* Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant // *Br. J. Haematol.* 1998. Vol. 102. № 5. P. 1115–1123.
24. *Lahuerta J.J., Mateos M.V., Martínez-López J. et al.* Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 35. P. 5775–5782.
25. *DiGiuseppe J.A.* Flow cytometric immunophenotyping of plasmacytic neoplasms // *Am. J. Clin. Pathol.* 2007. Vol. 127. № 2. P. 172–174.
26. *De Tute R.M., Jack A.S., Child J.A. et al.* A single-tube six-colour flow cytometry screening assay for the detection of minimal residual disease in myeloma // *Leukemia*. 2007. Vol. 21. № 9. P. 2046–2049.
27. *Paiva B., Vidriales M., Cervero J. et al.* Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation // *Blood*. 2008. Vol. 112. P. 4017–4023.
28. *Barlogie B., Epstein J., Shaughnessy J.D. Jr.* Going with the flow, and beyond, in myeloma // *Blood*. 2008. Vol. 112. № 10. P. 3917–3918.
29. *Morice W.G., Chen D., Kurtin P.J. et al.* Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenström's macroglobulinemia // *Mod. Pathol.* 2009. Vol. 6. P. 807–816.
30. *Olteanu H., Wang H.Y., Chen W. et al.* Immunophenotypic studies of monoclonal gammopathy of undetermined significance // *BMC Clin. Pathol.* 2008. Vol. 8. P. 13.

## А.К. ГОЛЕНКОВ, Е.В. ТРИФОНОВА, Л.Л. ВЫСОЦКАЯ, Е.В. КАТАЕВА, Т.Д. ЛУЦКАЯ, Т.А. МИТИНА, Г.А. ДУДИНА, И.В. БУРАВЦОВА Эффективность дазатиниба у больных хроническим миелолейкозом с резистентностью к терапии иматинибом

1. *Melo J.V., Barnes D.J.* Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer // *Nat. Rev. Cancer*. 2007. Vol. 7. № 6. P. 441–453.
2. *Haut A., Abbott W.S., Wintrobe M.M. et al.* Busulfan in the treatment of chronic myelocytic leukemia. The effect of long term intermittent therapy // *Blood*. 1961. Vol. 17. P. 1–19.
3. *Goldman J.* Management of chronic myeloid leukemia // *Semin. Hematol.* 2003. Vol. 40. P. 1–103.
4. *Baccarani M., Russo D., Rosti G., Martinelli G.* Interferon-alfa for chronic myeloid leukemia // *Semin. Hematol.* 2003. Vol. 40. № 1. P. 22–33.



# Литература

- Graham S.M., Jorgensen H.G., Allan E. et al. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro // *Blood*. 2002. Vol. 99. № 1. P. 319–325.
- Apperley J.F. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia // *Lancet Oncol*. 2007. Vol. 8. № 11. P. 1018–1029.
- Cortes J., O'Brien S., Borthakur G. et al. Efficacy of dasatinib in patients (pts) with previously untreated chronic myelogenous leukemia (CML) in early chronic phase (CML-CP) // *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2008. Vol. 112. № 74. Abstract 182.
- Hochhaus A., Kim D.W., Rousselot P. et al. Dasatinib (SPRYCEL(R)) 50 mg or 70 mg BID Versus 100 mg or 140 mg QD in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Resistant or Intolerant to Imatinib: Results of the CA180-034 Study // *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2006. Vol. 108. Abstract 166.
- Quintás-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25. № 25. P. 3908–3914.
- positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28. № 7. P. 1124–1130.
- Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. et al. First results of the NeoALTT0 trial (BIG 01-06 / EGF 106903): A phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer // 2010. SABCs Abstract Book. P. S3–3.
- Cortés J. et al. Pertuzumab monotherapy following trastuzumab-based treatment: Activity and tolerability in patients with advanced HER2-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* (ASCO meeting abstracts). 2009. Vol. 27. № 15. Suppl. Abstract 1022.
- Baselga J., Gelmon K.A., Verma S. et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28. № 7. P. 1138–1144.
- Krop I.E., Lorusso P., Miller K.D. et al. A phase 2 study of the HER2 antibody-drug conjugate trastuzumab-DM1 (T-DM1) in patients (pts) with advanced HER2-positive metastatic breast cancer, previously treated with trastuzumab, lapatinib and chemotherapy // 33th ESMO Congress Abstract Book. 2010. Abstract 5082.
- Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y. et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28. № 8. P. 1301–1307.
- Miller K., Wang M., Gralow J. et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med*. 2007. Vol. 357. № 26. P. 2666–2676.
- O'Shaughnessy J., Dieras V., Glaspy J. et al. Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of Avastin in combination with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer // SABCs. 2009. Poster 207.
- Greil R., Moik M., Reitsamer R. et al. Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neu-negative invasive breast cancer: Efficacy and safety in a phase II pilot study // *Eur. J. Surg. Oncol*. 2009. Vol. 35. № 10. P. 1048–1054.
- Forero-Torres A., Gallegher J., Jones C. et al. A pilot open-label trial of preoperative (neoadjuvant) letrozole in combination with bevacizumab in postmenopausal women with newly diagnosed operable breast cancer // *J. Clin. Oncol*. 2008. Vol. 26. Suppl. Abstract 625.
- O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J. et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple negative breast cancer // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 364. № 3. P. 205–214.
- O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J. et al. Efficacy of BSI-201, a poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial // *J. Clin. Oncol*. 2009. Vol. 27. № 18s. Suppl. Abstract 3.

## М.Б. СТЕНИНА, М.А. СКРЫПНИКОВА

### Таргетная терапия рака молочной железы

- Longo R., Torino F., Gasparini G. Targeted therapy of breast cancer // *Curr. Pharm. Des*. 2007. Vol. 13. № 5. P. 497–517.
- Andreopoulou E., Gaiotti D., Kim E. et al. Feasibility and cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin plus trastuzumab in heavily pretreated patients with recurrent HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *Clin. Breast Cancer*. 2007. Vol. 7. № 9. P. 690–696.
- Dawood S.S., Kristine B., Hortobagay G.N. et al. Prognosis of women with stage IV breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional based review // *Proc. ASCO* 2008. Vol. 26. № 15S. Abstract 1018.
- Жукова Л.Г. Современные возможности и перспективы таргетной терапии при раке молочной железы // *Практическая онкология*. 2010. Т. 11. № 3. С. 182–191.
- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // *Lancet*. 2010. Vol. 375. № 9712. P. 349–350.
- Gomez H.L., Doval D.C., Chavez M.A. et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol*. 2008. Vol. 26. № 18. P. 2999–3005.
- Cameron D., Casey M., Press M. et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses // *Breast Cancer Res. Treat*. 2008. Vol. 112. № 3. P. 533–543.
- Johnston S., Pippen J. Jr., Pivot X. et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol*. 2009. Vol. 27. № 33. P. 5538–5546.
- Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2 – positive, hormone receptor – positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study // *J. Clin. Oncol*. 2009. Vol. 20. P. 5529–5537.
- Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M. et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-

## С.Д. МИТРОХИН, Ю.И. СТЕРНИН

### Значимость иммунобиологических препаратов в профилактике инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных

- Horan T.C., Gaynes R.P., Martone W.J. et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol*. 1992. Vol. 13. № 10. P. 606–608.



# Литература

- Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L. et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 1999. Vol. 20. № 4. P. 250–278; 279–280.
- Kirkland K.B., Briggs J.P., Trivette S.L. et al. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 1999. Vol. 20. № 11. P. 725–730.
- Nichols R.L. Prophylaxis for surgical infections // Infectious Diseases Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. (Eds.). 2nd ed., Philadelphia etc.: W.B. Saunders Company, 1998. P. 470–480.
- Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии. Пособие для врачей / Под ред. В.Д. Федорова, В.Г. Плешкова, Л.С. Страчунского. Смоленск, 2004. 18 с.
- Guidelines on prevention and control of hospital associated infections. World Health Organization, 2002. 50 p.
- Poulsen K.B., Bremmelgaard A., Sørensen A.I. et al. Estimated costs of post-operative wound infections. A case-control study of marginal hospital and social security costs // Epidemiol. Infect. 1994. Vol. 113. № 2. P. 283–295.
- Митрохин С.Д. Инфекционные осложнения в хирургии: антибактериальная профилактика и терапия // Инфекции и антимикробная химиотерапия. 2002. Т. 4. № 2. С. 50–58.
- Дмитриева Н.В., Шевцова Д. Антибиотикопрофилактика в медицинской практике. М., 2000. 128 с.
- Тец В.В., Артеменко Н.К., Заславская Н.В. и др. Исследование влияния экзогенных протеолитических ферментов на бактерии // Врачебное сословие. 2006. № 5–6. С. 46–49.
- Health Protection Agency. Surveillance of Surgical Site Infection in England, October 1997 to September 2005. London: Health Protection Agency, 2006. 123 p.
- Митрохин С.Д. Инфекции в онкологической клинике: актуальность, диагностика, профилактика и лечение // Фарматека. 2003. № 13. С. 26–33.
- Инфекции в онкологии / Под ред. М.И. Давыдова, Н.В. Дмитриевой. М.: Практическая медицина, 2009. 472 с.
- Митрохин С.Д., Соколов А.А., Амерханова А.М. и др. Комплексная профилактика послеоперационных нозокомиальных инфекций у больных колоректальным раком // Сопроводительная терапия в онкологии. 2006. № 4. С. 34–38.
- Полиферментные препараты в гнойной хирургии: Методические рекомендации / Под ред. член-корр. РАМН Н.А. Ефименко. М., 2005. 32 с.
- Системная энзимотерапия. Опыт и перспективы / Под ред. В.И. Кулакова, В.А. Насоновой, В.С., Савельева. СПб.: Интер-Медика, 2004. 264 с.
- Системная энзимотерапия в профилактике и лечении осложнений послеоперационного периода: Пособие для врачей / Под ред. В.С. Савельева. М., 2009. 32 с.
- Митрохин С.Д. Дисбактериоз: современные представления. Диагностика. Возможности лечения // Антибиотики и химиотерапия. 2004. Т. 49. № 7. С. 22–33.
- Исаков Ю.Ф., Степанов Э.Л., Подопригора Г.И. и др. Гнотобиология в хирургии. М., 1982. 224 с.
- Тец В.В., Кнорринг Г.Ю., Артеменко Н.К. и др. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии // Антибиотики и химиотерапия. 2004. Т. 49. № 12. С. 9–13.
- Ткачук В.Н., Лукьянов А.Э., Носков Н.Ю. Эффективность системной энзимотерапии при лечении больных хроническим бактериальным простатитом // 3-я Всероссийская конференция «Мужское здоровье»: материалы. М., 2006. С. 88.
- Воробьев А.А., Бондаренко В.М., Лыкова Е.А. и др. Микроэкологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидо-содержащими пробиотиками // Вестник Российской академии наук. 2004. № 2. С. 13–16.
- Поспелова В.В., Рахимова Н.Г., Ханина Г.И., Халенова М.П. Биопрепараты, нормализующие микрофлору кишечника: итоги двадцатилетних исследований по проблеме // Антибиотики и колонизационная резистентность. М., 1990. С. 172–181.
- Руш К., Руш Ф. Микробиологическая терапия. Теоретические основы и практическое применение. Пер. с нем. М.: Арнебия, 2003. 160 с.
- Митрохин С.Д., Соколов А.А., Мионов А.Ю., Зубков М.М. Патогены инфекционных осложнений у больных раком мочевого пузыря и их чувствительность к антимикробным препаратам // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2008. № 4. С. 110–121.

## Интернет-магазин медицинской книги

[www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



- ~ Только **НОВИНКИ**
- ~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств
- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах  
вашего города. **Зайдите к нам!**

## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Теперь вы можете оформить подписку в редакции по льготной цене.

Редакционная подписка – это:

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

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

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

ООО «Медфорум-Медиа»

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

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713716953	КПП 771301001	Сч. №	40702810487810000500
Получатель ООО «Медфорум-Медиа»			
Банк получателя ОАО АКБ «РОСБАНК»		БИК Сч. №	044552272 30101810200000000272

СЧЕТ № 2-ОГ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г.

Заказчик:

Плательщик:

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

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)





# HER2-положительный рак молочной железы? ГЕРЦЕПТИН.

Герцептин снижает  
риск смерти на 34%\*

\* Smith I, et al. Lancet 2007; 369:29-36. 2-year follow-up trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial.

## Показания

Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);
- в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых).

Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии.

Распространенная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в комбинации с капецитабином или внутривенным введением 5-фторурацила и препаратом платины в случае отсутствия предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатической болезни.

## Противопоказания

Повышенная чувствительность к трастузумабу или любому другому компоненту препарата.

*С осторожностью применять при:*

Ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сопутствующих заболеваниях легких или метастазах в легкие, предшествующей терапии кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклинами/циклофосфамидом.

## Побочное действие

*Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Герцептин®, возникли у ≥10% пациентов:*

со стороны организма в целом: боли в животе, слабость, боли в грудной клетке, озноб, лихорадка, головные боли, боли;  
со стороны системы пищеварения: диарея, тошнота, рвота;  
со стороны костно-мышечной системы: артралгии, миалгии;  
со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сыпь.

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению, РУ ПН015932/01, ПН012038/01



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



# ЭРБИТУКС® ЦЕТУКСИМАБ

Блокируя рост опухоли – продлевает жизнь

## Эрбитукс в 1-ой линии терапии мКРР<sup>1</sup> индивидуальный подход для оптимизации результатов лечения

Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

**ЭРБИТУКС (цетуксимаб): краткая инструкция по медицинскому применению. ПРИМЕЧАНИЕ:** перед назначением ЭРБИТУКСа следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Форма выпуска: \*ЭРБИТУКС, раствор для инфузий 5 мг/мл. Каждый стеклянный флакон содержит 10 мл, 20 мл, 50 мл или 100 мл раствора. На рынке могут быть представлены не все размеры флаконов. Вспомогательные вещества: натрия хлорид, глицин, полисорбат-80, лимонной кислоты моногидрат, натрия гидроксид, вода для инъекций. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (мКРР) в комбинации со стандартной химиотерапией (ХТ) или в виде монотерапии (МТ) мКРР в случае неэффективности предшествующей ХТ иринеотеканом или оксалиплатином, а также при непереносимости иринеотекана; местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (МРПРШ) в комбинации с лучевой терапией (ЛТ); рецидивирующего или метастатического (РМ) ПРШ в комбинации с ХТ на основе препаратов платины или в случае неэффективности предшествующей ХТ платиносодержащими препаратами или в виде МТ РМПРШ при неэффективности предшествующей ХТ. Дозы и способ применения: ЭРБИТУКС вводится 1 раз в неделю. Начальная доза (400 мг/м<sup>2</sup>) вводится внутривенно капельно в течение 120 минут; последующие дозы (250 мг/м<sup>2</sup>) вводится в течение 60 минут. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин. Для введения препарата следует использовать отдельную внутривенную линию. Введение следует выполнять под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. Необходим тщательный мониторинг пациента в течение инфузии и в течение не менее 1 часа после ее завершения. Необходимо иметь оборудование и лекарственные препараты для проведения реанимационных мероприятий. Перед первой инфузией препарата следует выполнить премедикацию антигистаминным средством и кортикостероидом. Также рекомендуется ее проведение и перед всеми последующими инфузиями. \*ЭРБИТУКС 5 мг/мл: вводится внутривенно с использованием инфузионной помпы, системы для внутривенных инфузий или шприцевой помпы со встроенным фильтром. ЭРБИТУКС вводится первым; введение химиопрепаратов производится не ранее чем через 1 час после завершения инфузии ЭРБИТУКСа. мКРР: терапия ЭРБИТУКСом должна продолжаться до прогрессирования заболевания. ПРШ (местнораспространенный): терапию ЭРБИТУКСом начинают за 1 неделю до лучевой терапии и продолжают до завершения ее курса. Применение в отдельных популяциях: не требуется коррекции дозы препарата у лиц пожилого возраста (опыт применения у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен). Безопасность и эффективность препарата у детей не определены. В исследованиях включались только пациенты, имевшие адекватную функцию почек, печени и костного мозга. Противопоказания: реакции гиперчувствительности (3 или 4 степени) на ЭРБИТУКС в анамнезе. Следует также оценить противопоказания к применению совместно назначаемых химиотерапевтических средств или лучевой терапии. Особые предостережения и меры предосторожности: Инфузионные реакции: при применении ЭРБИТУКСа отмечались тяжелые инфузионные реакции. Их развитие обычно происходит в течение первой инфузии препарата и до 1 часа после ее завершения, однако они могут развиваться и через несколько часов или во время следующих инфузий. При развитии тяжелых инфузионных реакций необходима немедленная отмена ЭРБИТУКСа; может потребоваться проведение неотложной терапии. При развитии инфузионных реакций легкой или средней степени тяжести необходимо уменьшить скорость инфузии и придержать ее во время всех последующих инфузий. Необходим тщательный мониторинг пациентов, имеющих недостаточно хорошее общее состояние и сердечно-легочные заболевания в анамнезе. Кожные реакции: при развитии у пациента тяжелых кожных реакций (≥3 степени) лечение ЭРБИТУКСом следует временно прекратить. Возобновление терапии допускается только после разрешения симптоматики до уровня, соответствующего не более 2 степени. Развитие второго или третьего эпизода тяжелых кожных реакций требует снижения дозы препарата (до 200 мг/м<sup>2</sup> после второго и до 150 мг/м<sup>2</sup> – после третьего эпизода) при его повторных введениях, выполнение которых допускается только после разрешения симптоматики до уровня, соответствующего не более 2 степени. Развитие четвертого эпизода тяжелой кожной реакции или отсутствие ее разрешения до уровня, соответствующего 2 степени, в течение межэпизодного интервала, требует завершения терапии ЭРБИТУКСом. Нарушения со стороны дыхательной системы: описаны единичные случаи интерстициальных заболеваний легких с неизвестной причинно-следственной связью с применением ЭРБИТУКСа. При постановке данного диагноза ЭРБИТУКС следует немедленно отменить и начать соответствующее лечение. Электролитные нарушения: описаны случаи развития тяжелой гипомagneмией, обратимой после отмены ЭРБИТУКСа. Беременность и лактация: применение ЭРБИТУКСа в период беременности или у женщин, не использующих адекватные методы контрацепции, допускается только в случаях, когда потенциальная польза препарата для матери превосходит его потенциальный риск для плода. Не рекомендуется грудное кормление на фоне терапии ЭРБИТУКСом и в течение 2 месяцев после введения последней дозы. Нежелательные эффекты: очень часто (≥1/10); кожные реакции (преимущественно акнеподобная кожная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, десквамация, гипертрихоз, а также нарушения со стороны ногтей и единичные случаи некрозов кожи), гипомagneмия, инфузионные реакции легкой или средней степени (в частности, повышение температуры тела, озноб, головокружение или диспноэ), мукозит легкой или средней степени, который может приводить к развитию носовых кровотечений, повышение активности печеночных ферментов. Часто (≥1/100, <1/10): головная боль, конъюнктивит, диарея, тошнота, рвота, утомляемость, дегидратация, гипокальциемия, анорексия, снижение массы тела, тяжелые инфузионные реакции, в редких случаях с летальным исходом, некоторых из которых могут иметь анафилактическую или анафилактоидную природу (в том числе бронхоспазм, крапивница, повышение или снижение артериального давления, потеря сознания или шок); в редких случаях – стенокардия, инфаркт миокарда или остановка сердца. Нечасто (>1/1000, <1/100): блефарит, кератит, тромбоз глубоких вен, тромбозомболия легочной артерии. Частота неизвестна: суперинфекции кожных поражений с развитием осложнений (в частности, флегмоны, рожистого воспаления, стафилококкового ожогоподобного кожного синдрома или сепсиса), асептический менингит. При применении ЭРБИТУКСа в комбинации с лучевой терапией на область головы и шеи возможно развитие дополнительных нежелательных эффектов, типичных для лучевой терапии (в частности, мукозита, лучевого дерматита, дисфагии или лейкопении, преимущественно в виде лимфоцитопении). Частота тяжелого острого лучевого дерматита, мукозита и поздних постлучевых нарушений была несколько выше при комбинировании лучевой терапии и цетуксимабом. Владелец регистрационного удостоверения: Мерк КГаА, Франкфуртер штрассе 250, 64293 Дармштадт, Германия. Номер регистрационного удостоверения ЛСР - 002745/09. ЭРБИТУКС® – зарегистрированный товарный знак компании ImcOne LLC, подразделения, принадлежащего Eli Lilly and Company, используемый по лицензии компанией Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

<sup>1</sup> Van Cutsem E et al. Cetuximab plus FOLFOX in the treatment of metastatic colorectal cancer – the influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: Updated data from the CRYSTAL trial. ASCO GI 2010, Abstract No. 281.

# Merck Serono

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

# MERCK