

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, радиологии и гематологии

№ 1
ноябрь 2005

Начало новой эры противоопухолевой терапии

Анемия при злокачественных опухолях

Неходжкинские лимфомы

Рак шейки матки

**ТЕМА НОМЕРА: немелкоклеточный
рак лёгкого**

Предварительный план конференций и выставок компании МЕДФОРУМ и проекта «Эффективная фармакотерапия» на 2005-2006 гг.



Наименование мероприятия	Дата и место проведения	Ориентировочное кол-во участников	Примечание
2005 год			
Научно-практическая конференция акушеров-гинекологов Московского региона «Эффективная фармакотерапия и современные медицинские технологии в практической деятельности акушеров-гинекологов»	18 ноября (Москва, МОНИКИ)	280-350 врачей	Генеральный спонсор – компания ФИК МЕДИКАЛЬ. Медицинская выставочная экспозиция «МЕДЭКСПО»
Конференция «Первичная медико-санитарная и гинекологическая помощь» для семейных врачей, акушеров-гинекологов, терапевтов	7-8 декабря (Санкт-Петербург, МАПО)	280-350 врачей	Медицинская выставочная экспозиция «МЕДЭКСПО»
2006 год			
Международный форум «Акушерство и гинекология XXI века: практические достижения и перспективы»	20-22 февраля (Москва)	750-820 врачей	Медицинская выставочная экспозиция «МЕДЭКСПО». Специальная секция для педиатров – «Здоровье матери и ребенка» «Социально-значимые заболевания в практике акушера-гинеколога»
Научно-практическая конференция и рабочее совещание акушеров-гинекологов ЦФО. Медицинская выставка «Медэкспо 06»	14-16 июня (Москва)	520-600 врачей	Конкурс среди научных работников и практических врачей акушеров-гинекологов по нескольким номинациям. Главные призы конкурса – деловая поездка во Францию
Конференция «Перспективы развития первичной медико-санитарной и гинекологической помощи в Санкт-Петербурге и СЗФО»	12-13 сентября (Санкт-Петербург, МАПО)	350-400 врачей	Специализированные секции для семейных врачей, терапевтов, акушеров-гинекологов
Конференция «Акушерство и гинекология Московского региона»	15-16 ноября (Москва)	420-500 врачей	Медицинская экспозиция «МЕДЭКСПО»

Конференции и выставки организуются под патронатом Государственной думы, общественно-политических движений и партий, МЗ и СР РФ, органов управления здравоохранения федеральных округов России, Министерства здравоохранения Правительства Московской области, Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, МОНИКИ, МАПО, отраслевых НИИ, Попечительского совета журнала «ЭФ в акушерстве и гинекологии».

Врачебная аудитория: акушеры-гинекологи, терапевты, педиатры, врачи общей практики.

Координаты оргкомитета: (095) 211-46-77, 211-44-29, 786-87-63. E-mail – expo@webmed.ru

Координатор программы: Моисеева Наталья Александровна

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



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

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

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

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

Основные рубрики журнала ЭФ:

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Эффективная фармакотерапия
Доказательная медицина
Качественная клиническая практика

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

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (8500 экз.)

Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским Вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, прямая адресная доставка лечащим врачам (Москва, Санкт-Петербург), с 2006 года - в Екатеринбурге, Ростове, Новосибирске, с использованием БД редакции и технологий call центров, раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех специализированных медицинских мероприятиях.

Со второго полугодия 2006 года включение в подписные каталоги подписка на почте во всех субъектах РФ через подписные агентства: Роспечать, Пресса России, Объединенный каталог, альтернативные и региональные агентства.

Специализированное распространение:

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

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:

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

График выхода журнала в 2006 году

- №1 Февраль 2006 - к научно-практической конференции по онкологии и гематологии.
- №2 Апрель 2006 - к конгрессу "Человек и лекарство"
- №3 Июнь 2006 - ко Дню медицинского работника
- №4 Сентябрь 2006 - к съезду онкологов
- №5 Ноябрь 2006 - к научно-практическим конференциям по онкологии и гематологии

РОССИЙСКИЙ ОНОКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР им. Н.Н. Блохина РАМН ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ 2006

Наименование мероприятия	Дата и место проведения	Организаторы, контакты
Международная конференция под эгидой Международного противоракового союза «Профилактика и лечение злокачественных опухолей, связанных с курением»	27-29 марта 2006г. конференц-зал НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН	ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Национальный институт рака США, Европейская школа по онкологии, Российско-американский альянс по онкологии тел.: +7-095-324-1504; факс: +7-095-323-5355 e-mail: info@eso.ru; web-сайт: www.eso.ru
Европейская школа по онкологии – Семинар на Красной площади «Современные тенденции в детской онкологии»	3-4 апреля 2006 г. Москва, ул. Моховая, д. 15/1, стр. 1, гостиница «Le Royai Meridien National»	Европейское общество по медицинской онкологии (ESMO) Совет молодых ученых ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН тел.: +7-095-324-1504; факс: +7-095-323-5355 e-mail: info@eso.ru; web-сайт: www.eso.ru
Образовательный курс ESMO по онкогинекологии	27-28 апреля 2006 г. конференц-зал НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН	Европейская школа по онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН Совет молодых ученых ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН тел.: +7-095-324-1504; факс: +7-095-323-5355 e-mail: info@eso.ru; web-сайт: www.eso.ru
Европейская школа по онкологии «Лучевая диагностика и интервенционная радиология в клинической онкологии»	16-17 мая 2006 г. конференц-зал НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН	Московский филиал Европейской школы по онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН тел.: +7-095-324-1504; факс: +7-095-323-5355 e-mail: info@eso.ru; web-сайт: www.eso.ru
IV международная конференция «Инфекции и сопроводительная терапия в онкологии»	18-19 мая 2006 г. конференц-зал НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН	ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН тел./факс: +7-095-324-1840
XIX Европейская конференция EMSOS по опухолям костных и мягких тканей	24-27 мая 2006 г. гостиница «Holiday Inn Lesnaya», Москва	ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН Европейское общество по изучению опухолей костей и мягких тканей (EMSOS) тел.; +7-095-324-1504; факс: +7-095-323-5355 e-mail: info@eso.ru; web-сайты: www.emsos2006.org; www.eso.ru
Учебный курс МАГАТЭ «Медицинская физика»	28 мая-1 июня 2006 г. Конференц-зал НИИ ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН	ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Европейское общество по терапевтической и радиационной онкологии (ESTRO) тел.: +7-095-324-1504; факс: +7-095-323-5355 e-mail: info@eso.ru; web-сайты: www.eso.ru
III Российская конференция с международным участием «Иммунология гемопоза»	6 июня 2006 г. конференц-зал НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН	ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН тел.: +7-095-324-9069
X Российский онкологический конгресс	21- 23 ноября 2006 г. Москва, проспект Вернадского д., 84 Российская государственная академия государственной службы при Президенте РФ	ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН тел.: +7-095-324-2660; web-сайт: www.rosoncoweb.ru



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

В онкологии, гематологии и радиологии

№1 ноябрь 2005

Редакция журнала:

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

научный редактор **Е. Приходько**
(e-mail: oncogen@webmed.ru)

выпускающий редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: redaktor@webmed.ru)

корректор **И. Боброва**
дизайнер **Д. Иллин**
(e-mail: designer@webmed)

верстка **Т. Шавшукова**
набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **И. Капралова**

менеджер по рекламе **Д. Вишнеvский**

менеджер по организации конференций **Н. Моисеева**

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: рак легкого

В. А. Горбунова, А. Ф. Маренич, Ю.Ю. Пчелин

Современные возможности химиотерапии больных с местнораспространённым и метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого **6**

онкогинекология

А.Г. Кедрова, В.В. Кузнецов, Ю.И. Подистов, В.В. Брюзгин, В.П. Козаченко

Роль ИЗОПРИНОЗИНА в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки **12**

К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов, А.И. Лебедев, В.М. Нечушкина, Т.И. Захарова, С.А. Тюляндин

Современные подходы к лечению рака шейки матки **16**

рак молочной железы

М.Р. Личиницер, И.П. Ганьшина

Герцептин в адъювантной терапии рака молочной железы **22**

лекции для врачей

И.В. Поддубная

Неходжкинские лимфомы.
Современный взгляд на классификацию и новые стандарты терапии **26**

клиническая практика

В.В.Бредер, Н.С.Бесова, В.А. Горбунова

Лечение анемии при злокачественных опухолях. Эффективность ЭПРЕКСА **36**

форум (конференции, выставки, семинары)

Инновационные технологии в онкологии **41**

Начало новой эры противоопухолевой терапии **42**

Schering AG в России: первые 100 лет **44**

Компании и их продукция **48**

юбилей

Отделению гинекологии НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 45 лет **52**

Редакционный совет:

В.А. Горбунова (Москва)

В.В.Дворниченко (Иркутск)

Б.Н. Зырянов (Томск)

С. В. Козлов (Самара)

В.И. Невожай (Владивосток)

М..Р Личиницер (Москва)

Н.И. Переводчикова (Москва)

И.В. Поддубная (Москва)

Ю.С. Сидоренко (Ростов- на- дону)

С.А. Тюляндин (Москва)

Р. Ш.Хасанов (Казань)

В.Б.Шаманский (Екатеринбург)

контактная информация:

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр.3, 5 этаж
Тел. (095) 611-46-77, 611-44-29, 786-87-63
www.webmed.ru

Тираж 8500 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
N 106-7705Л от 8.09.2005 г.

15 сентября – День Всемирной борьбы с лимфомами

15 сентября в Лондоне стартовала программа, инициированная Обществом больных лимфомами, под названием «Маяк надежды», приуроченная ко Дню Всемирной борьбы с лимфомами. Это событие было призвано привлечь внимание мировой общественности к проблеме лимфом. Общество больных лимфомами основано в сентябре 2003 года при поддержке швейцарской фармацевтической компании «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.». На сегодняшний день оно насчитывает более 7 000 членов – жителей Европы, Азии, Австралии, Северной и Южной Америк. Количество членов общества постоянно растет, что объясняется повышенным интересом к этому заболеванию во всем мире. Общество тесно сотрудничает с такими международными организациями, как Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) и Меж-

дународное Объединение Против Рака (МОПР).

В странах Западной Европы заболеваемость составляет около 12-15 случаев на 100 000 населения в год. В России ежегодно диагностируется более 11 000 новых случаев заболевания лимфомами, что составляет около 4% всех раковых заболеваний.

Специалисты уверены, что такая статистика связана с низкой медицинской культурой населения, которая не позволяет максимально эффективно использовать новейшие средства лечения, находящиеся в распоряжении врачей. Поэтому важнейшей задачей государства и социально ответственных организаций врачи считают необходимость просвещения населения в связи с появлением новейших средств борьбы с лимфомами.

Центр детской онкологии в Москве

Министр здравоохранения и социального развития РФ Михаил Зурабов и статс-секретарь министерства здравоохранения и социального обеспечения ФРГ Клаус Шредер подписали в Берлине Меморандум о сотрудничестве по созданию в Москве Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Центр будет иметь статус государственного российского учреждения и соответствовать современным высокотехнологичным методам диагностики, лечения и реабилитации гематологических, онкологических больных и пациентов с заболеваниями иммунной системы. Российская сторона намерена

обеспечить в полном объеме финансирование всех связанных с созданием центра проектно-строительных работ. Германская сторона в свою очередь подтверждает, что в ФРГ существует ряд научно-исследовательских и клинических учреждений, имеющих аналогичную специализацию, как и планируемый в Москве центр. Эти учреждения располагают особым опытом оказания консультативной помощи, который может быть использован при создании данного центра. Германская сторона будет содействовать вовлечению этих учреждений в процесс создания центра, говорится в Меморандуме.

Вирус для лечения рака

Австралийская биотехнологическая компания Psiron Limited начала предварительные испытания на вирусе для лечения рака. В работе используется существующий в природе вирус Коксаки А21, который вызывает легкое респираторное заболевание у взрослых людей. В настоящее время исследования находятся на преclinical стадии, и главная задача медиков убедиться в безопасности вирусного лечения. В испытаниях участвовали два пациента с меланомой в терминальной стадии и множественными метастазами. После введения вируса в опухоль у пациентов не было обнаружено никаких негативных реакций. Ранее испытания на мышах показали, что вирус способен избирательно связываться с раковыми клетками и убивать их. Уже в этом году начнется первая фаза клинических испытаний нового метода виротерапии.

Новые методы лечения болезни Ходжкина

Немецкие специалисты в области онкологии выяснили, что лечение болезни Ходжкина на начальной стадии может проводиться со сниженными дозами радиации и химиотерапией без потери эффективности. Более того, побочные эффекты для здоровья пациентов, которые всегда наблюдаются после лучевой терапии, значительно уменьшаются.

Болезнь Ходжкина, или лимфогранулематоз – злокачественное заболевание лимфотической системы, впервые описанное в 1666 году. Частота лимфогранулематоза составляет около 3 случаев на миллион населения в год. Заболевание встречается во всех возрастных группах, причем мужчины болеют им чаще, чем женщины.

В течение четырех лет ученые исследовали 1131 пациента, страдающего лимфомой Ходжкина. Врачи наблюдали, как снижение радиации с 30 до 20 Гр в совокупности с химиотерапией влияет на ход лечения рака.

Были получены обнадеживающие данные: 98% пациентов после лечения щадящим облучением пережили стадию полной ремиссии рака. И только у 2,5% больных за время исследования возник рецидив лимфомы Ходжкина. 13 человек не дожили до окончания исследования.

Разработан противораковый препарат

Американские ученые разработали первый противораковый препарат, способный проникать в мозг сквозь защитные барьеры организма, так что его в принципе можно использовать для лечения мозговых раковых опухолей.

Об этом сообщил Нобелевский лауреат Эндрю Скалли из Тулэйнского университета в Новом Орлеане и д-р Уильям Банкс из университета в Сан-Луисе. «Следующим шагом будет получение препарата для клинической практики», – сказал д-р Скалли. Он предсказал, что такое лекарство будет доступно онкологам уже через два-три года.

Защитные барьеры, охраняющие мозг, состоят из особых клеток на внутренних стенках мозговых сосудов, препятствующих проникновению в мозг посторонних молекул. Ни один из тысяч ежегодно разрабатываемых противораковых препаратов до сих пор не мог преодолеть эти защитные барьеры. «Появление препарата, способного проникнуть к мозговой опухоли, – заявил исследователь из Аризонского университета Томас Дэвис, – это настоящий прорыв в терапии рака мозга».

Холод против рака легких

Британские врачи начали применять криотерапию, или лечение холодом, для пациентов, больных раком легких. В Харфилдском госпитале (Harefield Hospital) в Англии при помощи такого способа были успешно вылечены 16 человек.

Суть технологии заключается в том, что через 12-сантиметровый разрез в грудной стенке непосредственно в опухоль вводится особый прибор, замораживающий ее жидким азотом до – 190 градусов по Цельсию. Превращенное в ледяной шарик раковое образование в течение последующих трех-шести месяцев распадается, не причиняя вреда пациенту.

Метод особенно эффективен для лечения пациентов с ранней стадией рака, которые по состоянию здоровья не могут быть подвержены обычной операции, когда опухоль просто вырезается. Кроме того, метод малоинвазивен и больные могут покинуть клинику на четвертый день после операции.

Новости эндоскопии

Иркутские медики запатентовали новый метод ранней диагностики рака желудочно-кишечного тракта. Они первыми в мире обратили внимание на то, что при исследованиях жидкость играет роль оптической линзы.

Структура органа выглядит более четко, свет в водной среде подчеркивает каждое изменение, которое при обычном осмотре увидеть невозможно. Кроме того, поверхность желудка всегда покрыта слизью, что при высвечивании эндоскопом создает блики. Они исчезают, если во время сканирования пищеварительный орган наполнить водой.

По словам зав. отделом эндоскопии областного диагностического центра Неустроева, данные эффекты дают возможность более четко локализовать поражение, рассмотреть его рельеф и предположить с большей или меньшей долей вероятности, злокачественное это образование, доброкачественное или предраковое.

Благотворительная акция компании “Нижфарм”

В октябре компания “Нижфарм” передала лекарственные средства в благотворительный общественный фонд помощи больным с тяжелыми нарушениями системы крови “Гематология и интенсивная терапия” (Москва), созданный врачами крупнейшего в России Гематологического научного центра РАМН.

В клинику Центра постоянно поступают больные из всех регионов страны. Это требует существенных ежедневных затрат: на приобретение многочисленных дорогостоящих реактивов и медикаментов, оплату коммунальных услуг и электроэнергии, и, зачастую, обеспечения содержания пациентов, среди которых дети и подростки, пожилые люди, инвалиды I группы. Средства Центра на все катастрофически не хватает.

С целью обеспечения медицинскими препаратами пациентов Центра, а также остальных граждан, обращающихся за помощью в действующий при Центре благотворительный фонд, компанией “Нижфарм” были переданы упаковки с лекарственными мазями, антибиотиками, атравматическими повязками, суппозиториями, применяемыми для лечения и профилактики различных заболеваний.

Очевидно, что гематологические больные, как и онкологические, являются одной из самых незащищенных в социальном отношении групп населения. Поэтому очень важно и необходимо поддержать их, оказав посильную помощь в получении лекарственных средств.

Выживаемость детей с болезнями крови

Выживаемость детей с болезнями крови в Красноярском крае за последние годы возросла до 95%. “В крае наблюдается рост онкологической заболеваемости, несмотря на современные методы лечения. Однако при лечении детей с болезнями крови с помощью зарубежных технологий выживаемость повысилась до 95%. Подобные способы дороги, но эффективны”, – сообщил руководитель агентства здравоохранения и лекарственного обеспечения администрации Красноярского края Егор Корчагин на конференции, посвященной 60-летию онкологической службы края.

Лечение онкологических заболеваний включает в себя определенный набор препаратов и алгоритмов лечения. Новые способы лечения в Красноярском крае стали внедряться с 1992 года при лечении заболеваний крови у детей, теперь они применяются для всех больных. Они, в отличие от прежней технологии лечения, предусматривают строго определенный жесткий алгоритм лечения в каждом конкретном случае, применение новых более действенных препаратов, а также, поскольку все препараты сильно токсичны, наличие сопроводительной интенсивной терапии. Егор Корчагин также отметил, что среди общих проблем в онкологии значимой остается материальная обеспеченность и недостаточное акцентирование заболеваний на ранних стадиях.

Иммунология сегодня

Пытаясь обучить организм наиболее эффективной борьбе с онкологическими заболеваниями, исследователи Центра по изучению онкологических заболеваний университета имени Джона Хопкинса обнаружили, что существуют разные группы иммунных клеток, отличающихся по способности поражать злокачественные клетки.

Авторы сравнили способность двух популяций иммунокомпетентных клеток – Т-лимфоцитов, заранее получивших специфическую стимуляцию, уничтожать миеломные клетки – злокачественные клетки, образующиеся при одном из онкологических заболеваний костного мозга – множественной миеломе или миеломной болезни. Одна популяция лимфоцитов была выделена из костного мозга, вторая – из периферической крови, причем, как показали эксперименты, эффективность первых была более чем на 90% выше, чем клеток крови.

У седины и рака – одна причина

Было известно, что брюнетами, шатенами, рыжими становятся благодаря особым клеткам – меланоцитам. Они, расположенные в основании волосяных мешочков, и вырабатывают пигменты, придающие нашей шевелюре цвет. Но вдруг пигменты прекращают вырабатываться. Почему? Загадка. Вот ее-то, похоже, случайно и разгадал американский дерматолог Эми Нишимура, который исследовал отнюдь не седину, а разрабатывал лекарство от рака кожи – меланомы.

Но оказалось, что у рака и седины один источник – стволовые клетки, присутствующие в тех же волосяных мешочках.

В. А. ГОРБУНОВА
А. Ф. МАРЕНИЧ
Ю.Ю. ПЧЕЛИН

Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н. Блохина
РАМН

Современные возможности химиотерапии больных с местнораспространённым и метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого

В 2002 году в России число впервые выявленных больных раком легкого составило 60337 человек, умерли от рака легкого 56245 человек, заболеваемость составила 71,6 на 100000 населения, смертность – 67,5 на 100000 населения.

Распространённость опухоли и возможность её хирургического удаления являются определяющими условиями успешного лечения больных НМРЛ.

На момент установления диагноза, всех пациентов НМРЛ можно условно разделить на 3 группы, что отражает распространённость заболевания и подходы к лечению.

Первая группа – это операбельные больные с I-й и II-й стадиями. Они имеют наилучший прогноз, зависящий от биологических особенностей опухоли и других факторов. Больные с операбельной опухолью, но имеющие противопоказания к операции, могут быть подвергнуты консервативному лечению.

Вторая группа (10-15%) – включает больных либо с местно-распространённым процессом (Т3-4), либо с метастазами в регионарные лимфоузлы (N2-3). Большая часть больных в этой группе обычно получает консервативное лечение (лучевую или химио-лучевую терапию), лишь немногие больные с Т3 или N2 могут эффективно лечиться хирургическим методом.

Третья группа больных (примерно 50%) имеет клинически определяемые отдалённые метастазы (M1) при постановке диагноза. Они могут получать химиотерапию или лучевую терапию для облегчения симптомов болезни.

Кроме того, более чем у полови-

ны пациентов после радикально выполненных операций возникает либо местный рецидив, либо отдалённые метастазы, а это значит, что 75 % всех больных НМРЛ являются потенциальными кандидатами для проведения консервативной терапии на различных этапах лечения.

Системная химиотерапия может вызывать регрессию опухоли и симптоматический эффект у части больных с распространённым НМРЛ. Местное воздействие на первичную опухоль может быть осуществлено при использовании лучевой терапии, однако излечить таким образом можно только отдельных больных.

Определение стадии заболевания чрезвычайно важно для прогноза и выбора лечебной тактики. Стадия устанавливается на основании клинических (осмотр, рентгенологическое и лабораторное обследование) и морфологических (гистология/цитология биоптатов, полученных при бронхоскопии, биопсии лимфоузлов, трансторакальной пункции, торакокопии, медиастиноскопии) -методов (1).

Анализ стадирования 1400 больных, подвергнутых операции, показал, что клиническая стадия, установленная на основании рентгенологических методов, была правильно оценена по Т – у 78% больных и по N – у 47% больных. Ошибки по занижению и завышению стадий были одинаково часты (2). Чувствительность и специфичность компьютерной томографии (КТ) (по данным Radiology Diagnostic Oncology Group) составляет 52% и 69% соответственно (3).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) не улучшает правильность стадирования. Предварительная оценка позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) даёт основания предположить, что комбинация КТ и ПЭТ может улучшить объективность стадирования (4).

Помимо метастазов в надпочечники, при НМРЛ часто поражаются печень, кости, головной мозг. Иногда это выявляется при физикальном обследовании. В связи с этим, по нашему мнению, целесообразно при первом обращении больного с НМРЛ проведение полного обследования, включающего скенирование скелета, неврологическое обследование, КТ головного мозга.

В результате применения новых технологий обследования больных (5), в 1997 году Международная Система Стадирования НМРЛ была пересмотрена. Изменения были основаны на накопленном клиническом опыте. Небольшие дополнения относятся к классификации множественных лёгочных лимфоузлов. Пересмотренная система делит I и II стадии на А и В подгруппы. Кроме того, стадия III А была модифицирована, чтобы более адекватно отразить влияние на прогноз анатомической распространённости опухолевого процесса для этой подгруппы. Новая группировка также совмещена с основными лечебными подходами.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ НМРЛ

III А стадия НМРЛ (Т1-2 N2 M0, Т3 N1-2 M0)

Больные с клинической стадией III А (N2) имеют 5-летнюю выживае-

мость от 10 до 15%. Однако, при массивном поражении медиастинальных лимфоузлов этот показатель снижается до 2-5%. В зависимости от клинических обстоятельств, основными методами лечения больных с III A стадией являются лучевая терапия, химиотерапия, хирургия и комбинация этих методов. Хотя большинство больных не достигают полной ремиссии на лучевой терапии, она обеспечивает воспроизводимое долговременное улучшение выживаемости у 5-10% пациентов при использовании стандартных доз, и значительное симптоматическое улучшение.

Поскольку долгосрочный прогноз у больных с III A – стадией в целом плохой, следует включать их в клинические исследования, изучающие режимы с различным фракционированием, эндобронхиальную лазеротерапию, брахитерапию, сочетание этих методов, что может привести к улучшению результатов лечения (6). Например, в одном проспективном рандомизированном исследовании было показано улучшение общей выживаемости при проведении лучевой терапии по 3 фракции в день по сравнению с 1 фракцией (7).

Добавление современных платиносодержащих режимов химиотерапии к лучевой терапии улучшает выживаемость больных (8). Метаанализ 11 клинических исследований продемонстрировал снижение риска смерти на 10% у больных, получавших цисплатинсодержащие режимы + лучевую терапию, по сравнению с применением одной лучевой терапии (9). Оптимальная последовательность методов, фракционирование лучевой терапии и химиотерапевтические режимы продолжают изучаться.

Эффективным является проведение неоадьювантной химиотерапии. В двух исследованиях медиана выживаемости больных, получавших химиотерапию, оказалась в 3 раза больше, чем у больных после одной операции (10). В работе Vansteenkiste (11) проведение неоадьювантной химиотерапии позволило улучшить 2-летнюю выживаемость на 20% и 5-летнюю – на 6%.

В таблице 1 представлены современные режимы комбинированной неоадьювантной химиотерапии, опубликованные в материалах ASCO-2002.

Современные режимы комбинированной неоадьювантной химиотерапии показали хорошие результаты и удовлетворительную переносимость.

Ещё один лечебный подход, активно изучаемый в настоящее время – это неоадьювантная химиолучевая терапия с использованием современных цитостатиков (16), которые по предварительной оценке оказались высокоэффективными и хорошо переносимыми.

Большинство ретроспективных исследований подтверждают, что послеоперационная лучевая терапия уменьшает частоту местных рецидивов, однако, остаётся спорным – улучшает ли это общую выживаемость (17). Метаанализ девяти рандомизированных исследований, сравнивавших результаты операции и лучевой терапии и одной операции, не показал различий в выживаемости у больных с N2 (18). В исследовании, сравнивавшем послеоперационную лучевую терапию (одну) и её сочетание с одновременной химиотерапией Цисплатин + Этопозид, преимуществ последней не выявлено (19).

В настоящее время, профилактическая химиотерапия не может быть рекомендована как стандартный метод лечения и находится в процессе изучения (20).

III B – стадия НМРЛ (Т4 или N3, M0).

Стандартным подходом к лечению больных с неоперабельной III B – стадией, при хорошем их состоянии, является химио-лучевая терапия. Однако, большим со злокачественным плевритом редко проводится лучевая терапия и их лечение подобно лечению больных с IV-й стадией.

Многочисленные рандомизированные исследования показали преимущества по выживаемости, у больных с нерезектабельной III B стадией, при одновременной цисплатинсодержащей химиотерапии и лучевой терапии, по сравнению с одной лучевой терапией (21). Ослабленные больные с III B стадией

Таблица 1. Современные режимы неоадьювантной химиотерапии при НМРЛ III-й стадии

Автор	Количество больных	Режим лечения (мг/м2)	Общий эффект
Betticher D. C. (12)	90 (III A, N2)	Таксотер 85 в 1-й день Цисплатин 40-50 в 1-й и 2-й дни, каждые 3 недели, x 3 цикла, далее – операция (+ ЛТ в случае нерадикальной операции)	62%, (8% ПЭ) 77 больных оперировано, радикально – 56 Патологич. ПЭ=16%
Cappuzzo F. (13)	36 (III A, III B)	Гемзар 1000 в 1, 8-й дни Цисплатин 50 в 1, 8-й дни Таксол 125 в 1, 8-й дни Курсы – каждые 3 недели. Далее – операция.	72%, (2% ПЭ) 21 больной оперирован. Патологич. ПЭ=8%
Esteban E. (14)	25	Цисплатин 50 в 1, 8-й дни Гемзар 1250 в 1, 8-й дни. Каждые 3 недели, далее – операция.	72%. Оперировано 6 больных. Патологич. ПЭ=16%
	22	Цисплатин 50 в 1, 8-й дни Гемзар 1250 в 1, 8-й дни Навельбин 25 в 1, 8-й дни	73%. Оперировано 7 больных. Патологич. ПЭ=12%
Wu Y. I. (15)	13 (III A)	Гемзар 1000 в 1, 8-й дни Цисплатин 30 в 8, 9, 10-й дни Курсы – каждые 3 недели. Далее – операция.	69%. 9 больных оперировано. Патологич. ПЭ – у 8%.

являются кандидатами для паллиативной лучевой терапии. Основными вопросами, которые обсуждаются в настоящее время, являются – выбор оптимальной последовательности химиотерапии и лучевой терапии, оптимального режима химиотерапии и конкретных цитостатиков с учётом их радиосенсибилизирующих свойств.

Результаты II-й фазы клинического исследования LAMP (Locally Advanced Multimodality Protocol) дали некоторую информацию по этим вопросам (22). В исследование было включено 276 больных, рандомизированных на 3 группы.

1. Таксол + Карбоплатин * 2 цикла, затем лучевая терапия (ЛТ) в дозе 63 Гр. Медиана выживаемости – 12,5 мес.

2. Таксол + Карбоплатин * 2 цикла, затем Таксол + Карбоплатин в еженедельном режиме + ЛТ в течение 7-и недель, 63 Гр.

Медиана выживаемости – 11 мес.

3. Таксол + Карбоплатин + ЛТ в течение 7-и недель, 63 Гр., затем Таксол + Карбоплатин * 2 цикла.

Медиана выживаемости = 16,1 мес.

Медиана выживаемости в трёх рукавах этого исследования сравнивалась с медианой выживаемости 14,5 мес., продемонстрированной при последовательной химио-лучевой терапии в исследовании RTOG

- 8808 (23). Анализ показал отсутствие улучшения выживаемости у больных в 1,2-й группах по сравнению с историческим контролем. Наилучший терапевтический эффект был получен в 3-й группе. Лечение оказалось хорошо переносимым. Несмотря на частые эзофагиты в группе 3 – 67% больных закончили химио-лучевую терапию и 75% – консолидирующую химиотерапию.

Два исследования по III-й фазе показали преимущество одновременной химио-лучевой терапии, что отразилось на выживаемости (24). Исследование Fugize продемонстрировало улучшение непосредственной эффективности и выживаемости у больных, получавших одновременное химио-лучевое лечение (общий эффект – 84% против 66%, $p=0,0002$; медиана выживаемости – 16,5 мес. против 13,3 мес., $p=0,03998$). Кроме того, были выше показатели пятилетней выживаемости. II-я фаза SWOG – 9504 также показала преимущество совместной химио-лучевой терапии в комбинации с консолидирующей химиотерапией. Однако, проведение одновременной химио-лучевой терапии может привести к усилению токсичности.

В некоторых исследованиях использовали “старые” (традиционные) режимы химиотерапии. Пока нет рандомизированных исследований по III-й фазе, в которых бы изучалась последовательность применения современных химиотерапевтических режимов. В рамках I – II-й фазы определены некоторые комбинации, активные при НМРЛ, которые могут назначаться неоперабельным больным с III-й стадией. Широко изучался режим Таксол + Карбоплатин в сочетании с ЛТ, демонстрируя общий эффект 50-79%, и медиану выживаемости 14-26 мес., при хорошей общей переносимости. По мнению некоторых исследователей, назначение индукционной химиотерапии перед химио-лучевой терапией может ухудшать переносимость последней, что может привести к ухудшению отдалённых результатов. Целесообразность проведения консолидирующей химиотерапии после химио-лучевого лечения, остаётся в настоящее время предметом изучения.

Таким образом, сочетанная химио-лучевая терапия – стандартный метод лечения больных с неоперабельной III-й стадией НМРЛ, а также – для больных с любой стадией, которые не могут быть оперированы по медицинским причинам (25). Лечение может меняться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Для ослабленных (PS 2) и пожилых полные дозы сочетанной химио-лучевой терапии могут оказаться токсичными. Возможно, новые менее токсичные режимы, включая расщеплённый курс лучевой терапии, могут стать приемлемыми для лечения этой категории больных. На сегодняшний день мало исследований, изучающих этот вопрос (26).

Лечение НМРЛ IV стадии (M1)

Доказано, что использование системной паллиативной химиотерапии у больных с неоперабельной III B и IV стадиями НМРЛ даёт улучшение выживаемости по сравнению с оптимальной поддерживающей терапией (симптоматическим лечением) (27).

Метаанализ показал, что применение Цисплатин-содержащих ре-

жимов улучшает 1-летнюю выживаемость на 10%. Кроме того, у 65% больных, отмечено симптоматическое улучшение. Часто пациенты с распространённым опухолевым процессом имеют серьёзные сопутствующие заболевания, ухудшающие их состояние, что осложняет проведение агрессивной химиотерапии. Появление в последние годы новых, более эффективных и хорошо переносимых препаратов расширяет контингент больных, подлежащих лекарственному лечению.

Выбор метода лечения основывается на анализе прогностических факторов. Наиболее важными являются – общее состояние больного (Performance Status – PS), возраст и потеря веса (28). В многочисленных исследованиях было показано, что больные в хорошем общем состоянии имеют больше шансов достичь объективного ответа на химиотерапию и добиться лучшей выживаемости, а также меньшую вероятность развития серьёзных осложнений (29).

По данным SWOG, 1-летняя выживаемость пациентов с PS = 0-1, составила 20%, по сравнению с 9% для пациентов с PS = 2-4 (29). Ретроспективный анализ 5-и клинических исследований ECOG (1960 больных), также подтвердил, что PS достоверно влияет на медиану выживаемости (30). Следует также учитывать пол, локализацию и количество метастатических очагов, уровень гемоглобина и ЛДГ, число лейкоцитов (31). Что касается выбора препаратов, то в настоящее время предпочтение отдаётся платиносодержащим комбинациям, хотя в некоторых исследованиях показана сопоставимая эффективность неплатиновых и платиносодержащих режимов (32).

Мультицентровые рандомизированные исследования показали преимущество платиносодержащих режимов с включением новых препаратов, таких как Таксол, Таксотер, Гемзар, Навельбин, Иринотекан, по сравнению со стандартной комбинацией Этопозид + Цисплатин (33). Сравнение в проспективном рандомизированном исследовании 4-х наиболее часто используемых в настоящее время режимов: Цисп-

Таргетные-специфические агенты и подходы к новой противоопухолевой терапии

Основная мишень	Специфическая мишень	Агент
Сигнальная трансдукция	Рецепторы факторов роста HER1 (EGFR) HER2/neu HER1/HER2 pan-HER PDGFR bcr-Abl ras Raf	Тарцева, иресса, цетуксимаб Герцептин GW572016 CI-1033 SU 101 Гливек Фарнезил-трансферазные ингибиторы Антисенс огилонуклеотиды
Ангиогенез и метастазирование	VEGF VEGF-рецепторы тирозинкиназы и HER1 (EGFR) VEGF, PDGFR, KIT VEGF Мультифункциональный агент Интегрины VEGFR-2 и PDGFR Неясный антиангиогенный механизм действия	Бевацизумаб (Авастин) ZD 6474 SU 11248 Ваталаниб Неовастат Витаксин BAY 43-9006 Талидомид
Опухолево-супрессорные гены	p53 p16	Генная терапия Генная терапия
Контроль клеточного цикла	Циклин-зависимые киназы	Флавопуринол, PS341, ONYX-015
Клеточно-поверхностные антигены	CD-20	Мабтера
Ингибиторы циклооксигеназы-2	COX-2	Целекоксиб, рофекоксиб

Антиангиогенные препараты. Текущие исследования бевацизумаба при раке лёгкого

Протокол	Фаза	Схема	Популяция	Критерии оценки	Планируется пациентов	Исследователь
E4599	II/III	Паклитаксел + Карбоплатин ± бевацизумаб	Дисс. НМРЛ	OS, ORR, TTP, токсичность	Набор закрыт, 842	Alan Sandler, MD
B017704	III	Низкая или высокая доза бевацизумаба + цисплатин/гемцитабин vs цисплатин/гемцитабин	Дисс./прогресс. НМРЛ	OS, PFS, ORR, токсичность	830	
UCCRC-OSU-2001 / CO114 (NCI2655)	II	Неoadъювантно: бевацизумаб, паклитаксел, карбоплатин	Стадии IB, II, IIIA (операбельный НМРЛ)	CR, PR, CRp, резектабельность, токсичность	23-39	Ann M. Mauer, MD
ECOG E3501	II	Цисплатин, эпозид + бевацизумаб	Ранее нелеченный, дисс. МРЛ	PFS, ORR, OS, токсичность, VEGF плазмы	27-66	Alan Sandler, MD
Sarah Cannon	II	Иринотекан/карбоплатин/ лучевая терапия после бевацизумаба	Ранее нелеченный, локализ. МРЛ	ORR, PFS, OS	40	John Hainsworth, MD

латин + Таксол, Гемзар + Цисплатин, Таксотер + Цисплатин, Карбоплатин + Таксол не выявило достоверных различий в эффективности и выживаемости. В другом мультицентровом рандомизированном исследовании (TAX-326) сравнивались 3 режима: Таксотер + Цисплатин, Таксотер + Карбоплатин и Навельбин + Цисплатин. Выживаемость в группе больных, получавших комбинацию Таксотер + Цисплатин, оказалась достоверно выше чем в группах, леченных Навельбином и Цисплатином. Качество жизни больных, получавших Таксотер-содержащие режимы, также оценено как более высокое (34).

Химиотерапию у больных распространённым НМРЛ следует начинать как можно раньше. Длительность её зависит от результатов лечения и переносимости. Согласно практическим рекомендациям ASCO (1997 г.), для лечения неоперабельных больных НМРЛ не следует проводить более 8-и курсов химиотерапии (35). Больные в хорошем состоянии, обладающие первичной резистентностью к 1-й линии химиотерапии, могут достичь частичной регрессии при проведении 2-й линии. Большие шансы на успешное лечение имеют пациенты, у которых отмечалось объективное улучшение и длительный период до прогрессирования. Перспективным направлением в лечении распространённого НМРЛ является изучение принципиально новых препаратов, воздействующих на молекулярные мишени (ингибиторы эпидермального фактора роста, антисенсы, ингибиторы ангиогенеза и др.).

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

Новые "таргетные", или целевые агенты – это совершенно уникаль-

ный подход в лекарственном лечении злокачественных опухолей, кардинально меняющий не только методику клинического изучения новых лекарств, но и всю стратегию химиотерапии.

Каждый из этих препаратов действует на свою собственную мишень, экспрессия которой тем или иным образом влияет на опухолевый рост. Они отличаются от классических цитотоксических препаратов не только по механизму действия, но и по токсичности. Многие из них направлены на стабилизацию опухолевого процесса, на перевод его в хроническое состояние. И поэтому многие из них должны быть использованы на более ранних этапах лечения, когда ещё нет повреждения мишеней другими агентами и при более ранних стадиях болезни. Это предопределяет и изменение методики оценки их действия. В связи с этим меняется последовательность фаз их классического изучения. Так антиангиогенные препараты начали одновременно изучаться и в разных дозовых режимах, и в комбинации с химиотерапией.

Антиангиогенные ЛС:

- ингибиторы эндотелиальной тирозинкиназы и пептидов, блокирующих VEGF – бевацизумаб (авастин), неовастан (АЕ-941).

Бевацизумаб (Авастин) изучается одновременно при НМРЛ в режимах неoadъювантной химиотерапии при операбельном процессе и при диссеминированном НМРЛ, а при МРЛ – как при локализованном, так и при распространённом процессе.

CR= полный эффект, CRp= частично-полный эффект, ORR= Общий ответ, OS= Выживаемость, PFS= время до прогрессирования, PR= частичный эффект TTP= VEGF= сосудистый эндотелиальный фактор роста

Так Sandler с соавторами на ASCO-2005 представил данные по изучению комбинации таксол + карбоплатин в сочетании с бевацизумабом (авастин) у 842 больных с НМРЛ IIIB – IV ст. по II/III фазе. Ока-

Методика изучения эрлотиниба (Тарцевы) при НМРЛ

Фаза исследования	Режим
III (TRIBUTE)	1-я линия с карбоплатином и паклитакселом
III (TALENT)	1-я линия с цисплатином и гемцитабином
II (BR. 21)	2/3 линии монотерапии
II	Монотерапия (предварительно леченные больные)
II	Монотерапия (бронхиолоальвеолярный рак, предварительно леченные больные)
II	С бевацизумабом (предварительно леченные больные)
II	2-я линия с доцетакселом

залось, что добавление авастина к стандартной комбинации таксол + карбоплатин позволяет увеличить медиану выживаемости на 25%.

Ингибиторы тирозинкиназы EGFR - ZD-1839 (Иресса) и OSI-774 (Тарцева)

Предклинические исследования препарата Тарцевы (Эрлотиниб), который обратимо связывает тирозин-киназу HER-1, продемонстрировали его противоопухолевую активность.

Первоначальное клиническое изучение показало эффективность препарата в дозе 150 мг/день при раке яичников, плоскоклеточном раке головы и шеи и НМРЛ. Более чем у трети больных при этих опухолях достигнута стабилизация процесса. Дальнейшие исследования по II и III фазам проводятся практически одновременно по международным мультицентровым кооперированным протоколам.

Добавление эрлотиниба к химиотерапии 1-й линии у больных НМРЛ не улучшило результаты лечения. Однако один эрлотиниб после 2-й

Эффективность Тарцева по сравнению с Плацебо

	Тарцева (n = 488)	Плацебо(n = 243)	P
Общая выживаемость	6,7 мес	4,7 мес	<0,001
Время до прогрессирования	9,9 нед.	7,9 нед.	<0,001
Объективный ответ	43 (8,8%) (95% CI, 6,4-12%)	2 (0,8%) (95% CI, 0,1-3,4%)	<0,001
Продолжительность эффекта			
Все пациенты	7,9 мес.	3,7 мес.	
EGFR положительные	10,7 мес.	3,8 мес.	
EGFR отрицательные	5,2 мес.	7,5 мес.	

линии химиотерапии вызвал достоверное улучшение общей и безрецидивной выживаемости.

Эрлотиниб (Тарцева) при распространённом НМРЛ

1-я линия:

Гемзар/Цисплатин ± Эрлотиниб (TALENT)

Таксол/Карбоплатин ± Эрлотиниб (TRIBUTE)

Отсутствие достоверного улучшения результатов

3-я линия: Монотерапия Эрлотинибом (731 б-ной, прогрессирование после 2-й линии химиотерапии)

18 ноября 2004 г. Тарцева (эрлотиниб) получил полное одобрение в FDA, в качестве монотерапии для лечения больных с местнораспространённым или метастатическим НМРЛ, после неэффективной предыдущим режимом химиотерапии (36).

Гефитиниб (Иресса) – ингибитор рецепторов тирозинкиназы, преимущественно цитостатического механизма действия, взаимодействующий с EGFR-экспрессирующими клетками, изучался сразу же после установления режима его применения одновременно по II и III фазам.

Была отмечена зависимость между эффективностью лечения Ирессой и появлением кожной сыпи. Эффективность лечения выше у больных с появлением кожной сыпи, чем у больных без сыпи. Так медиана

выживаемости составила 10,8 мес. против 4,0 мес. соответственно.

Изучение Ирессы в комбинации с химиотерапией (INTACT 1 и 2) по схемам гемзар + цисплатин и таксол + карбоплатин не дало улучшения показателей выживаемости и времени до прогрессирования с помощью присоединения Ирессы.

Однако, несмотря на это, гефитиниб (Иресса) с учётом данных его объективного и субъективного эффекта у больных распространённым НМРЛ был утверждён Комитетом по лекарственным препаратам и пищевым продуктам США для лечения больных рефрактерным НМРЛ.

- Ингибиторы фарнезилтрансферазы (RAS-мутации)
 - SCH 66336 (лонафарниб);
 - R 115777 (зарнестра)
- Ингибиторы рецепторов Her-2/neu
 - трастузумаб
- Блокаторы или ингибиторы протеинкиназы C, влияющий на апоптоз
 - SIS 3521
 - UCN-01 – производное сткуроспорина
 - бриостатин
- Ретиноиды (влияющие на апоптоз)
 - бексаротин (LGD-1069)

Они имеют более выраженное нецитотоксическое, а цитостатическое действие, вызывая остановку опухолевого роста, приводя к стабилизации опухолевого процесса. Эти новые ЛС требуют не только пересмотра подходов к оценке противоопухолевого эффекта, но и более тщательной методики клинических испытаний с правильным подбором контингента больных, подлежащих новому методу лечения во избежание ложных результатов.

Большое число исследуемых в последние годы целевых (или т.н. таргетных) агентов требует специальных методов их клинического изучения, которые включают в себя:

1. Правильный дизайн исследования в стадии планирования
2. Пересмотр методических подходов к изучению новых лекарств
3. Поиск оптимальных путей применения новых таргетных препаратов
4. Определение наличия или активности основной мишени опухолевого роста (ферментов, рецепторов фактора роста, онкогенов и др.)
5. Экспериментальное обоснова-

ние комбинации таргетных и цитотоксических лекарств.

6. Использование таргетных препаратов при ранних стадиях заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на современном этапе проблема лечения местнораспространённого НМРЛ решается на стыке разных дисциплин и требует участия различных специалистов – торакального хирурга, химиотерапевта, радиолога.

Правильность выбора лечебной тактики зависит от объективного стадирования и общего состояния больного. Оптимальным методом лечения неоперабельных больных с III-й стадией НМРЛ является химио-лучевая терапия с использованием различных режимов химиотерапии и методик облучения.

Для больных с IV-й стадией в удовлетворительном состоянии, основным методом лечения является системная, паллиативная химиотерапия. На сегодняшний день не существует единого стандарта среди современных равноэффективных химиотерапевтических режимов. Выбор делается с учётом функциональных резервов больного и токсического профиля препарата.

Лучевая терапия играет вспомогательную роль, и используется для купирования тягостных симптомов болезни.

Оптимальным для больных с местнораспространённым и метастатическим НМРЛ является участие в клинических исследовательских программах, что обеспечивает использование новейших технологий диагностики и лечения. К сожалению, сейчас количество больных, включённых в клинические исследования, не превышает 1-2%.

В настоящее время, одним из наиболее активно изучаемых направлений лечебной стратегии при НМРЛ является использование “таргетных” препаратов.

Другая область исследовательского интереса – это создание функциональных моделей для прогнозирования ответа на лечение и индивидуализацию лечебного плана.

Возможно, в будущем это улучшит результаты лечения больных НМРЛ.

Исследования нацеленных на HER1/EGFR агентов при НМРЛ

Препарат	Фаза исследования	Режим
Гефитиниб (Иресса)	II (IDEAL 1 и 2)	2/3 линия монотерапии
	III (INTACT 1 и 2)	1-я линия с ХТ
	I / II	2-я линия с доцетакселом
Цетуксимаб	II	1-я линия с карбоплатином и паклитакселом
	II	1-я линия с цисплатином и навельбином (рандомизир.)
	II	2-я линия с доцетакселом
ABX-EGF	II	1-я линия с карбоплатином и паклитакселом при гиперэкспрессии HER1/EGFR

Список литературы:

- Ginsberg GJ: Invasive and noninvasive techniques of staging in potentially operable lung cancer. *Seminars in Surgical Oncology* 6(5): 244-247, 1990.
- Bulzebruck H, Bopp R., Drings P, et al.: New aspects in the staging of lung cancer: prospective validation of the International Union Against Cancer TNM Classification. *Cancer* 70(5): T102-1110, 1992.
- Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al.: CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 178 (3): 705-713, 1991.
- Wansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al.: Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *Journal of Clinical Oncology* 16(6): 2142-2149, 1998.
- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*. 1997; 111: 1710-1717.
- Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A, et al.: Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Annals of Internal Medicine* 113(1): 33-38, 1990.
- Saunders M., Dishe S, Barrett A, et al.: Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 350 (9072): 161-165, 1997.
- Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al.: A Randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 323 (14): 940-945, 1990.
- Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *British Medical Journal*, 311 (7010): 899-909, 1995.
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al.: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 330 (3): 153-158, 1994.
- Vansteenkiste J, Doooms C, Nachaerts K, et al.: Clinical prognostic factors in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer (NSCLC): a comparative analysis of surgery alone (S) versus induction chemotherapy plus surgery (IC+S) in 257 patients. *Proc. of ASCO* vol. 21, 2002, p303a, abstr. 1207.
- Betticher DC, Schmitz SF, Hansen E, et al.: Neoadjuvant therapy with Docetaxel (TAX) and Cisplatin (CIS) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC), stage IIIA-N2 is active with a promising survival rate. *Proc of ASCO* vol. 21, 2002, p309a, abstr. 1231.
- Cappuzzo F, De Marinis F., Nelli f, et al. A phase II trial of gemcitabine - cisplatin -- paclitaxel (GOT) chemotherapy as neoadjuvant treatment of unresectable stage IIIA (N2) - IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results/ *Proc. of ASCO* vol 21, 2002, p 329a, abstr 1313.
- Esteban E., Blay P., Muniz I., et al: Cisplatin plus gemcitabine with or without vinorelbine as neoadjuvant therapy for radically treatable stage III non email cell lung cancer (NSCLC): preliminary results of a randomized study of the GON (Grupo Oncologico Del Norte). *Proc. of ASCO* vol. 21, 2002, p 2158, abstr 2677.
- Wu Y.-L., Gu L.-J., Wang S.-Y., et al: Neoadjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: the South China experience. *Proc. of ASCO* vol 21, 2002, p234p, abstr 2753.
- Garst J., Shafman T., D'Amico T.A., et al. A phase II trial of neoadjuvant concurrent carboplatin and vinorelbine chemotherapy with radiation followed by surgical resection in patients with stage II-B/III-A non-small-cell lung cancer. *Proc. of ASCO* vol 21, 2002, p.318a, abstr 1268.
- Emami B, Kaiser L, Simpson L, et al.: Postoperative radiation therapy in non-small cell lung cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 20 (5): 441- 448, 1997.
- Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 352 (9124): 257-263, 1998.
- Keller SM, Adak S, Wagner H, et al.: A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 343 (17), 1217-1222, 2000.
- Winton T, NCIC-Clinical Trial Group: Phase III Randomized Study of Adjuvant Vinorelbine and Cisplatin versus No Adjuvant Chemotherapy in Patients With Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer (Summary Last Modified 07/2001), CAN-NCIC-BR10, clinical trial, closed, 04/30/2001.
- Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al.: Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in non-resectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *Journal of the National Cancer Institute* 83 (6): 417-423, 1991.
- Choy H., Curran W.J., Scott C.B., et al.: Preliminary Reports of locally advanced multimodality protocol (LAMP): ACR 427: a Randomized phase II study of three chemoradiation Regimens with paclitaxel Carboplatin, and thoracic Radiation (TRT) for patients with locally advanced non small cell lung cancer (LA-NSCLC). *Proc. of ASCO* vol 21, 2002, p 291a, abstr 1160.
- Sause WT, Scott C, Taylor S, et al.: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87:198-205.
- Curran WJ Jr, Scott C, Langer C, et al. Phase III comparison sequential vs. concurrent chemoradiation for pts with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proc. of ASCO*, 2000; 19:484a. Abstr. 1891.
- Ettinger DS, Bepler G, Cox JD, et al. NCCN practice guidelines for non-small cell lung cancer. The complete Library of NCCN Guidelines [CD-ROM]. Version 2000. Rockledge, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2000.
- Langer C.J., Hsu C., Curran W.J., et al. Elderly patients (9pts) with locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC) benefit from combined modality therapy secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-10. *Proc. of ASCO* vol 21, 2002, p 299a, abstr. 1193.
- Grill R, Oxman AD, Julian JA. Chemotherapy for advanced NSCLC: how much benefit is enough? *J Clin Oncol.* 1993; 11:1866-1872.
- Ginsberg RJ, Yokes EE, Raben A. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott Co; 1997:858-910.
- Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group Experience. *J. Clin. Oncol.* 1999; 9:1618-1626.
- Jirutek M, Johnson D, Blum R, et al. Prognostic factors in advanced NSCLC: analysis of ECOG trials from 1981-1992. *Proc. ASCO*, 1998; 17:461a, Abstract 1774.
- Ray P, Quantin X, Grenier J, et al. Predictive factors of tumor response and prognostic factors of survival during chemotherapy. *Cancer Detect prev.* 1998; 22:293-304.
- Kosmidis PA: A randomized phase III trial of Paclitaxel plus Carboplatin versus Paclitaxel plus Gemcitabine in advanced NSCLC. A preliminary analysis. *Lung Cancer* 29 (suppl. 2): 147, 2000.
- Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al.: Comparison of survival and quality of life in advanced NSCLC patients treated with two dose levels of Paclitaxel combined with Cisplatin versus Etoposide with Cisplatin: results of an ECOG trial. *Journal of Clinical Oncology* 18(3): 623-631, 2000.
- Gralla R.J., Rodrigues J., Von Pawel J., et al. Prospective analysis of quality of life (QOL) in a randomized multicenter phase III study comparing docetaxel (D) plus either cisplatin or carboplatin (Cb) with vinorelbine plus cisplatin (VC) in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc. of ASCO*, vol 21, p 300a, abstr 1196.
- American Society of Clinical Oncology. *Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer*. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15:2996-3018.
- By Martin H. Cohen, MD, John R, Johnson, MD, and Richard Pazdur, MD. FDA Report, Recently Approved Pharmaceutical Agents, 16 Apr 2005.

А.Г. КЕДРОВА
В.В. КУЗНЕЦОВ
Ю.И. ПОДИСТОВ
В.В. БРЮЗГИН
В.П. КОЗАЧЕНКО

Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н. Блохина
РАМН

Роль ИЗОПРИНОЗИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ДИСПЛАЗИЯМИ И ПРЕИНВАЗИВНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Частота заболеваемости раком шейки матки (РШМ) во всем мире варьирует от 10 до 40 на 100тыс. женского населения, при этом почти половина больных умирают в течение первого года в связи с поздним диагностированием заболевания. Приведенные различия обусловлены организацией и качеством медицинской помощи в том или ином регионе (прежде всего развитие скрининговых программ), сексуальными традициями, а также, по последним данным, зависят от типа HPV инфекции.

Возрастной пик заболеваемости РШМ падает на возраст 45-55 лет, хотя отмечается быстрое нарастание частоты РШМ среди женщин моложе 30 лет. Поэтому, постоянно изучаются возможности внедрения в клиническую практику профилактических мер для предотвращения развития распространенных форм РШМ (вакцинация), уделяется большое внимание скринингу и лечению предраковых заболеваний.

В настоящее время известен основной этиологический фактор возникновения РШМ – вирус папилломы человека (HPV). Исследованиями международной ассоциации биологического изучения РШМ (IBSCC) показано, что HPV, преимущественно 16 и 18 типов, содержится в 99,7% образцов РШМ [16]. Доказано, что HPV инфицирует эпителиальные клетки базального слоя ШМ, где обнаруживается эписомальный вирусный геном. Также было продемонстрировано, что от 11 до 20% молодых сексуально активных женщин инфицированы HPV [6].

Репликация вирусной ДНК и синтез, связанных с ней капсидных

белков изменяют клеточный цикл и приводят к клеточной атипии, занимая время от одного года до трех лет [18]. Именно поэтому, пока вирус находится в эписомальном состоянии, наблюдаются доброкачественные процессы. Эпителиальная дисплазия возникает при интеграции вируса в геном клетки, что сопровождается делецией гена E2, влияющего на синтез двух важных белков онкогенеза E6 и E7. Их повышенный уровень влияет на белки апоптоза: p53 (E6) и Rb (E7), что преждевременно активирует переход клетки в S – фазу цикла [17]. Таким образом, этот последовательный механизм имеет два ключевых момента: блокирование факторов транскрипции и модификация структуры хроматина, что впоследствии приводит к сверхэкспрессии белков E6 и E7. Отсюда, уже на стадии дисплазии одни противовирусные препараты бесцельны остановить процесс опухолевой трансформации, так как инфицированные клетки не содержат вирус в традиционном понимании. Эти клетки должны быть удалены любым из известных методов: электрокоагуляция, криодеструкция, лазероапаризация, электроконизация ШМ. Противовирусное же лечение должно проводиться обязательно, так как персистенция HPV инфекции является ключевым фактором для возникновения заболевания. Учитывая все известные факторы, можно предположить, что развитие РШМ является многостадийным процессом, который занимает период времени от 2 до 10 лет [1,2,18].

Диагностика предраковых со-

стояний ШМ осуществляется при гинекологическом осмотре, кольпоскопии, цитологическом и гистологическом исследованиях. Контролировать эффективность лечения можно кольпоскопически, не прибегая к инвазивным методам обследования [3]. В настоящее время все хирургические методы лечения должны сочетаться с этиопатогенетической терапией. Это обстоятельство обусловлено тем, что частота рецидивов дисплазии и преинвазивного РШМ после деструктивных методов лечения достаточно высока. Причина этого явления состоит в том, что остается этиопатогенетический фактор, т.е. вирусная инфекция. Отсюда при наблюдении за женщинами, перенесшими хирургическое лечение по поводу диспластических процессов и Ca in situ ШМ, целесообразно проводить обследование на HPV и при персистенции вируса проводить противовирусное лечение [3,4,11].

В настоящее время не существует препаратов, избирательно воздействующих на вирус папилломы человека. Наиболее часто для лечения HPV- инфекции применяются интерфероны и различные иммуномодуляторы. Однако, даже длительная интерферонотерапия зачастую не приводит к излечению HPV. Эффективность лечения напрямую зависит от уровня синтеза онкобелка E7, который нейтрализует противовирусную активность интерферонов [8,9, 13,14].

Противовирусный препарат ИЗОПРИНОЗИН (активное вещество – инозиплекс – inosine pranobex, methisoprinol) подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посред-

твом связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Кроме противовирусного действия, препарат обладает и иммуномодулирующим свойством за счет комплекса инозина, что повышает его доступность для лимфоцитов. Препарат стимулирует неспецифический иммунитет, усиливает продукцию интерлейкинов, повышая синтез антител, стимулирует хемотоксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфноядерных клеток [3].

Фармакокинетика препарата хорошо изучена. Максимальная концентрация ИЗОПРИНОЗИНА через 1 час после приема 1,5 граммов препарата. Первый период полувыведения (50 мин.) связан с образованием мочевой кислоты. Второй период полувыведения – 3-5 часов, при этом метаболиты выводятся почками. Во время приема ИЗОПРИНОЗИНА нельзя применять иммунодепрессанты и аналогичные препараты, а также лекарственные препараты, обладающие нефротоксичным действием. Первичные результаты лечения ИЗОПРИНОЗИНОМ HPV у больных с наличием остроконечных кондилом были перспективны, но требовали дальнейшего изучения в связи с малочисленностью изученных групп [3].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и токсичности ИЗОПРИНОЗИНА в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями I-III степеней (CIN I-III) и преинвазивным раком шейки матки (Ca in situ), а также больных с рецидивами CIN или Ca in situ в оставшейся части шейки матки, инфицированных вирусом папилломы человека (HPV).

Материал и методы исследования

Исследование являлось проспективным, открытым и несравнительным. Обследовано 54 больных CIN I-III степени и Ca in situ ШМ, а также больные рецидивами CIN или Ca in situ в оставшейся части ШМ. Из них 45 (83,3%) пациенток были отобраны для лечения ИЗОПРИНОЗИНОМ, по признаку – инфицирования HPV 16 и/или 18 типа.

Все больные разделены на три подгруппы в зависимости от диагноза, который устанавливался на основании цитологического и/или гистологического исследований. Средний возраст пациенток составил $32,3 \pm 2,7$ лет (от 18 до 55 лет), общее состояние по шкале активности ВОЗ 0-1, у всех пациенток был выявлен вирус папилломы человека (тип 16 и/или 18) по результатам ПЦР диагностики.

В исследование не включались больные, подвергнутые ранее любому виду противовирусной терапии и пациентки, имеющие серьезные сопутствующие заболевания. Не включались в исследование беременные или кормящие грудью, больные, имеющие интеллектуальные или другие нарушения, влияющие на способность адекватно дать согласие или следовать диагностическим и лечебным процедурам, предусмотренным протоколом, а также больные, имеющие аллергические реакции на любой ингредиент применяемых лекарственных препаратов или ранее страдающие злокачественными новообразованиями. Все пациентки детородного возраста должны были соблюдать меры контрацепции на период лечения.

Скрининг для отбора больных на исследование проходил в отделении амбулаторных методов диагностики и лечения злокачественных новообразований, а дальнейшее хирургическое лечение больным проводилось в отделении гинекологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Каждая пациентка проходила обследование и оценивалась в соответствии с критериями протокола. Лабораторные методы диагностики выполнялись в лаборатории ДНК – технологий института иммунологии МЗ РФ (руководитель – к.б.н. Трофимов Д.Ю.)¹

Группа А (20 больных). Больные CIN I-II степени (легкая и умеренная степень дисплазии) с цитологической верификацией диагноза, у которых при ПЦР диагностике выявлена HPV инфекция (16 и/или 18 тип).

Последовательность лечения.

1. Подробный сбор анамнеза. Особенно отмечалось ранее проводимое противовоспалительное

(антибиотикотерапия) и противовирусное лечение, а также все инвазивные методы воздействия на шейку матки.

2. Гинекологический осмотр с кольпоскопическим исследованием, забор материала для бактериологического исследования флоры влагалища и определения ее чувствительности к антибиотикам, а также для ПЦР диагностики. Далее проводилась прицельная биопсия шейки матки или забор материала для цитологического исследования (эктоцервикс и цервикальный канал).

3. Лечение вирусносительства проводилось ИЗОПРИНОЗИНОМ по 1000мг (2 таблетки) x 3 раза в день, курс лечения – 10 дней с контрольным обследованием через 10 дней после окончания лечения. При выявлении смешанной флоры влагалища ИЗОПРИНОЗИН назначался в комбинации с антибиотиками в зависимости от бактериологической чувствительности флоры. На данном этапе местное лечение не проводилось. У 5 больных было проведено 2 курса лечения ИЗОПРИНОЗИНОМ, а затем выполнена криодеструкция ШМ, так как после первого курса лечения при ПЦР – диагностике обнаруживался вирус папилломы человека. При контрольном обследовании после второго курса лечения вирус не обнаружен. Больных с вирусом,

¹ Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения ДНК вирусов “высокого риска” 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68 проводился по следующей методике: соскоб эпителиальных клеток из цервикального канала и эктоцервикса отправлялся в лабораторию, где с помощью праймеров, позволяющих амплифицировать фрагмент ДНК всех серотипов вируса отбирались образцы, в которых был выявлен HPV. На втором этапе эти образцы амплифицировали с применением двух других праймеров, один из которых позволял амплифицировать ДНК HPV 6 и 11 типов (группа низкого риска онкогенности), другая ДНК HPV 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68-го типов. Реакцию амплификации проводили в объеме 25 мкл. В реакционную смесь последовательно вносили деионизованную воду до объема 2,5мкл 10-кратного буфера для ПЦР (660мМ трис-HCl, pH – 8,8; 166мМ сульфата аммония, 0,1% твин -20, 0,001% желатин, 30мМ хлористого магния) по 250мкМ каждого дНТФ, по 1 пМ праймеров и 0,8 акт. единиц Taq – полимеразы, 5 мкл рас-ра ДНК, 30 мкл минерального масла. Для положительного контроля вносили 1-5 пг ДНК HPV. Реакция проводилась в течение 35 циклов на программируемом термостате “PCR express” (Великобритания) при 940 С – 30с, 600 С – 20с, 720 С – 30с. Продукты реакции анализировали методом электрофореза в 1,5% агарозном геле. Разделение продуктов амплификации проводили при напряжении электического поля 10 В/см в течение 30 мин. Учет образцов проводился визуально на трансиллюминаторе при длине волны от 254 нм. Положительными считали образцы, в которых регистрировалась светящаяся оранжевая полоса (длина волны – 594нм), соответствующая по электрофоретической подвижности положительному контролю: 410 пар нуклеотидов – для HPV недифференцированных типов, 370 пар нуклеотидов – для серотипов HPV высокого риска онкогенности и 284 пары нуклеотидов – для серотипов низкого риска онкогенности.

Результаты лечения ИЗОПРИНОЗИНОМ больных CIN, Ca in situ и идами CIN и Ca in situ оставшейся части шейки матки

Всего больных (n =45)

Средний возраст: 32,3± 2,7 лет (от 18 до 55 лет): 42 – больные репродуктивного возраста, 3 – менопаузального возраста.

Цитологическая верификация.

Дисплазии I -13 (28,9%) больных.

Дисплазия II -7 (15,5%) больных.

Дисплазия III – 8 (17,9%) больных.

Ca in situ ШМ- 7(15,5%) больных.

Рецидивы CIN и Ca in situ ШМ in situ – 10(22,2%) больных.

ПЦР – диагностика до лечения:

тип вируса HPV 16 – 45 (100%) больных;

HPV 18 – 8(17,8%) больных;

HPV 16,31,33,35Н,58,52,67 – 45(100%) больных;

HPV 18,45,39,59 -7(17,8%) больных;

HPV 6,11 – 2(2,2%) больных;

HPV 51,26 – 2(2,2%) больных.

Смешанная флора (*Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Ureaplasma urealyticum*)- 16 (35,5%) больных.

Лечение: 35 (77,8%) больных получили 1 курс лечения ИЗОПРИНОЗИНОМ, из них 8 больных – в сочетании с антибиотиками. 9 (20%) больных получили 2 курса лечения ИЗОПРИНОЗИНОМ, из них 8 больных – в сочетании с антибиотиками.

Криодеструкция шейки матки выполнена 15 больным (эпителлизация в стандартные сроки), 3 –лазеровапаризация, 2 – радиоволновая эксцизия на аппарате “Сургитрон”. Осложнений не выявлено. Раздельное диагностическое выскабливание матки и электроконизация шейки матки проведена 14 (35%) больным (эпителлизация в стандартные сроки), осложнений не было; раздельное диагностическое выскабливание матки и ампутиация шейки матки выполнена у 7 (17,5%) больным (некроз культи влагища отмечен у 3 больных), у одной больной выполнена экстирпация матки с придатками.

Среднее время наблюдения – 4,2 месяца

резистентным к ИЗОПРИНОЗИНУ, в данной группе пациенток не выявлено.

4. При эффективности первого этапа лечения (отсутствие вируса при ПЦР – диагностике и нормализации

флоры влагища) проводился цитологический контроль материала и операция: криодеструкция или лазеровапаризация ШМ. Контрольное обследование проводилось ежемесячно в течение 3-4 месяцев с контролем HPV инфекции.

Группа Б (15 больных). Больные CIN III (тяжелая степень дисплазии) или Ca in situ ШМ морфологической верификаций диагноза, у которых при ПЦР диагностике выявлен вирус папилломы человека 16 и/или 18 тип. Подробный сбор анамнеза, гинекологический осмотр с кольпоскопическим исследованием, лечение вирусомнослетельства, проводились аналогично группе А. После оценки первого этапа лечения выполнялась операция: раздельное

диагностическое выскабливание матки и электро – или ножевая конизация шейки матки с последующим морфологическим исследованием и определением белков Е6 и Е 7 в HPV 16 положительных образцах². Через месяц после операции проводилось контрольное обследование на вирус папилломы человека (ПЦР – диагностика).

Группа С (10 больных). Больные рецидивами CIN или Ca in situ в оставшейся части шейки матки после ранее проведенного хирургического лечения с цитологической верификацией диагноза, у которых при ПЦР диагностике выявлен вирус папилломы человека (16 и/или 18 тип). Последовательность обследования и лечения HPV у этих больных была аналогичной группе В.

После оценки первого этапа лечения больные были подвергнуты следующим операциям: экстирпация матки с придатками – выполнена одной больной (ранее произведена ампутиация шейки матки); ампутиация культи шейки матки – двум больным (ранее проводилась электроконизация шейки матки); электроконизация шейки матки – четырем больным (ранее проводилась криодеструкция или диатермокоагуляция шейки матки); криодеструкция культи шейки матки – трем пациенткам (ранее проводилась диатермокоагуляция шейки матки или радиоволновая эксцизия ШМ на аппарате “Сургитрон”). Через месяц проводилось контрольное обследование на вирусомнослетельство. Двум больным проведено 2 курса лечения ИЗОПРИНОЗИНОМ, так как через месяц определялся вирус папилломы человека. При контрольном обследовании после второго курса вирус не обнаружен.

Результаты

При оценке эффективности противовирусного лечения ИЗОПРИНОЗИНОМ установлено, что после одного курса терапии у 35(77,8%) больных HPV (16 тип) и у 4(50%) пациенток HPV (18 тип) не обнаружены. Девяти больным (20%) потребовалось 2 курса лечения с 10 дневным интервалом и только у одной пациентки (2%) HPV (16 и 18 типы) обнаружился после 2 курсов ле-

² Для определения белков Е6 и Е7 были взяты образцы ткани шейки матки из парафиновых блоков послеоперационного материала у больных после конизации шейки матки (CINIII и Ca in situ). Для определения Е6 применяли праймер 1: nt46-65 5'-ttgaaccgaaaccggttagt-3'; nt 237-256 5'tgtctttcggggattatgc-3' и праймер2: nt 204-224 5'-gcaacagttactgcgacgg-3'; nt 419-438 5'-tgtcaaaagccactgtgtcc-3'; а также праймер3: nt 371-391 5'-cagcaatacaacaaccggtt-3'; nt 568-590 5'-ggagatacacctactgcatga-3'; nt 568-590 5'-ggagatacacctactgcatga-3'. Для определения Е7 применяли праймеры: 1. nt520-540 5'-ttgcagatcatcaagaacacg-3'; nt 742-761 5'-tgtgactctcagctctggtt и 2. nt 691-710 5'-acaagcagaaccggacagag-3'; nt 878-898 5'-caggacaatggggaagag-3'. Полимеразная реакция проводилась при 950 С - 5мин. в течении 40 циклов, при 550 С -45с. и при 720С -60с. с выдержкой при этой температуре до 7 мин. Продукты реакции анализировали методом электрофореза в 2% агарозном геле. Разделение продуктов амплификации проводили при напряжении электрического поля 10 В/см в течение 30 мин., согласно производственному протоколу BigDye Terminator Cycle sequencing kit: Applied Biosystems. [11 b 12 из статьи].

чения и операции, что потребовало проведения третьего курса лечения. Среднее время без рецидива HPV инфекции оказалось равным $4,2 \pm 2,1$ месяца.

Всего проведено 58 курсов лечения ИЗОПРИНОЗИНОМ, при этом только у одной пациентки (1,7%) при втором курсе лечения была отмечена аллергическая реакция в виде сыпи, которая купировалась в течение 3 дней при отмене ИЗОПРИНОЗИНА и назначении антигистаминных препаратов. Других побочных проявлений при приеме препарата отмечено не было, препарат переносился хорошо. Четыре пациентки (8,8%) отмечали легкое недомогание и тошноту, возможно связанные с приемом ИЗОПРИНОЗИНА. Все они принимали ИЗОПРИНОЗИН в комплексной терапии с антибиотиками.

ДНК белков E6 и E7 вируса HPV (16 тип) определена в 15 послеоперационных образцах ткани шейки матки. E6 обнаружен в 5 (71,4%) из 7 образцов ткани ШМ при Ca in situ и в 4 (50%) из 8 образцов ткани при CIN III. E7 обнаружен в 7 (100%) из 7 образцов ткани при Ca in situ и в 5 (62,5%) из 8 образцов ткани при CINIII. Эти результаты еще раз доказывают, что при тяжелой степени эпителиальной дисплазии и преинвазивном раке шейки матки вирус уже находится в геноме клетки и



приводит к необратимым нарушениям клеточного цикла, что резко снижает эффективность противовирусного лечения.

Таким образом, уже на стадии эпителиальной дисплазии ШМ одни противовирусные препараты не могут остановить процесс опухолевой трансформации, так как инфицированные клетки не содержат вирус в традиционном понимании. Отсюда, на первом этапе лечения больные с CIN и Ca in situ ШМ должны по показаниям подвергаться электрокоагуляции, криодеструк-

ции, лазероапаризации, электроконизации ШМ. Противовирусное же лечение должно проводиться на втором этапе обязательно, так как персистенция вируса является ключевым фактором для возникновения рецидива заболевания.

Применение ИЗОПРИНОЗИНА до операции сопровождается значительным снижением активности вируса HPV 16 и 18 типов, определяемых при ПЦР-диагностике. При этом уже после первого курса лечения тест на HPV- инфекцию отрицательный у 77,8% больных. 

Список литературы:

1. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. // Гинекология №4 том 6/2004 стр.174-179.
2. Киселев Ф.Л., Киселева Н.П., Кобзева В.К. Статус ДНК вируса папилломы человека в опухолях шейки матки. // Молекулярная биология. 2001 т.35 №3 стр. 470-476.
3. Забелев А.В., Долматова О.К., Сивоконева Е.Н. Результаты кольпоскопического скрининга и опыт применения изопринозина в лечении папилломавирусных поражений шейки матки. "ЕвроДон" 2003г.
4. Benton E.C., Arends M.J., Human papillomavirus in the immunosuppressed. In: Lacey S(ed) Papillomavirus Reviews: Current Research on Papillomaviruses. Leeds: Leeds University Press, 271-297, 1996
5. Boer M.A., Peters Lex A., Mohammed Farid Aziz., et.al. Human papillomavirus type 16 E6, E7 and L1 variants in cervical cancer in Indonesia, Suriname., and the Netherlands.// G.O. 94(2004) 488-494
6. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J.Natl. Cfncr Inst 87:796-802,1995
7. Khleif S.N. Molecular mechanisms of human papillomavirus-induced carcinogenesis: insights on potential targets for prevention // Orlando, ASCO 2005, Educational book p. 407410
8. Klingelutz A.J., Foster S.A., McDougall J.K. Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16. Nature 380: 79-82, 1996
9. Lee J.O. Russo A.A., Palvetich N.P. Structure of the retinoblastoma tumor-suppressor pocket domain bound to a peptide from HPV E7. Nature 391: 859-865, 1998
10. Minagawa Y., Kigawa J., Itamochi H. The outcome of radiation therapy in elderly patients with advanced cervical cancer//Int. J. Gyn. Obst. – 1997. – Vol.58. -P.305-309.
11. Muderspach L., Wilczynski S., Roman L., A phase I trial of a human papillomavirus (HPV) peptide vaccine for women with high-grade cervical and vulvar intraepithelial neoplasia who are HPV 16 positive. Clin Cancer Res 6: 3406-3416, 2000
12. Parkin DM. Death from cervical cancer // Lancet. – 1999. – N8484. – P. 797.
13. Stanley M.A. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. Best Pract. Res Clin. Obstet Gynecol. 15:663-676, 2001
14. Swartz R.J., Cox D.D., Cantor S.B. A new methodology to compare clinical strategies with application in screening and diagnosis for caervical intraepithelial neoplasia (CIN). ASCO 2004, abs. 6105
15. Thippen T., Vance R.B., Khansur T. Carcinoma of the uterine cervix: current status and future directions //Semin Oncol – 1994. – Vol.21(suppl. 2).-P.43-54.
16. Werness B.A., Levine A.J. Howley P.M. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. Science 248:76-79 1990.
17. Wojtowicz M., Hamilton J.M., Khong H., et.al. Vaccination of cervical cancer patients with papillomavirus type 16 T6 and E7 peptides. Proc Am Soc Clin Oncol 18: 441a, 1999
18. Woodman C.B., Collins S., Winter H. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. Lancet 2001: 357: 1831-1836

К.Ю. МОРХОВ
В.В. КУЗНЕЦОВ
А.И. ЛЕБЕДЕВ
В.М. НЕЧУШКИНА
Т.И. ЗАХАРОВА
С.А. ТЮЛЯНДИН

Российский
онкологический научный
центр им. Н.Н. Блохина
РАМН

Современные подходы к лечению рака шейки матки

Рак шейки матки (РШМ) – одна из наиболее частых злокачественных опухолей женских гениталий. По данным ВОЗ, ежегодно в мире РШМ заболевают свыше 500000, а умирают от него – около 200000 женщин.

В развивающихся странах заболеваемость РШМ занимает первое место среди новообразований гениталий, в экономически развитых странах – третье после рака тела матки и яичников. В Африке, Центральной и Южной Америке и Азии (за исключением Японии) на долю РШМ приходится 20–30% всей онкологической патологии у женщин, в Северной Америке, Австралии, Северной и Западной Европе – 4–6%.

В России РШМ занимает пятое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (5,2% всех злокачественных новообразований) и второе место (после рака тела матки) в структуре заболеваемости злокачественными опухолями гениталий. Заболеваемость РШМ в 2002 году составила 11,6⁰/₀₀₀₀, смертность – 5,1⁰/₀₀₀₀. Несмотря на визуальную локализацию, РШМ III–IV стадий выявлен у 39,8% больных. Высокой остается летальность в течение первого года с момента установления диагноза (20,3%), что свидетельствует о поздней диагностике и не всегда адекватном лечении.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

У 70–80% больных инвазивным РШМ диагностируют плоскоклеточный рак, у 10–20% – аденокарциному и у 10% – низкодифференцированный рак. Частота других злокачественных опухолей шейки матки (ШМ) составляет не более 1%.

РШМ метастазирует лимфогенно

и гематогенно. Переход опухоли от местноинфильтративного роста к лимфогенному распространению прогностически неблагоприятно. К сожалению, значительная часть больных РШМ при первичном обращении уже имеют лимфогенные метастазы.

Ведущим фактором, определяющим лимфогенное метастазирование, является глубина инвазии опухоли. При глубине инвазии опухоли до 1 мм метастазов в регионарных лимфатических узлах не бывает. При инвазии опухоли до 3 мм (IA1 стадия) лимфогенные метастазы обнаруживают у 1% больных, при глубине инвазии 3–5 мм (IA2 стадия) – уже у 5–8%. Дальнейший рост опухоли приводит к проявлению раковых эмболов в лимфатических сосудах, что резко увеличивает частоту лимфогенных метастазов. По данным разных авторов, частота лимфогенных метастазов при РШМ IB стадии составляет 15–18%, II стадии – 25–30%, III стадии – 50–60%. Следует отметить, что РШМ в течение длительного времени имеет местное или местно-регионарное распространение.

Местно-регионарное распространение опухоли ведет к гематогенному метастазированию. При РШМ чаще всего поражаются легкие, печень и кости. Гематогенные метастазы РШМ без лимфогенных встречаются крайне редко.

ДИАГНОСТИКА

Профилактическое обследование женщины включает визуальный осмотр наружных половых органов, влагалища, влагалищной части ШМ, бимануальное ректовагинальное исследование и цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса. При выявлении фоновой патологии ШМ дополнительно проводят кольпоскопию, биопсию всех подозрительных участков ШМ (при

необходимости) и выскабливание цервикального канала. Эти мероприятия позволяют своевременно диагностировать дисплазию ШМ, преинвазивный и микроинвазивный РШМ. Если диагноз инвазивного РШМ верифицирован, последующие диагностические мероприятия направлены на уточнение степени распространенности опухоли и определение стадии заболевания. По данным разных авторов, частота ошибок при клиническом стадировании РШМ достигает 36%.

ЛЕЧЕНИЕ

Выбор метода лечения РШМ определяется индивидуально и зависит от распространенности процесса и тяжести сопутствующей патологии. Возраст больной имеет меньшее значение. Традиционными методами лечения РШМ являются хирургический, лучевой и их комбинации. В настоящее время активно изучаются возможности лекарственной терапии и химиолучевого лечения (ХЛЛ).

Хирургическое лечение

История хирургического лечения инвазивного РШМ насчитывает более 100 лет. Первые операции были выполнены в Европе и России во второй половине XIX в. Приоритет разработки и внедрения радикальных хирургических вмешательств при РШМ, безусловно, принадлежит австрийскому гинекологу Э. Вертгейму. Впервые он выполнил операцию, которая впоследствии будет названа его именем в 1902 году. В монографии 1911 года «Расширенная абдоминальная операция при раке шейки матки» Э. Вертгейм описал результаты 500 расширенных гистерэктомий. Многие выдающиеся отечественные и зарубежные гинекологи внесли большой вклад в усовершенствование техники расширенных операций и повышение

их радикальности. Усилиями А.Т. Губарева, И.Л. Брауде, Л.Л. Окинчица, Н.Н. Никольского, А.И. Сереброва, В.П. Тобилевича, Л.А. Новиковой, Я.В. Бохмана, В.П. Козаченко техника расширенной гистерэктомии при РШМ прочно укоренилась в отечественной онкогинекологии, а ее широкое внедрение позволило излечить десятки тысяч женщин. Весомый вклад в разработку отдельных этапов операции Вертгейма внесли зарубежные исследователи – Н. Okabayashi (1921), J. Meigs (1944, 1951) и др.

При тяжелой дисплазии и внутриэпителиальном РШМ, или РШМ in situ, (CIN III) выполняется раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала и конизация ШМ. Техника этой операции хорошо известна и описана во многих хирургических руководствах. Конизация ШМ может быть выполнена при помощи скальпеля, электроножа или луча лазера. Ножевая конизация позволяет получить наиболее полную и точную морфологическую картину удаленного конуса ШМ и должна применяться при всех спорных морфологических заключениях при дисплазии и микроинвазивном РШМ. При гистологическом подтверждении диагноза CIN III, а также микроинвазивного РШМ данный объем хирургического вмешательства считается адекватным. Если при опухоли с глубиной инвазии в строму ШМ до 3 мм обнаруживаются опухолевые эмболы в кровеносных или лимфатических сосудах, больной следует выполнять модифицированную расширенную экстирпацию матки с придатками (или без придатков). Модифицированная расширенная экстирпация матки также выполняется при глубине инвазии опухоли в строму ШМ 3–5 мм (IA2 стадия).

В настоящее время во всем мире для лечения инвазивного РШМ IB–IIA стадий применяется расширенная экстирпация матки с придатками (или без придатков), известная как операция Вертгейма.

В США хирургические вмешательства, выполняемые при инвазивном РШМ, делят на 5 типов:

I тип – экстрафасциальная экстирпация матки;

II тип – модифицированная радикальная экстирпация матки (включает удаление медиальной половины кардинальных и крестцово-маточных связок);

III тип – радикальная экстирпация матки (предусматривает удале-

ние большей части кардинальных, крестцово-маточных связок, верхней трети влагалища и лимфатических узлов таза); в США при инвазивном РШМ чаще всего выполняется именно эта операция;

IV тип – расширенная радикальная экстирпация матки (удаляются периуретеральные ткани, резецируется верхняя пузырная артерия и три четверти влагалища);

V тип – передняя экзентерация малого таза (предусматривает удаление дистальных отделов мочеточников и мочевого пузыря; выполняется при прорастании опухоли в мочевой пузырь).

Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения микроинвазивного РШМ составляет 97–98%. Выживаемость больных РШМ IB стадии без регионарных метастазов при хирургическом, лучевом и комбинированном лечении одинакова и равна 85–90%, а, по данным отдельных авторов, достигает 95%.

Комбинированное лечение

Комбинированное лечение, включающее операцию и лучевую терапию (ЛТ) в разной последовательности, проводят при РШМ IB–IIA стадий. Отдельные авторы допускают его применение при РШМ IIB стадии.

Предоперационное облучение имеет ряд преимуществ перед послеоперационным. Снижается диссеминация опухолевых клеток и частота рецидивов заболевания. Предоперационную ЛТ проводят при РШМ IB2–IIA стадий, а также при РШМ IB1 стадии при наличии эхографических признаков метастазов в лимфатических узлах таза и при РШМ IIB стадии при наличии небольшого пришеечного инфильтрата.

Основная цель послеоперационного облучения – воздействие на опухолевые клетки в зоне первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов. Многие авторы считают, что проведение послеоперационного облучения при РШМ целесообразно. Послеоперационное облучение проводят больным, имеющим противопоказания к предоперационной ЛТ (беременность, воспалительный процесс или объемные образования придатков матки), при наличии факторов риска прогрессирования (метастазы в лимфатических узлах таза, глубокая инвазия опухоли, низкая степень дифференцировки, патоморфоз I–III степени, наличие раковых эмболов в лимфатических щелях), а также в тех случаях, когда при исследо-

вании препарата, удаленного во время операции, выявлена более глубокая инвазия, чем предполагалось до операции.

Важнейший фактор прогноза у операбельных больных РШМ IB–IIA стадий – наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. Пятилетняя выживаемость при поражении лимфатических узлов таза снижается на 50% и не превышает 25% при метастазах в поясничных лимфатических узлах. При двухсторонних множественных метастазах риск регионарного рецидива РШМ в 2 раза выше, чем при поражении 1–3 лимфатических узлов таза с одной стороны. Если первичная опухоль менее 2 см, то 5-летняя выживаемость составляет 90%, 2–4 см – только 40% (Kenneth D., Hatch Yao S. Fu, 1996).

По нашим данным, 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных РШМ IB1 стадии после комбинированного лечения составляет 94,8 и 93,6% соответственно, IB2 стадии – 86,2 и 85,7% соответственно. Пятилетняя выживаемость больных РШМ IB клинической стадии достоверно снижается при выявлении во время операции метастатического поражения регионарных лимфатических узлов таза, опухолевой инфильтрации параметральной клетчатки и глубокой инвазии стромы ШМ. Проведение предоперационной ЛТ достоверно улучшает отдаленные результаты лечения больных РШМ IB клинической стадии с метастазами в регионарных лимфатических узлах таза и больных РШМ IB2 стадии.

По данным мировой литературы, 5-летняя выживаемость после комбинированного лечения РШМ IB стадии составляет 92–70,2%, II стадии – 80–52,9%. Следует отметить, что ряд авторов не отмечают достоверных различий 5-летней выживаемости больных РШМ IB–IIA стадий, подвергнутых только хирургическому или комбинированному лечению.

Несмотря на очевидные успехи хирургического, лучевого и комбинированного методов лечения, выживаемость больных местнораспространенным РШМ продолжает оставаться стабильной. Это связано, прежде всего, с ограниченными возможностями хирургического лечения больных РШМ IIB–IIIA стадий.

Химиотерапия

В последнее десятилетие многие ведущие клиники применяют при местнораспространенном РШМ химиотерапию (ХТ). ХТ местнорас-

пространенного РШМ является сложной клинической задачей, что обусловлено, прежде всего, относительной резистентностью плоскоклеточного гинекологического рака к большинству имеющихся цитостатиков. Широкое практическое внедрение получили лишь некоторые из них. Эффективность цисплатина при РШМ составляет 23%, карбоплатина – 15%, ифосфамида – 22%, циклофосфамида – 15%, блеомицина – 10%, фторурацила – 20%, доксорубицина – 17%, митомицина – 14%, метотрексата – 18%, винкристина – 18% (Манзюк Л.В., 2000).

Наиболее активным цитостатиком при РШМ является ЦИСЛАТИН. Он эффективен в дозе 50 мг/м² 1 раз в 3 недели. Доза 100 мг/м² дает небольшое, но статистически достоверное увеличение эффекта. Введение ЦИСЛАТИНА в дозе 100 мг/м² в виде 24-часовой инфузии не улучшает результатов лечения, но менее токсично.

Второй по активности препарат – ИФОСФАМИД (применяется с уроротектором местной). Изучены разные режимы введения ИФОСФАМИДА:

- 1) 1,5 г/м²/сут, 8-часовая инфузия, 3 сут.;
- 2) 1,5 г/м²/сут, 1-часовая инфузия, 5 сут.;
- 3) 5 г/м²/сут, 1-часовая инфузия, 1 сут.

Эффективность ИФОСФАМИДА у нелеченных пациенток составляет 21-50%, после ЛТ или ХТ – 0-11%. Активность доксорубицина при РШМ, по данным GOG, составляет 20%. Из новых цитостатиков заслуживают внимания таксаны (ПАЛИТАСКЕЛ, ДОЦЕТАКСЕЛ), иринотекан, винорельбин, гемцитабин.

В настоящее время моноклониотерапия при распространенном РШМ

практически не применяется. Лечение обычно проводят разными лекарственными комбинациями, включающими цисплатин. Чаще используют двухкомпонентные комбинации: цисплатин и ифосфамид, цисплатин и фторурацил. Применяют и другие, более сложные лекарственные комбинации, например: цисплатин, эпотозид и митомицин (МЕР), цисплатин, ифосфамид и фторурацил (PIF) и т.д.

В последние годы производные платины комбинируют с новыми цитостатиками (таблица 1).

В исследовании Zanetta et al., (2000) цисплатин в дозе 50 мг/м² вводился больным, ранее получавшим ЛТ, а в дозе 75 мг/м² – больным, которым облучение не проводилось. Эффективность лечения у больных после ЛТ составила 52,1% по сравнению с 75% во второй группе. Десять пациенток с полной клинической регрессией в дальнейшем были прооперированы, причем у 6 из них полная ремиссия подтверждена морфологически.

Перспективным является внедрение в практику лечения больных РШМ ХТ в сочетании с ЛТ и/или хирургическим лечением. Подобный подход имеет ряд теоретических обоснований. Противоопухолевые препараты усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК, синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, уменьшения числа опухолевых клеток, находящихся в фазе покоя, и способности девитализировать резистентные к облучению опухолевые клетки, находящиеся в состоянии гипоксии. Кроме того, сами противоопухолевые препараты обладают цитостатическим эффектом не только в отношении первичной опухоли и регионарных метастазов, но и способны воздействовать на отдаленные метастазы. Опухоль может быть более химиочувствительна перед ЛТ или операцией и уменьшение объема опухоли после ХТ может повышать эффективность ЛТ или способствовать выполнению радикальной операции. Использование неоадьювантной ХТ снижает риск интраоперационной диссеминации опухолевых клеток.

Химиотерапия и последующее хирургическое лечение

С конца 80-х годов прошлого столетия несколько групп исследователей из Аргентины, Австралии, Кореи и Италии опубликовали предварительные результаты при-

менения платиносодержащих комбинаций в качестве предоперационной ХТ у пациентов РШМ IB2-IIIВ стадий. Терапевтический эффект был отмечен у 66,6-89% больных. При гистологическом исследовании наиболее выраженная регрессия наблюдалась в опухоли, локализующейся на стенке влагалища, менее выраженная – в опухоли, локализующейся на шейке матки, еще менее выраженная – в параметральном опухолевом инфильтрате. Хотя уровень гистологически доказанных полных регрессий был достаточно низок (0-13%), метастазы в лимфатических узлах во время операции у больных, получавших предоперационную ХТ, обнаруживались реже (8-33%), чем у больных, не получавших ее (40-80%). Таким образом, ХТ, по-видимому, влияет не только на первичную опухоль, но и на метастазы в лимфатических узлах. Если это действительно так, то хирургическим путем можно удалять потенциально резистентные очаги и улучшать тем самым безрецидивную выживаемость. Многофакторный анализ, проведенный Benedetti-Panici et al. (1994) показал, что ответ на неоадьювантную ХТ может служить независимым фактором прогноза выживаемости, наряду с клинической стадией, размером опухоли и наличием инфильтратов в параметриях.

К сожалению, в специальной литературе в основном описаны нерандомизированные и пилотные исследования, результаты которых очень трудно интерпретировать из-за небольшого числа наблюдений, короткой прослеженности или отсутствия четких критериев отбора пациентов.

В исследование Namkoong et al. (1995) включено 230 пациенток РШМ IB2, IIA и IIB стадий. Длительность наблюдения составила 4 года. Девяносто двум больным проведено лечение по схеме: предоперационная ХТ (винбластин + блеомицин + цисплатин каждые 3 нед., 2-5 курсов в зависимости от эффекта) + радикальная операция. Группу сравнения составили 138 пациенток, которые были радикально оперированы. Частота метастазов в лимфатических узлах была меньше в группе больных, получивших предоперационную ХТ (17% по сравнению с 34%, p=0,005). То же можно сказать и о частоте рецидивов заболевания (18,5% по сравнению с 35,5%, p=0,004). Отмечено также удлинение безрецидивного периода (p=0,0067).

Наиболее важные результаты

Таблица 1. Комбинации цитостатиков, применяемых при РШМ

Комбинация	Режим лечения
Паклитаксел + цисплатин	135 мг/м ² 24-часовая инфузия 1-й день 75 мг/м ² 1-й день после паклитаксела 1 раз в 3 нед
Таксотер + карбоплатин	75 мг/м ² 1-часовая инфузия 1-й день AUC=5 1-й день 1 раз в 3 нед
Паклитаксел + ифосфамид + цисплатин	175 мг/м ² 3-часовая инфузия 1-й день 5 г/м ² 2-й день (+ месна) 50 мг/м ² 2-й день
Паклитаксел + ифосфамид + цисплатин	175 мг/м ² 3-часовая инфузия 1-й день 1,5 мг/м ² 1—3-й дни (+ месна) 50—70 мг/м ² 1-й день
Иринотекан + цисплатин	60 мг/м ² 90-минутная инфузия 1, 8, 15-й дни 60 мг/м ² 90-минутная инфузия 1-й день после иринотекана
Гемцитабин + цисплатин	1250 мг/м ² 30-минутная инфузия 1, 8-й дни 50—70 мг/м ² 1-й день после гемцитабина 1 раз в 3 нед
Доксорубин (доксил) + карбоплатин	40 мг/м ² 1-й день AUC=5 1-й день

рандомизированных исследований представлены в таблице 2.

В исследовании Sardi JE et al. (1997) приведены окончательные данные о лечении пациенток РШМ IB1-B2 стадий. В этом исследовании группа больных, подвергнутых неоадьювантной ХТ с последующими операцией и облучением, сравнивалась с группой больных, прооперированных на первом этапе и получавших затем ЛТ. ХТ проводилась по схеме винкристин, 1 мг/м² в 1-й день, цисплатин, 50 мг/м² в 1-й день, блеомицин, 25 мг/м² 6-часовая инфузия в 1-3-й дни. Проводилось 3 курса лечения с интервалом 10 дней. Общая выживаемость при РШМ IB стадии оказалась значительно выше среди больных, подвергнутых неоадьювантной ХТ (81% по сравнению с 66% в контрольной группе после 8 лет наблюдения, $p < 0,05$). Кроме того, в контрольной группе было значительно выше число рецидивов в малом тазу (17% по сравнению с 7%, $p < 0,001$), хотя частота отдаленных метастазов достоверно не отличалась (8% по сравнению с 5%). При РШМ IB2 стадии резектабельность была выше у больных, подвергнутых неоадьювантной ХТ (100% по сравнению с 85%, $p < 0,01$). Морфологические факторы риска, такие, как наличие опухолевых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах, инфильтрация параметриев и метастатическое поражение лимфатических узлов, у большинства больных, подвергнутых неоадьювантной ХТ, отсутствовали ($p < 0,001$).

Клинические исследования по использованию индукционной ХТ с последующим хирургическим лечением показали, что уменьшение объема опухоли под воздействием лекарственного лечения позволяет выполнить радикальную операцию у большинства изначально неоперабельных больных. Предоперационная ХТ не увеличивает число интра- и послеоперационных осложнений. Доказано, что неоадьювантная ХТ снижает частоту метастазов в лимфатических узлах при РШМ.

Химиолучевое лечение

Sardi JE et al. (1998) исследовал возможности неоадьювантной ХТ в сочетании с ЛТ при местнораспространенном РШМ. Семидесяти двум больным РШМ IB2 стадии на I этапе лечения проведено 3 курса ХТ по схеме PVB: винкристин, 1 мг/м² в 1-й день, блеомицин, 25 мг/м² в 1-3-й дни, цисплатин, 50 мг/м² в 1-й день. Интервал между курсами составлял 10 дней. На 2 этапе проводилась

сочетанная ЛТ (дистанционное облучение малого таза до суммарной дозы 50 Гр (разовая доза 1,8-2,0 Гр и затем брахитерапия до суммарной дозы на точку А 35-40 Гр за 1-2 сеанса). Контрольную группу составили 73 пациентки РШМ IB2 стадии, которым проводилась сочетанная ЛТ до указанных выше доз. Пятилетняя выживаемость в основной группе составила 54%, в контрольной – 48%. Частота рецидивов была значительно ниже в группе, получавшей ХТ, по сравнению с контрольной группой (25 и 41% соответственно, $p < 0,04$).

В исследовании Keys H.M. et al. (1999) больные РШМ IB2 стадии на первом этапе получали либо ЛТ (186 больных), либо ЛТ совместно с введением цисплатина (183 больных). Суммарная доза на первичную опухоль составляла 75 Гр, на зоны регионарного метастазирования – 55 Гр. Цисплатин в дозе 40 мг/м² вводили еженедельно течение 6 недель на протяжении всего курса ЛТ. Совместное назначение ЛТ и цитостатиков хорошо переносилось и не приводило к увеличению продолжительности лечения. Трехлетняя выживаемость в группе больных, подвергнутых ХЛЛ и ЛТ, составила 85 и 74% соответственно ($p = 0,008$). Сочетанное применение ЛТ и цисплатина снижало риск смерти от РШМ на 46%.

Исследование Rose P.G. et al. (1999) посвящено лечению 526 больных РШМ более поздних стадий (IIB-IVA). Им проводилась ЛТ с одновременным введением гидроксимочевины, 3 г/м² 2 раза в неделю в течение 6 недель (1-я группа), либо цисплатина, 40 мг/м² еженедельно в течение 6 недель (2-я группа), либо комбинации цисплатина, 50 мг/м² в 1-й и 29-й дни, фторурацила, 4 г/м² в/в инфузия в течение 96 часов в 1-й и 29-й дни, и гидроксимочевины, 2 г/м² внутрь 2 раза в неделю в течение 6 недель (3-я группа). Дистанционная ЛТ проводилась до суммарной дозы 40,8 или 51 Гр с последующим проведением брахитерапии через 3 недели в дозе 40 Гр при IIB стадии и 30 Гр при III-IVA стадиях. Трехлетняя выживаемость была достоверно выше в группах больных, получавших цисплатин (65,5%), по сравнению с группой, получавшей гидроксимочевину (47%). Относительный риск смерти больных, получавших только цисплатин или цисплатин в комбинации с другими препаратами, составил 0,61 и 0,58 соответственно (риск смерти в группе больных, получавших гидроксимочевину, принят за

Таблица 2.
Результаты неоадьювантной ХТ при РШМ

Авторы	Стадия (FIGO)	Количество больных			Выживаемость, %
		НАХТ+0	НАХТ+ЛТ	Контроль	
Sardi (1997)	Ib ₁ —Ib ₂	102		103 ^a	81 и 66%
		41		47	82 и 77%
		61		56	80 и 61%
Sardi (1996)	IIIb	53	54	54 ^b	63 и 53 и 37%
Benedetti Panici (1997)	Ib ₂ —III	211		202 ^b	68,5 и 52%
^a Операция ± ЛТ					
^b ЛТ					

1). Принимая во внимание меньшую токсичность и простоту введения цисплатина по сравнению с комбинацией цисплатин + фторурацил + гидроксимочевина, авторы отдают предпочтение первой схеме ХЛЛ.

В 1999 году опубликованы результаты рандомизированного исследования, проведенного GOG, в котором показано улучшение выживаемости больных местнораспространенным РШМ (IIB-IVA стадии), получавших ХЛЛ по сравнению с сочетанной ЛТ (Whitney S.W. et al., 1999). Цисплатин вводили в дозе 50 мг/м² в 1-й и 29-й дни, фторурацил, 1000 мг/м² в 2-5-й и 30-33-й дни во время дистанционной ЛТ. Дозы ЛТ были одинаковы в обеих группах. Пятилетняя выживаемость в группе больных, которым проведена ХТ, составила 55% по сравнению с 43% в группе больных после сочетанной ЛТ.

Сводные данные рандомизированных исследований эффективности ЛТ и ХЛЛ местнораспространенного РШМ представлены в таблице 3.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о целесообразности совместного проведения ХТ и ЛТ у больных местнораспространенным РШМ. Поскольку данные рандомизированных исследований о преимуществах какой-либо из лекарственных комбинаций отсутствуют, можно применять наименее токсичный режим – еженедельное введение цисплатина в дозе 40-50 мг/м². Следует продолжать поиск хорошо сочетающихся с

Таблица 3. Результаты рандомизированных исследований ЛТ и ХЛЛ при РШМ

Автор, год	Стадия FIGO	Медиана наблюдения, мес.	Количество больных	Выживаемость, %			
				Безрецидивная ^a		Общая ^a	
				ЛТ	ХТ + ЛТ	ЛТ	ХТ + ЛТ
Keys, 1999	IB ₂	36	369	63	79	74	85
Whitney, 1999	IIB—IVA	>100	368	47	57	43	55
Rose, 1999	IIB—IVA	35	526	47	65,5	50	66,5
Morris, 1999	IB—IVA	43	386	40	67	58	73
Peters, 1999	IA—IIA	42	243	63	80	71	81

^aРазличия между группами в пределах каждого исследования статистически достоверны.

ЛТ, эффективных и малотоксичных комбинаций цитостатиков, в том числе с включением таких препаратов, как ифосфамид, блеомицин, таксаны и т. д. Цели ХТ зависят от стадии заболевания. На ранних стадиях она в первую очередь потенцирует местный эффект ЛТ, на более поздних, кроме того, подавляет отдаленное метастазирование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы располагаем опытом комплексного лечения 42 первичных больных РШМ Т2bN0M0 и Т2bN1M0. На I этапе всем больным было проведено ХЛЛ, которое начинали с 2 курсов лекарственной терапии с трехнедельным перерывом (цисплатин, 100 мг/м² в/в в 1-й день с предварительной гипергидратацией на фоне противорвотных средств, блеомицин, 15 мг в/в в 1, 3, 5, 8-й дни, фторурацил, 450 мг/м² в/в в 1 и 8-й дни, циклофосфан, 400 мг в/в в 1, 3, 5, 8-й дни). На II этапе (через 3 недели после окончания ХТ) проводили дистанционную ЛТ (суммарная очаговая доза на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования 30-40 Гр). На III этапе (через 2-3 недели после завершения ЛТ) выполняли расширенную экстирпацию матки с придатками. После операции при наличии факторов риска (метастазы в лимфатических узлах таза, глубокая инвазия опухоли, низкая степень дифференцировки, патоморфоз I-III степени, наличие раковых эмболов в лимфатических сосудах) проводили ЛТ до индивидуально запланированных терапевтических доз.

Для сравнения эффективности

комплексного лечения нами были изучены результаты комбинированного лечения 50 больных местнораспространенным РШМ Т2bN0M0 и Т2bN1M0. На I этапе все больные этой группы получили предоперационную дистанционную ЛТ в суммарной очаговой дозе на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования 30-40 Гр. На II этапе выполняли расширенную экстирпацию матки с придатками, на III этапе проводили дистанционную или сочетанную ЛТ до индивидуально запланированных терапевтических доз. В анализ включены только больные, которым после предоперационной ЛТ удалось выполнить хирургическое вмешательство.

При гистологическом исследовании операционных препаратов у всех больных оценена степень лечебного патоморфоза опухоли. Полная регрессия первичной опухоли (патоморфоз IV степени) установлен у 33,3% больных, подвергнутых ХЛЛ, и 10% больных после ЛТ ($p < 0,05$), регрессия опухоли более 50% (патоморфоз III степени) – у 35,7 и 28% больных соответственно, регрессия опухоли менее 50% (патоморфоз I-II степени) – у 28,6 и 38% больных соответственно. И, наконец, первичная опухоль не имела признаков лечебного патоморфоза у 2,4% больных после ХЛЛ и у 24% больных после предоперационной ЛТ ($p < 0,05$). Таким образом, ХЛЛ оказывает более выраженное опухолическое действие на первичную опухоль по сравнению с ЛТ.

Применение неoadъювантной ХТ в комплексном лечении РШМ не

увеличивает частоту и выраженность лучевых и послеоперационных осложнений по сравнению с комбинированным лечением.

Пятилетняя общая, определяемая опухолью (disease-specific) выживаемость больных после комплексного лечения составила 88,3%, после комбинированного лечения – 66,1% ($p < 0,05$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных, которым проведено комплексное лечение, выше этого показателя у пациенток, подвергнутых комбинированному лечению, – 79,1 и 63,2% соответственно.

В первые 5 лет после лечения признаки местного прогрессирования РШМ выявлены у 24% больных после комбинированного лечения и у 9,5% пациенток после комплексного лечения ($p < 0,05$), отдаленные метастазы – у 14 и 2,4% пациенток соответственно ($p < 0,05$). Если после предоперационной ЛТ или ХЛЛ отмечался лечебный патоморфоз первичной опухоли IV степени, отдаленные метастазы, местное и регионарное прогрессирование не возникали. Нами установлено, что применение ХЛЛ улучшает прогноз больных с метастазами РШМ в регионарные лимфатических узлах таза.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о целесообразности проведения неoadъювантной ХТ при РШМ, что требует дальнейшего многоцентрового исследования этого аспекта с использованием иммуногистохимических и современных биологических критериев и пересмотру общепринятых лечебных подходов и методических рекомендаций. 

Список литературы:

- Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – М.: Медицина, 1989.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 279.
- Заридзе Д.Г. Заболеваемость злокачественными опухолями в РСФСР и их профилактика // Арх. патол. – 1992. – №3. – С. 5–10.
- Киселева Е.С. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей – М.: Медицина, 1996. – С. 254–282.
- Козаченко В.П. Органосохраняющие операции в онкогинекологии // Вест. Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1995. – №2. – С. 67–69.
- Креветенко М.П., Гулищев Л.И., Пак Л.В. Рак женской половой сферы: динамика заболеваемости в г. Киеве 70–е–90-е годы // Тезисы II съезда онкологов стран СНГ, г. Киев, 2000. – С. 6.
- Манзюк Л.В. Химиотерапия распространенных форм рака шейки матки // Мат. IV ежегодной Российской онкологической конференции, г. Москва, 2000. – С. 159–162.
- Трапезников Н.Н., Абдрахманов Ж.Н., Алиев Д.А. и др. Состояние онкологической помощи населения государств СНГ // Онкология. – 2000. – Т. 2, №1–2. – С. 6–11.
- Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, et al. UCSC experience on neoadjuvant chemotherapy (NACT) & radical surgery (RS) in locally advanced cervical cancer (LACC): Multivariate analysis of prognostic factors // Gynecol. Oncol. – 1994. – Vol. 41. – P. 212.
- Benedetti-Panici P, Landoni F, Greggi S, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by radical surgery (RS) vs exclusive radiotherapy (RT) in locally advanced squamous cell cervical cancer (LASCCC). An Italian multicenter study // Int. J. Gynecol. Cancer. – 1997. – Vol. 7. – P. 18.
- Behbarht K., Abu-Rustum N.R., Lee S et al. Cervical cancer national urban public and university medical centers // Gynecol. Oncol. – 2001. – Vol. 81, N 1. – P. 40–46.
- Chen J., Sankaranarayanan R., Shen Z. Population-based cancer survival: an analysis of 16,922 cases // Zhonghua Zhonglin Za Zhi. – 2000. – Vol. 20, N 3. – P. 202–206.
- Fischer U., Raptis G., Gessner W. Epidemiology and pathogenesis of cervical cancer // Zentralbl. Gynakol. – 2001. – Vol. 123, N 4. – P. 198–205.
- Kenneth D., Hatch Yao S. Fu. Cancer cervical and vaginal // Berck J. (ed.). Gynecology. – 12th ed. – New York: Williams & Wilkins, 1996. – P. 1111–1144.
- Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 1154–1161.
- Levi F., Lucchini F., Negri E. et al. Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends // Eur. J. Cancer. – 2000. – Vol. 36, N 17. – P. 2266–2271.
- Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 1175–1178.
- Namkoong S.E., Park J.S., Kim J.W. et al. Comparative study of the patients with locally advanced stage I and II cervical cancer treated by radical surgery with and without preoperative adjuvant chemotherapy // Gynecol. Oncol. – 1995. – Vol. 59. – P. 136.
- Peters W.A., III, Liu P.Y., Barret R.J. et al. Cisplatin and 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high-risk early-stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Report of a phase III intergroup study // Gynecol. Oncol. – 1999. – Vol. 72. – P. 443.
- Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 1144–1153.
- Sardi J.E., Sananes C., Giaroli A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIb: a randomized controlled trial // Int. J. Gynecol. Cancer. – 1998. – Vol. 8. – P. 441–450.
- Sardi J.E., DiPaola G.R., Cachau A. et al. A possible new trend in the management of the carcinomas of the cervix uteri // Gynecol. Oncol. – 1996. – Vol. 25. – P. 139.
- Sardi J.E., Giaroli A., Sananes C. et al. Long-term follow-up of the first randomization trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix. The final results // Gynecol. Oncol. – 1997. – Vol. 67. – P. 61.
- Verschraegen C. Current therapeutic issues in Gynecologic cancer // Hematol. Oncol. Clin. North Am. – 1999. – Vol. 13, N 1. – P. 290–303.
- Whitney C.W., Sause W., Bandy B.N. et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus radiation therapy in stage IIb-IVa carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 1339–1348.
- Zanetta G., Fei F., Mangioni C. Chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of squamous cell cervical cancer: the experience of Monza // Semin. Oncol. – 2000. – Vol. 27 (suppl. 1). – P. 23–27.



Больше возможностей в адъювантной терапии.

Элоксатин® – первый и единственный препарат, разрешенный к применению при адъювантной комбинированной химиотерапии III стадии рака ободочной кишки.

New Engl J Med опубликовал результаты исследования MOSAIC с оценкой эффективности Элоксатина® при адъювантном лечении*.

Выводы:

- Добавление Элоксатина® к стандартной терапии 5FU-LV у пациентов III стадии на 25% снижает риск развития рецидива ($p=0,0002$)**.

- 3-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов III стадии при использовании Элоксатина® + 5FU-LV составляет 72,8% против 65,8% при использовании исключительно 5FU-LV**.

- Элоксатин® хорошо переносится и не увеличивает показатель смертности по сравнению со стандартной терапией 5FU-LV*.

- Периферическая нейропатия практически полностью обратима (в 0,5% случаев через 18 месяцев после окончания терапии регистрируется нейропатия III степени)*.

Элоксатин®

Оксалиплатина 5 мг/мл

*André T. et al. *New Engl J Med* 2004; 350: 2343–2351.

**Eloxatin summary of product characteristics, Sanofi-Synthelabo, September 2004.



sanofi aventis

Главное – здоровье

ГЕРЦЕПТИН в адъювантной терапии рака молочной железы

М.Р. ЛИЧИНЦЕР

И.П. ГАНЬШИНА

РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН, Москва

На сегодняшний день доказано, что гиперэкспрессия рецепторов HER-2 при раке молочной железы (РМЖ) является независимым прогностическим фактором неблагоприятного течения этого заболевания, также как и количество пораженных лимфатических узлов, рецепторный статус.



оказано, что гиперэкспрессия HER-2 в опухолевой клетке коррелирует с рядом неблагоприятных прогностических факторов, а именно, размером опухоли, высокой степенью злокачественности, уменьшением числа рецепторов эстрогена и прогестерона в опухоли [1].

По некоторым данным, гиперэкспрессия HER-2 указывает на

повышенный риск рецидива болезни (в 3 раза при HER-2⁺ N⁻ по сравнению с HER-2⁻ N⁻) и уменьшение общей и безрецидивной выживаемости (рисунок 1) [2].

При анализе результатов лечения 324 больных РМЖ с N⁻ установлено, что при размере опухоли ≤1 см и HER-2⁺ рецидив болезни наблюдается значительно чаще, чем при HER-2⁻. Более того, в случаях HER-2⁻ и N⁻ прогноз даже при большом размере опухоли считается благоприятным.

Установлено, что гиперэкспрессия HER-2 ассоциируется со снижением эффективности химио- и эндокринотерапии.

Герцептин (трастузумаб) – рекомбинантные моноклональные антитела, которые специфически связываются на поверхности клеток с рецепторами HER-2. Помимо прямого антипролиферативного действия, Герцептин способен инициировать выраженную реакцию антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, специфически направленную на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER-2 [3]. У Герцептина установлено и наличие антиангиогенной активности [4].

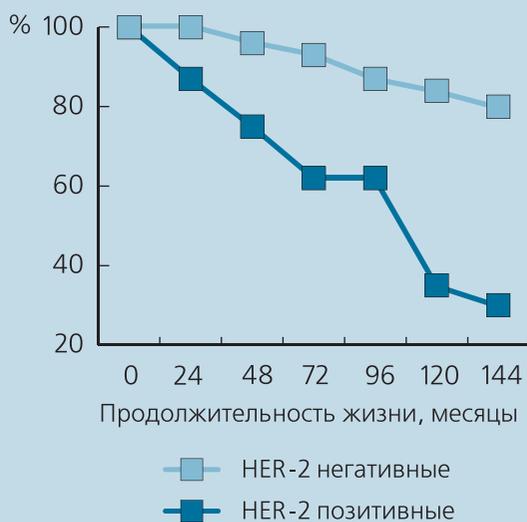
Герцептин является единственным препаратом, который улучшает результаты химио и эндокринотерапии у больных метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 и, тем самым, увеличивает общую и безрецидивную выживаемость. Он

рекомендован для клинического использования в качестве средства терапии 1-2-й линии в комбинации с таксанами (паклитаксел, доцетаксел), винорелбином, а так же препаратами платины.

В результате проведенных клинических исследований, было показано, что Герцептин не обладает значимой токсичностью и не вызывает побочных эффектов, ассоциирующихся с проведением химиотерапии, – алопеции, миелосупрессии, тошноты и рвоты. Острая инфузионная реакция возникает в 40% случаев применения Герцептина и связана с первым введением препарата. В последующем инфузии могут быть продолжены с использованием в качестве премедикации антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов.

Кардиотоксичность, как наиболее значимый побочный эффект Герцептина, развивается в 1,4% случаев при использовании этого препарата в монотерапии. Риск развития кардиотоксичности возрастает при комбинации Герцептина с доксорубицином и таксанами, а также при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности по критериям NYHA (возраст, инфаркт миокарда в анамнезе и др.). В настоящее время, с учетом высокого риска развития кардиотоксичности, использование Герцептина в комбинации с доксорубицином не рекомендовано.

Рисунок 1. Выживаемость больных ранними стадиями рака молочной железы с гиперэкспрессией HER-2



В связи с доказанной высокой эффективностью Герцептина при метастатическом РМЖ и его низкой токсичностью, в 2001 году была начата серия исследований по изучению эффективности Герцептина в адъювантных режимах лечения (NSAPB B-31, BCIRG 006, PACS 004, HERA) [5].

В настоящее время получены первые результаты исследования HERA (BIG 01-01), которые будут рассмотрены ниже.

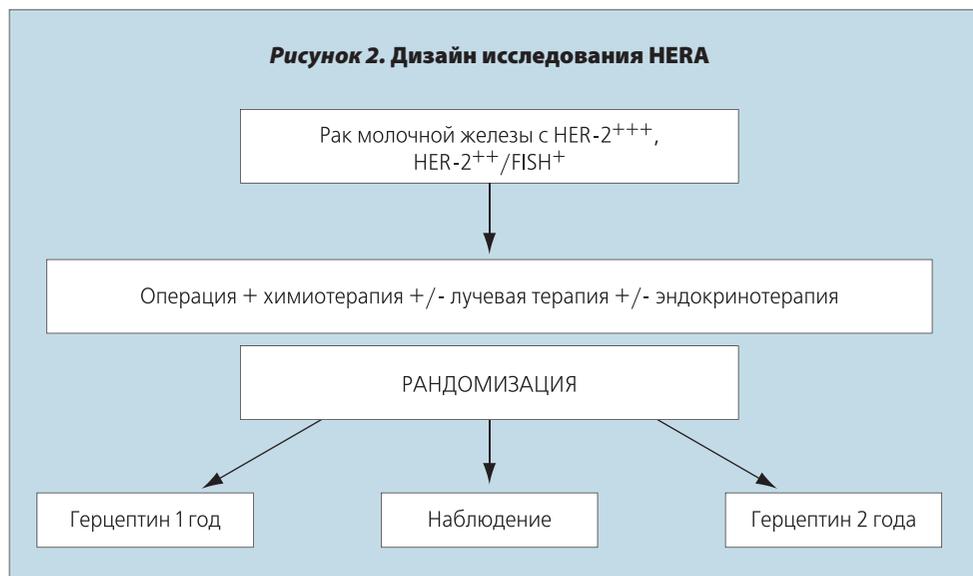
HERA представляет собой рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности применения Герцептина в адъювантном режиме в течение 1-2 лет в сравнении с одним наблюдением у больных ранними стадиями РМЖ с гиперэкспрессией HER-2.

Основной задачей, которая была поставлена перед исследователями, являлась оценка влияния Герцептина на безрецидивную выживаемость (время после операции и химиотерапии до рецидива заболевания или развития рака второй молочной железы, метастазов или смерти от любой причины, не связанной с онкологическим заболеванием).

Вторичные задачи включали изучение безопасности использования Герцептина, общей выживаемости, определение органов-мишеней при развитии первичных метастазов и времени до развития отдаленных метастазов.

В исследовании участвовали женщины с ранними стадиями инвазивного РМЖ. Гиперэкспрессия и/или амплификация HER-2 подтверждалась в центральной лаборатории (ИГХ-методом или FISH-методом в случае HER-2⁺).

Все женщины до начала исследования полностью завершили стандартное неадъювантное или адъювантное лечение: операция ± лучевая терапия; как минимум 4 курса химиотерапии (не более 360 мг/м² доксорубицина или не более 720 мг/м² эпирубицина и/или таксаны; или ЦМФ – циклофосфан + метотрексат + 5-фто-



рурацией). При наличии положительного рецепторного статуса назначали эндокринотерапию в течение 5 лет (рисунок 2).

Обязательным условием включения больных в исследование HERA являлось сохранение фракции выброса левого желудочка $\geq 55\%$ (по данным ЭХО-КГ или MUGA).

Критериями исключения были сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или неконтролируемая артериальная гипертензия.

Герцептин назначался в нагрузочной дозе 8 мг/кг, затем каждые 3 недели в дозе 6 мг/кг в течение 1 или 2 лет. В случае задержки очередного введения Герцептина более чем на 7 дней требовалось повторное назначение нагрузочной дозы препарата.

Терапия Герцептином должна была быть прекращена при развитии симптоматической сердечной недостаточности и/или снижении фракции выброса левого желудочка $\leq 45\%$.

Все больным, включая группу наблюдения, был обеспечен тщательный кардиологический контроль (ЭКГ в 12 отведениях, оценка фракции выброса левого желудочка с помощью эхокардиографии или MUGA через 3, 6, 12, 18, 24, 36 и 60 месяцев после рандомизации).

С декабря 2001 г. по март 2005 г. в различных центрах мира в исследование HERA была включена 5081 женщина с ранними стадиями РМЖ и гиперэкспрессией HER-2. Из их числа 1694 женщины были включены в группу терапии Герцептином в течение 1 года, 1694 – в группу двухлетней терапии Герцептином, 1693 – в группу наблюдения. Промежуточный анализ результатов исследования был недавно представлен для группы одногодичной терапии Герцептином и группы наблюдения [6]. Медиана наблюдения составила 1 год.



Рисунок 3. График безрецидивной выживаемости в группе наблюдения по сравнению с группой Герцептина

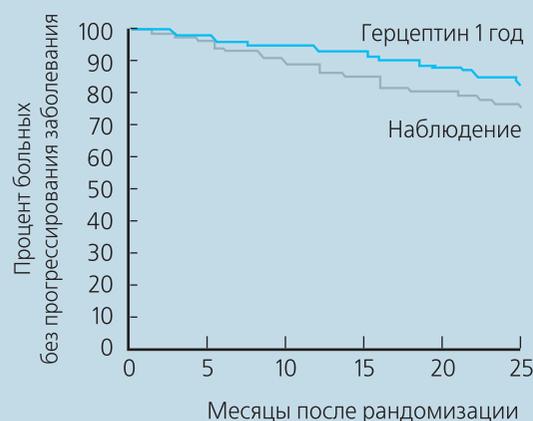


Таблица 1. Частота неблагоприятных исходов в исследовании HERA

Исходы	Группа наблюдения, n (%)	Группа Герцептина, n (%)
Местный рецидив	37 (2,2)	17 (1,0)
Регионарный рецидив	13 (0,8)	10 (0,6)
Отдаленные метастазы:	154 (9,1)	85 (5,0)
- мягкие ткани	19 (1,1)	6 (0,3)
- кости	38 (2,2)	24 (1,4)
- ЦНС	15 (0,9)	21 (1,2)
- другие органы	82 (4,8)	34 (2,0)
Контралатеральный РМЖ	7 (0,4)	6 (0,4)
Метахронный рак (кроме рака второй молочной железы)	6 (0,4)	3 (0,2)
Смерть от различных причин, включая РМЖ	37 (2,2)	29 (1,7)

Средний возраст пациенток составил 49 лет, 2/3 больных имели метастазы в подмышечные лимфатические узлы, у 48% женщин обнаруживались негативные в отношении гормональных рецепторов опухоли.

Из числа участниц исследования 94% больных получали адъювантно антрациклин-содержащие режимы химиотерапии, 26% – таксаны, 76% – лучевую терапию. Основным препаратом эндокринотерапии являлся тамоксифен.

В группе терапии Герцептином было зафиксировано 127 неблагоприятных исходов против 220 – в группе наблюдения (таблица 1).

Использование Герцептина статистически значимо снижало риск развития отдаленных метастазов и, тем самым, увеличивало безрецидивную выживаемость (рисунок 3).

Безопасность применения Герцептина была оценена в 3413

случаях: у 1710 больных в группе наблюдения и у 1677 – в группе одногодичной терапии Герцептином.

При применении Герцептина не было отмечено случаев смерти от кардиологических причин (в контрольной группе – 1 случай).

Развитие симптомов сердечной недостаточности любой степени (включая III-IV степени) отмечено у 29 (1,7%) больных в группе Герцептина и одной (0,06%) пациентки в группе наблюдения ($p < 0,001$). При этом развитие сердечной недостаточности III-IV степени по критериям NYHA в группе Герцептина наблюдалось у 9 (0,54%) больных.

Бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка менее 50% имело место у 7,1% больных из группы Герцептина и у 2,2% – из группы наблюдения ($p < 0,001$).

На основании промежуточного анализа результатов исследова-

ния HERA сделаны следующие выводы:

- назначение Герцептина в течение 1 года после операции и адъювантной химиотерапии больным ранними стадиями РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 значительно (на 46%) повышает безрецидивную выживаемость;
- клиническая эффективность Герцептина не зависит от рецепторного статуса опухоли, количества пораженных лимфатических узлов, режимов используемой адъювантной химиотерапии;
- использование Герцептина в течение 1 года сопровождается низким риском развития симптоматической сердечной недостаточности (в т.ч. III-IV степени): 1,7% в группе Герцептина против 0,06% в группе наблюдения [6].

В настоящее время исследование HERA продолжается. Полученные промежуточные результаты представляются весьма перспективными и обнадеживающими. В 2008 г. ожидается получение ответа на вопрос об оптимальной длительности адъювантной терапии Герцептином (1 или 2 года) у больных ранними стадиями РМЖ с гиперэкспрессией HER-2.

С учетом высокого риска рецидива болезни при гиперэкспрессии HER-2/neu у больных РМЖ после оперативного лечения и современной химиотерапии полученные результаты доказывают целесообразность адъювантного применения Герцептина в течение 1 года. 

Список литературы:

1. Ross JS, Fletcher JA. HER-2/neu gene and protein in breast cancer. *American Journal of Clinical Pathology* 1999;112:53–67.
2. Press MJ, Bernstein L, Thomas PA, et al. Her-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997;15:2894–904.
3. Hotaling TE, Reitz B. The humanized anti-HER2 antibody rhuMAB Her2 mediates antibody dependent cell-mediated cytotoxicity via FcγRIII. *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 37471.
4. Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, et al. Tumor biology: Herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature* 2002;416:279–80.
5. Harries M, Smith I. The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin). *Endocrine-Related Cancer* 2002;9:75–85.
6. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER-2 Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659–72.



Адьювантная терапия Герцептином — шанс на излечение больных HER2-положительным раком молочной железы



Адьювантная терапия Герцептином значительно увеличивает выживаемость без признаков заболевания и выживаемость без прогрессирования у пациенток с HER2-положительным ранним раком молочной железы*

56%

увеличение безрецидивной выживаемости*

50%

снижение риска развития отдаленных метастазов*

* M.J. Piccart-Gebhart, ASCO, Scientific Session, May, 2005

Неходжкинские лимфомы. Современный взгляд на классификацию и новые стандарты терапии

И.В. ПОДДУБНАЯ

член-корр. РАМН,
д.м.н., профессор,
РМАПО, Москва

В последние годы заболеваемость неходжкинскими лимфомами (НХЛ) имеет неизменную тенденцию к росту; она выше в развитых странах мира, где за последние 20 лет увеличилась более чем на 50% и превышает по темпу прироста лимфому Ходжкина. В США эта тенденция опережает все другие злокачественные опухоли.

В России НХЛ составляют 2,55 % от всех злокачественных опухолей; в 2002 году выявлено 5532 новых случаев. Стандартизованный показатель заболеваемости лимфомами среди мужчин составил 8,2 на 100 000 человек, заболеваемость среди женщин равна 7,2 на 100 000 человек.

В настоящее время морфоиммунологический вариант НХЛ устанавливается в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2001 г. [1]. При создании её на основе REAL-классификации были учтены все известные

на сегодня сведения о биологии лимфоидных опухолей. Частота встречаемости различных вариантов НХЛ неодинакова: диффузная крупноклеточная лимфома – 30%, фолликулярная – 22%, маргинальной зоны – 8%, В-мелкоклеточная и периферическая Т-клеточная – 7%, зоны мантии – 5%, лимфома Беркитта – 3%, анапластическая крупноклеточная – 2%, другие варианты составляют – 12% [2].

Выделение подвариантов целесообразно не при всех вариантах НХЛ: при фолликулярной НХЛ выделение различных типов (I, II, III) основано на количественном определении бластных клеток, число которых минимально при I типе и превалирует при III типе; значительное увеличение представительства крупных клеток (III тип) отрицательно влияет на прогноз. При диффузной В-крупноклеточной НХЛ не принято разделение на подварианты, хотя отмечено ухудшение прогноза при большом количестве иммунобластов и центробластов (> 90%) в опухолевой ткани.

Деление НХЛ на варианты в зависимости от количества бластных клеток и, следовательно, определения степени злокачественности процесса, важно для клиницистов с точки зрения выбора адекватной терапевтической тактики. Поэтому разделение всех морфологических вариантов по степени злокачественности остается обоснованным требованием клиницистов. С момента публикации Рабочей Формулировки осуществлялось деление НХЛ по трем степеням злокачественности – низкой, промежуточной, высокая (1982 г.). Вариабельность течения НХЛ промежуточной степени легла в основу нового деления неходжкинских лимфом по прогнозу, основанному на сведениях о пятилетней

выживаемости (табл. 1). В настоящее время выделяются опухоли с благоприятным прогнозом (низкая степень злокачественности, индолентные), агрессивные и высокоагрессивные НХЛ (высокая степень злокачественности) (1999 г.). “Агрессивные” НХЛ соответствуют привычному термину “НХЛ с промежуточным прогнозом”. Такое деление значительно более полно отражает различные клинические варианты опухоли [3]. Для клиницистов истинно практическое значение имеет деление на благоприятные опухоли и высокоагрессивные, принципиально отличающиеся друг от друга.

Опухоли низкой степени злокачественности (индолентные) характеризуются медленным прогрессированием, длительной выживаемостью (годы), умеренной чувствительностью к химиотерапии и отсутствием возможности излечения при использовании стандартной химиотерапии.

Значительных различий в выживаемости внутри этой группы не выявлено.

Агрессивные лимфомы быстро прогрессируют, выживаемость составляет месяцы, они умеренно и высоко чувствительны к химиотерапии и могут быть излечены стандартными методами химиотерапии. Однако внутри этой группы выявляются весьма значимые различия в продолжительности жизни: 5-летняя выживаемость колеблется от 14% при лимфоме зоны мантии до 38% и 68% при диффузной В-крупноклеточной лимфоме и III типе фолликулярной лимфомы (соответственно) [4].

Крайне неблагоприятным прогнозом отличаются высоко агрессивные НХЛ (таблица 1).

Разделение НХЛ на варианты только на основании морфологических

Таблица 1.
Деление НХЛ в зависимости от прогноза

Пятилетняя выживаемость		
> 50% Индолентные	30-50% Агрессивные	< 30% Высоко агрессивные
<p>В-клеточные: ХЛЛ/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома Волосатоклеточный лейкоз <i>Лимфомы маргинальной зоны:</i> – лимфома маргинальной зоны селезенки – экстранодальные (MALT) – нодальные Фолликулярные лимфомы (I-II тип) Т-клеточные: Грибовидный микоз Ангиоиммунобластная В,Т,О-фенотип Анапластическая крупноклеточная лимфома</p>	<p>В-клеточные: фолликулярная лимфома (III тип) Диффузная В-крупноклеточная Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома Беркиттоподобные лимфомы Плазмоцитомы/миелома</p>	<p>Т- и В-лимфобластная лимфома/лейкемия из клеток-предшественников В-клеточные: лимфома зоны мантии лимфома Беркитта Т-клеточные: Т-лимфома/лейкемия взрослых Периферические Т-клеточные лимфомы Тонкокишечная – Т-клеточная лимфома</p>

особенностей создает немалые трудности.

Сложность интерпретации морфологических изменений при различных вариантах НХЛ демонстрируется тем, что при проведении ревизии готовых гистологических препаратов в центральных лабораториях диагноз подтверждается не более, чем в 85% случаев, в 6% – наличие опухоли отвергается, а 9% – это ошибочная трактовка варианта лимфомы. Клиницисту понятно, что это ведет к ошибочной лечебной тактике.

Различные клинические проявления НХЛ оказывают неодинаковое влияние на судьбу больных.

Было установлено, что наиболее значимыми факторами неблагоприятного прогноза являются: возраст старше 60 лет, повышение уровня ЛДГ (выше нормы), общее состояние больного, соответствующее 2-4 степени (ECOG), распространенность процесса – III-IV стадия, наличие более одного экстранодального очага поражения. Это было положено в 1993 году в основу создания Международного прогностического индекса – МПИ [35]. Размеры опухолевых масс, количество пораженных опухолью областей (нодальных и экстранодальных), дополнительные лабораторные показатели не были включены в МПИ, хотя в ряде клинических ситуаций, бесспорно, играют отрицательную роль. Возможно, это объясняется тем, что не был четко установлен влияющий на прогноз размер: >5см?, >10см?

На основании наличия одновременно того или иного количества неблагоприятных факторов прогноза стали выделять четыре группы риска (степени) раннего прогрессирования болезни: низкая – отсутствие или присутствие лишь одного неблагоприятного признака, низкая/промежуточная – наличие двух факторов, промежуточная/высокая – присутствие трех и высокая – четырех и более неблагоприятных факторов (таблица 2).

Наличие двух и более факторов отчетливо отрицательно сказывается на прогнозе заболевания независимо от морфологического варианта опухоли. Было убедительно продемонстрировано влияние на 5-летнюю выживаемость неблагоприятных факторов прогноза, отрицательное значение которых отмечается внутри каждого морфоиммунологического варианта НХЛ: например, при диффузной

крупноклеточной В-клеточной НХЛ 5-летняя выживаемость при низкой степени риска равна 72%, а при высокой – 22%, значительно отличаясь от усредненного показателя – 45%, (таблица 3) [36].

Позднее выяснилось, что возраст является независимым неблагоприятным фактором практически при всех НХЛ. Более того, было установлено, что значение определенных факторов прогноза неодинаково при агрессивных лимфомах для больных разного возраста. В связи с этим для больных < 60 лет выделен так называемый “соотношенный с возрастом” (age-adjusted) Международный прогностический индекс, включающий стадии III и IV, увеличение уровня ЛДГ (выше нормы) и общее состояние 2-4 степени по ECOG. Формирование групп риска в этом случае выглядит иначе (таблица 4) [37].

Тщательное изучение всех аспектов прогнозирования течения болезни позволило определить значение и других клинико-лабораторных характеристик.

Неблагоприятные прогностические факторы оказывают отрицательное влияние на судьбу больных при любой стадии болезни.

Для *диффузных В-крупноклеточных лимфом* даже при I-II стадиях определены наиболее значимые неблагоприятные прогностические факторы; ими являются: возраст (> 60 лет), большие размеры опухолевых образований (> 10 см в диаметре, т.н. “bulky”), II стадия, повышение уровня ЛДГ (выше нормы), общее состояние (> 1 степени по ECOG) [38]. Их отсутствие позволяет говорить о высокой 5-летней и 10-летней выживаемости (95% и 90% соответственно), а наличие 3-х или более неблагоприятных признаков сокращает 5-летнюю выживаемость до 50%, а 10-летнюю до 10%. Именно эти сведения подтвердили большое влияние на прогноз общего состояния и размеров опухолевых масс. Стало признанным понятие “bulky” (размеры опухолевых масс больше 10 см в диаметре) и обусловленное им негативное развитие болезни.

Изучение всех характеристик *фолликулярной лимфомы* позволило выделить 5 других неблагоприятных факторов, положенных в основу FLIPI: возраст (> 60 лет), уровень гемоглобина (< 12 г/л), уровень ЛДГ (выше нормы), III-IV стадия, количество пораженных нодальных зон (> 4). Прогности-

Таблица 2. Формирование групп риска

Степень риска раннего прогрессирования	Наличие неблагоприятных факторов прогноза (одновременно)
Низкая	0 или 1
Низкая/промежуточная	2
Промежуточная/высокая	3
Высокая	4

ческие группы формируются так, как это показано в табл. 5. Правильность выбранных факторов подтверждается данными 5-ти и 10-ти летней выживаемости [39].

Таблица 3. Пятилетняя выживаемость при разных вариантах неходжкинских лимфом в зависимости от факторов прогноза

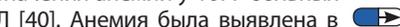
Вариант НХЛ	Все больные (%)	Степень риска раннего прогрессирования	
		низкая	высокая
Фолликулярная	75	83	12
Маргинальной зоны	70	90	52
Мантимальной зоны	29	58	12
Диффузная крупноклеточная В-клеточная	45	72	22
Периферическая Т-клеточная	26	64	15
Анапластическая крупно-клеточная	77	80	77

С одной стороны, вновь обращает на себя внимание отрицательное значение объема опухолевой массы (количество пораженных нодальных зон более 4), а с другой стороны определение роли уровня гемоглобина. Даже при индолентной фолликулярной лимфоме снижение уровня гемоглобина ниже нормы приносит негативное влияние на прогноз.

Таблица 4. Соотношенный с возрастом Международный прогностический индекс (больные < 60 лет)

Группа риска	Наличие одновременно неблагоприятных факторов прогноза
Низкий	0
Низкий/промежуточный	1
Высокий/промежуточный	2
Высокий	3 и более

Лишь в последние годы стали придавать прогностическое значение анемии. Moulet I. с соавторами осуществили изучение прогностического значения анемии у 1077 больных НХЛ [40]. Анемия была выявлена в


Таблица 5. Значение прогностических факторов при фолликулярной лимфоме

Группа риска	Кол-во факторов риска	Выживаемость (%)	
		5-летняя	10-летняя
Низкий	0-1	91	71
Промежуточный	2	78	51
Высокий	> 3	53	36

32% случаев, но ее частота варьировала в зависимости от морфологического варианта, составляя 17% при фолликулярной и 39% при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДККЛ). Анемия чаще регистрировалась при поражении костного мозга (37% и 27%, $p=0,0005$), но только у половины больных (49%) отмечалось сочетание этих двух проявлений болезни. Негативное влияние анемии на прогноз было наглядно продемонстрировано авторами: медиана общей выживаемости при анемии была достоверно меньше (47 мес. по сравнению с 146 мес.), так же как и медиана времени до прогрессирования (15 мес. и 64 мес.)

В. Coiffier привлек внимание к тому факту, что при НХЛ анемия ($Hb < 120$ г/л) выявляется к моменту постановки диагноза у 40% больных, а к окончанию 3-4 курса химиотерапии её частота возрастает до 70%. Группа авторов под руководством С. Nicolaidis подтвердила отрицатель-

прогностически значимых биологических характеристик опухоли. Установлено, что при фолликулярной лимфоме уровень экспрессии Bcl-2 убедительно сказывается на частоте 5-летних полных ремиссий (ПР) – гиперэкспрессия уменьшает ее более чем на 20% (45% по сравнению с 68% при отсутствии или низком уровне Bcl-2). Неблагоприятно сказывается на судьбе больных повышение (более 100 МЕ/мл) уровня ракового антигена – CA125, рецепторов интерлейкина – 10, β -2 микроглобулина.

При первичной лимфоме ЦНС гиперэкспрессия Bcl-6 оказывает положительное влияние: общая выживаемость увеличивается в 7,5 раз (171 мес. по сравнению с 24 мес. при отсутствии экспрессии Bcl-6) [42].

Важна возможность определения фракции роста (пролиферативный пул), ибо у пациентов с малой долей фракции роста (до 20%) наблюдается достоверное увеличение длительности жизни по сравнению с теми, у

качественности означает хороший прогноз, а мутация гена p53 при MALT-омах – развитие трансформации их в НХЛ высокой степени злокачественности.

С другой стороны, объединение опухолей по прогнозу с учетом морфобиологических особенностей позволило разработать общие принципы терапии, различающиеся для НХЛ низкой и высокой степени злокачественности.

Продолжительность жизни больных при агрессивных и высокоагрессивных НХЛ находится в прямой зависимости от результатов лечения. Это обуславливает необходимость проведения активной интенсивной терапии при НХЛ высокой степени злокачественности сразу с момента установления диагноза с целью достижения максимального эффекта – полной ремиссии. При индолентных лимфомах менее выражена зависимость продолжительности жизни от эффективности лечения: 5-летняя выживаемость превышает 80% независимо от достижения полных или частичных ремиссий. Однако в настоящее время сложилось мнение о необходимости достижения ПР у большего числа больных фолликулярными лимфомами (ФЛ) на первом этапе лечения.

Распространённость опухолевого процесса является одной из основных характеристик болезни, оказывающих влияние на её течение. Начальные стадии (I-II) обладают более благоприятным прогнозом независимо от морфоиммунологического варианта НХЛ. Именно поэтому при I-II стадиях НХЛ апробированы и оценены попытки применения всех видов локальной терапии. В настоящее время ограничены показания к использованию хирургического метода: давно отказались от выполнения расширенной лимфаденэктомии; хирургическое лечение как компонент комбинированной терапии применяется только при первичных НХЛ желудочно-кишечного тракта.

Возможность развития ранних рецидивов с высоким риском поражения необлученных органов и тканей послужила обоснованием использования комбинированного химио-лучевого метода лечения начальных I-IIА стадий НХЛ. При этом оказалось, что комбинированная терапия высокоэффективна при любом морфоиммунологическом варианте НХЛ: частота ПР превышает 90%, 5-7 летняя безрецидивная выживаемость составляет 63%-82% [5,



МАВТЕРА®
P U T Y K C I M A B

Анти-CD20 моноклональное антитело с доказанной эффективностью при В-клеточных неходжкинских лимфомах (НХЛ)

- Более чем в 3 раза увеличивает выживаемость без рецидивов и прогрессирования при агрессивных НХЛ в комбинации с СНОР¹
- Более чем в 2 раза увеличивает время до прогрессирования заболевания при индолентных НХЛ в комбинации с СVP²
- На 67% снижает риск неудачи лечения в 1-й линии терапии фолликулярных НХЛ²
- Повышает частоту общего ответа и полной ремиссии
- Обладает отличной переносимостью, не усиливая токсичности стандартных режимов химиотерапии

¹ P.Feugier et al. J Clin Oncol 2005; 23: 4117-4126

² R.Marcus et al. Blood 2005; 105: 1417-1423

ное влияние анемии на результаты лечения: частота полной ремиссии (ПР) снижалась на 20% (57,3% по сравнению с 77,6%, $p=0,001$), медиана общей выживаемости уменьшалась (25,4 мес. по сравнению с тем, что медиана у больных без анемии не достигнута, $p=0,0021$) [41].

Неоднозначность влияния общепринятых факторов прогноза на течение болезни диктовала необходимость выделения дополнительных

кого она составила 70% и выше [41]. Это отмечают практически при всех вариантах НХЛ.

К настоящему времени накоплен большой объем информации о различного рода цитогенетических нарушениях, характерных для определения варианта болезни, однако, прогностическое значение каждого из них изучено недостаточно, за редкими исключениями: например t(9,14) при НХЛ низкой степени зло-

Шанс на новую жизнь для больных с В-клеточными неходжкинскими лимфомами

Roche



«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Базель, Швейцария
125445, Москва, ул. Смольная, 24Д
Тел.: 258 2777, факс: 258 2771
<http://www.roche.ru>



МАБТЕРА®
РУТУКСИМАБ
ВОЗРОЖДАЯ К ЖИЗНИ

б). Результаты несколько лучше при I стадии и опухолях низкой степени злокачественности.

Мнение об адекватном ведении больных начальными стадиями НХЛ в последние годы изменилось. При сохранении представления о целесообразности использования сочетания лучевой и химиотерапии варианты химио-лучевого лечения стали определяться в соответствии с международным прогностическим индексом: при неблагоприятном прогнозе отдается предпочтение проведению лучевого компонента после завершения лекарственной терапии.

Интенсивность лекарственного компонента и режим химиотерапии зависит от стадии и морфоиммунологического варианта лимфомы.

Комбинированная химио-лучевая терапия III стадий не превосходит по результатам одну химиотерапию, а при IV стадиях мало эффективна, т.к. облучение отдельных доступных зон носит паллиативный характер. Основным методом лечения распространенных III-IV стадий НХЛ является химиотерапия, интенсивность которой зависит от степени злокачественности опухоли и клинических проявлений.

Учитывая биологические особенности НХЛ различных морфологических вариантов, при выработке лечебной тактики следует помнить, что при агрессивных НХЛ основной задачей является достижение полной ремиссии, ибо 5-летняя выживаемость в три раза меньше даже в тех случаях, когда удается достичь лишь частичной ремиссии (50% и 15% соответственно).

Различные варианты НХЛ в распространенных стадиях имеют особенности терапевтических подходов.

Индолентные НХЛ

Разнообразные варианты индолентных НХЛ представлены медленно прогрессирующими опухолями, обладающими своеобразными клиническими особенностями. Индолентными лимфомами считаются: В-клеточные-лимфоцитарная, фолликулярная (I-II тип), маргинальной зоны (селезенки, нодальные, экстранодальные – MALT), Т-клеточные – грибовидный микоз, ангиоиммуннобластная; анапластическая крупноклеточная лимфома. Опухоли характеризуются благоприятным прогнозом, однако, различаются клинически и требуют различных терапевтических подходов.

Фолликулярная лимфома

Фолликулярная лимфома – это моноклональная опухоль из зрелых В-лимфоидных клеток, происходящих из фолликулярного центра лимфатических узлов.

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – наиболее часто встречающийся вариант среди индолентных НХЛ и занимающий второе место среди всех НХЛ после диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Составляя 30-40% от всех лимфоидных опухолей взрослых, ФЛ увеличивается во всем мире менее интенсивно, отчетливо уступая по темпу прироста заболеваемости диффузной В-крупноклеточной опухоли.

ФЛ развивается преимущественно у взрослых. Средний возраст заболевших 60 лет; встречаемость у лиц моложе 30 лет низка; обнаружение её у детей – редкость. Женщины заболевают несколько чаще: соотношение мужчины/женщины равно 1:1,7.

Несмотря на то, что основным клиническим проявлением является увеличение лимфатических узлов, заболевание имеет тенденцию к раннему гематогенному распространению с поражением экстранодальных зон – преимущественно костного мозга; печень вовлекается в процесс у 10% больных. Циркулирующие в крови опухолевые клетки могут быть идентифицированы даже в момент диагностики ранних стадий, что и объясняет последующую раннюю гематогенную диссеминацию.

Диагноз подтверждается при эксцизионной биопсии увеличенного

лимфоузла.

Морфологически фолликулярная лимфома состоит или преимущественно из мелких В-лимфоидных клеток с извитым ядром (центроциты) или их сочетания с крупными клетками (центробласты). Опухоль чаще имеет склонность к узловому (нодальному) росту (75%), хотя отмечается и диффузный и смешанный характер её распространения. Клеточный компонент опухоли представлен также нормальными и реактивными Т-клетками, дендритическими клетками. Прогноз отчетливо ухудшается при увеличении в опухолевой ткани количества крупных клеток. Это легло в основу морфологического выделения трёх типов фолликулярной НХЛ: I тип – опухоль состоит преимущественно из мелких клеток (количество центробластов менее 5 в поле зрения); II тип – смешанное представительство мелких и крупных клеток (6-15 в поле зрения), III тип – преобладание в опухолевой ткани крупных клеток (>15 центробластов в поле зрения).

Иммунофенотипически опухолевые В-лимфоциты идентичны клеткам зародышевого центра и экспрессируют поверхностный иммуноглобулин М (часто в сочетании с низким уровнем Ig D и G или редко – с Ig A) и В-клеточные маркеры CD19, CD20, CD22 и CD10 при отсутствии CD5.

Фолликулярная лимфома парадоксально не похожа на другие злокачественные опухоли: при большинстве неоплазий интенсификация терапии способствует увеличению эффективности. При ФЛ регрессии опухолевых масс можно добиться весьма неинтенсивными режимами, но болезнь не теряет присущих ей биологических черт. По данным Стенфордского исследования, на протяжении последних 40 лет все попытки совершенствовать терапевтические программы не увенчались успехом и не разрешили две основные проблемы: достижение полных и продолжительных ремиссий и уменьшение склонности к рецидивированию [7].

В лечении ФЛ используются все виды терапии: лучевая, монохимиотерапия алкилатами, полихимиотерапия, иммунотерапия (альфа-интерферон, моноклональные антитела – МКА), однако до сих пор не определены оптимальные подходы. Выбор лечебной тактики основывается на клинических проявлениях болезни, массе опухоли и

Таблица 6. Терапевтические антитела, изучающиеся на разных этапах клинических исследований

Название МКА	Объект воздействия	Клеточная линия
Rituximab (Mabthera)	CD 20	В-клетки
CAMPATH-1H (Campath)	CD 52	В и Т-клетки
hLL2, Epratuzumab (Lympho Cide)	CD 22	В-клетки
Hu1D1 (Remitogen)	HLA-DR variant	В-клетки
HeFi-1	CD 30	В-клетки
HuM291 (Nuvion)	CD 3	Т-клетки
Bevacizumab (rhuMab VEGF)	VEGF (фактор роста сосудов-ангиогенеза)	В-клетки (агрессивные НХЛ)
Iodine-B1 (Bexxar)	CD 20	В-клетки
Yttrium-2B8 (Zevalin)	CD 20	В-клетки
Iodine – LYM-1 (Oncolym)	HLA-DR	В-клетки (агрессивные НХЛ)
Yttrium-LL2 (LymphoCide-Y-90)	CD 22	В-клетки
Иммунотоксины		
LMB-2	CD 25	В-клетки
BL-22	CD 22	В-клетки

факторах прогноза.

Признанными показаниями к началу лечения является наличие общих симптомов (лихорадка, потеря веса, ночная потливость), болезненных увеличенных лимфоузлов, признаков прогрессирования заболевания и миелосупрессии, обусловленной опухолевой инфильтрацией костного мозга.

При медленно прогрессирующих опухолях в течение длительного времени может с успехом использоваться моноклониальная терапия, преимущественно алкилирующими препаратами.

Тип фолликулярной НХЛ при наличии таких клинических проявлений, как большие размеры опухолевых масс, сдавление жизненно важных органов с нарушением их функции, тенденция к быстрому увеличению опухолевых образований, выраженная лимфоидная инфильтрация костного мозга (>50%) и II тип фолликулярной лимфомы, независимо от выраженности клинических проявлений, являются показанием к использованию полихимиотерапии в качестве I линии лечения. Наибольшее распространение получили схемы LVPP, COP, CVP; схемам COP и CVP следует отдавать предпочтение при исходной тромбоцитопении.

Однако общая тенденция лечения лимфом низкой степени злокачественности в последнее время заключается в интенсификации I линии терапии. Это основано на возможности достижения у большего числа больных при неблагоприятном прогнозе полных и более продолжительных ремиссий. Первые полные ремиссии в среднем на 2 года превосходят последующие по длительности. Достижение первой полной ремиссии путем использования полихимиотерапии с антрациклинами обеспечивает 3-х летнюю медиану безрецидивной выживаемости; следует обратить особое внимание на то, что у 1/6 больных полная ремиссия может сохраняться более 10 лет. Поэтому наибольшее распространение получило применение схемы СНОР и её вариантов в качестве I линии терапии при наличии у больных неблагоприятных прогностических факторов. Перспективным признается использование флударабина, кладрибина, митоксантрона в сочетании с алкилатами.

Особое значение приобретает использование моноклональных антител при ФЛ. С момента первых исследований П. Эрлиха в области

иммунологии (1900 г.) до разработки технологии получения МКА (Kohler G.J., Milstein C., 1975) прошло более семи десятилетий, и только в 1984 году после идентификации Nadler L.M. CD 20 (1980) появилась реальная возможность антиидеотипической терапии МКА В-клеточных НХЛ. Последующее развитие этого направления позволяет в настоящее время констатировать наличие МКА, объектом воздействия которых являются многие характерные для НХЛ кластеры дифференцировки (табл. 6). Первыми анти-CD 20 МКА стали ритуксимаб (торговое название – Мабтера), которые были зарегистрированы в США в конце 1997 г. как первые МКА для лечения рака.

Изучены терапевтические свойства Мабтеры более детально при ФЛ, однако появляется всё больше сведений о целесообразности её использования и при других В-клеточных лимфопрлиферациях.

Исходными показаниями к использованию Мабтеры при фолликулярной лимфоме были следующие: *монотерапия рефрактерных опухолей и рецидива* болезни при неблагоприятном прогнозе (большие опухолевые массы, развитие рецидива после аллогенной трансплантации костного мозга): эффективность 48% (ПР-4%, ЧР – 44%), медиана безрецидивного периода – почти год (11,8 мес.) (результаты исследования III фазы) [8].

Davis (1999 г.) подтвердил целесообразность и безопасность *повторного* использования Мабтеры при развитии рецидива заболевания после ранее проведенной успешной терапии МКА – почти у половины больных (44%) вновь удается добиться успеха (ПР – 11%, ЧР – 33%, медиана ПР – 4,8 мес.) [9, 10]. Интересно, что 3 больных в этом исследовании сохранили чувствительность к Мабтере при повторном (втором и третьем) использовании при последующих рецидивах без увеличения побочных эффектов.

В настоящее время обоснованно мнение о целесообразности использования Мабтеры в сочетании с полихимиотерапией в I линии терапии III-IV стадий ФЛ. Мабтера вводится в первый день каждого лечебного цикла в дозе 375 мг/м². Выразительные результаты применения схемы R-CHOP (добавление ритуксимаба – Мабтеры к стандартному режиму СНОР): после 6 циклов ПР достигнута у всех больных (100%), дли-

Таблица 7. Эффективность препарата Мабтера в монотерапии рецидивов и рефрактерных форм ФЛ

Эффективность	Частота	
Общий эффект	48%	
ПР	22%	
ЧР	26%	
Стабилизация	26%	
Прогрессирование	26%	
Длительность ремиссии:	ПР	1,5-18 мес. +
	ЧР	1,5-10 мес. +
		(медиана – 9 мес.) (медиана – 5,8 мес.)
Лечение рецидивов:		
Общий эффект	58%	
ПР	29%	
ЧР	29%	

тельность времени до прогрессирования 82 мес. (медиана), лечение безопасно, у пожилых больных нет увеличения случаев инфекционных осложнений [11].

Сочетание Мабтеры с флударабином также весьма эффективно. Добавление Мабтеры в первый день трехдневного курса флударабина (25 мг/м² в/в ежедневно) обеспечило 90% общую эффективность с высоким показателем ПР-80% и длительность ремиссии более 15 мес. [12].

Убедительны результаты сравнительного рандомизированного исследования CVP и R-CVP (ритуксимаб+CVP) у больных старше 18 лет при III-IV стадиях и I-III морфологических типах ФЛ [13]. Даже предварительные данные показали, что использование 8 циклов CVP или R-CVP у эффективно леченных больных (при условии достижения после 4-х циклов частичной или полной ремиссии) обусловило при добавлении к схеме CVP ритуксимаба высоко достоверное увеличение общей эффективности (57,2% и 80,9% соответственно, p<0,0001) и частоты ПР (10,0% и 40,7% соответственно, p<0,0001). Время до неудачи терапии составило 26 мес. при R-CVP и 7 мес. при CVP (p<0,0001).

Итоги, подведенные на период наблюдения, равный 30 мес., оказались ещё более выразительными: при использовании схемы R-CVP частота ПР в 4 раза больше (49% по

Таблица 8. Эффективность препарата Мабтера в терапии рецидива ФЛ у пожилых больных

Ответ на лечение	Абсолютное количество больных (%)
Общий эффект (ПР+ЧР)	21(60%)
ПР	6(17%)
ЧР	15(43%)
Стабилизация	11(31%)
Прогрессирование	3(9%)

Таблица 9. Зависимость эффективности схемы СНОР в I-й линии терапии от прогноза

Количество неблагоприятных факторов прогноза	Частота полных ремиссий (%)	5-летняя выживаемость (%)
0-1	87	73
2	67	51
3	55	43
4-5	44	25

сравнению с 12%), время до прогрессирования в 2 раза продолжительнее (32 мес. по сравнению с 15 мес.), длительность ответа в 2,5 раза увеличилась (35 мес. по сравнению с 14 мес.). Особенно ценно, что эти различия высоко достоверны не только при благоприятном, но и при плохом прогнозе (время до прогрессирования увеличилось с 12 мес. до 26 мес.) [33].

Таблица 10. Результаты сравнительного изучения различных схем химиотерапии I линии у больных ДККЛ в возрасте 61-75 лет

Показатель	Схема			
	СНОР-21	СНОЕР-21	СНОР-14	СНОЕР-14
Частота ПР	60,1%	70,0%	76,1%	71,6%
5-летняя БСВ*	32,5%		43,8%	
5-летняя ОВ**	40,6%		53,3%	

БСВ* – бессобытийная выживаемость
ОВ** – общая выживаемость

Все авторы подчеркивают постепенное нарастание эффекта и после прекращения использования Мабтеры.

Таким образом, современные данные позволяют с уверенностью утверждать, что в I линии терапии фолликулярной лимфомы **схемы с Мабтерой становятся новым стандартом:**

1) R-CVP более эффективен, чем CVP у больных любого возраста и положительно влияет на общую выживаемость и время до прогрессирования;

2) R-СНОР имеет преимущества перед СНОР по времени до прогрессирования и, возможно, общей выживаемости.

Сложность достижения первой ПР и её сохранения на протяжении от-

носителем продолжительного периода времени является основной терапевтической проблемой при фолликулярной лимфоме.

Наибольший опыт в мире накоплен по использованию альфа-интерферона в поддерживающей терапии.

Результаты его применения достоверно лучше при использовании на фоне ПР, доза альфа – IFN в поддерживающем режиме не должна быть меньше 9 млн МЕ в неделю при трехкратном введении (результаты ухудшаются в 2 раза при снижении этой суммарной недельной дозы), длительность лечения должна быть не менее 18 мес. Соблюдение этих принципов улучшает 5-летнюю выживаемость на 20% (70% против 50% без поддерживающей терапии альфа-IFN). Продемонстрирована и хорошая переносимость поддерживающей терапии: лечение продолжают в течение первых 6 мес. – 87 % больных, 12 месяцев – 80%, 18 месяцев – 78% пациентов [14].

Новые возможности в **поддержании ремиссии** открываются при использовании Мабтеры. Изучаются различные варианты поддерживающей терапии: применение дозы 375 мг/м² препарата каждые 2 месяца (4 раза/год в течение 2-х лет) привели к увеличению бессобытийной выживаемости с 13,6 мес. до 22, 4 мес. (p<0,05) [15].

Изучается также эффективность поддерживающего использования Мабтеры в виде 4-х еженедельных инфузий каждые 6 месяцев в течение 2-х лет. Предварительные данные показали, что использование этого поддерживающего режима после достижения полной и частичной ремиссии будет бесспорно перспективным. Мабтера в монорежиме (4 введения у 60 больных) привела к успеху у 47% пациентов (7% полных ремиссий); повторная оценка эффективности по завершению первого этапа поддерживающей терапии (через 6 месяцев) продемонстрировала значительное увеличение результатов: общая эф-

фективность повысилась до 65%, а частота ПР – до 27% [16].

Возможности **повторного** лечения фолликулярной лимфомы не одинаковы: лечение I рецидива уступает по эффективности терапии первичных больных (длительность ремиссии в три раза меньше, а выживаемость в 2 раза короче): после индукционной терапии лейкераном или CVP результативность терапии I рецидива на 20% выше, чем последующих; а длительность ремиссии в 2 раза больше [17].

Обсуждается целесообразность использования пуриновых производных в качестве терапии II линии (в частности, наибольший опыт накоплен в отношении Флудары).

Применение Мабтеры **при рецидиве и рефрактерном варианте** ФЛ апробировано и в нашей стране. Российский многоцентровой опыт монотерапии Мабтерой представлен использованием её у 67 больных (результаты РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, НИИ им. Н.Н. Петрова, С.Петербург, РНЦ МЗ РФ, Москва) [18].

Терапия была осуществлена интенсивно предлеченным больным разного возраста: от 21 года до 72 лет (средний возраст – 53,5г.). Длительность заболевания колебалась от 8 мес. до 11 лет, и за этот период больные неоднократно получали различные варианты химиотерапии. В соответствии с МПИ 88% больных было отнесено в группу низкого и низкого/промежуточного риска. Монотерапия Мабтерой оказалась эффективной почти у половины больных (48%) с достижением ПР в 22% случаев (таблица 7).

Следует подчеркнуть, что пожилые больные (> 60 лет) также оказались чувствительны к монотерапии Мабтерой. Использование ее у 35 пациентов при развитии рецидива болезни или констатации рефрактерной формы оказалось эффективным без увеличения токсичности (таблица 8).

Таким образом, убедительные мировые и отечественные данные позволяют считать, что адекватной I линией терапии диссеминированной фолликулярной лимфомы (I-III типа) является лекарственная терапия по схеме R-COP (ритуксимаб+СОР). Наличие неблагоприятных факторов и, в частности, больших опухолевых масс диктует необходимость использования высоко эффективного режима – R-СНОР (ритуксимаб+СНОР). Обосновано применение ритукси-

Таблица 11. Результаты использования схемы R-СНОР у пожилых при ДККЛ (GELA-LNH 98.5). Данные 5-летнего наблюдения

Показатель	Пятилетняя выживаемость					
	R-СНОР		СНОР		R-СНОР	
EFS	47%	29%	41%	27%	63%	34%
PES	54%	30%	47%	29%	69%	34%
DFS	66%	45%	64%	44%	69%	45%
OS	58%	45%	48%	39%	80%	62%

EFS – бессобытийная выживаемость; PES – выживаемость без прогрессирования;
DFS – выживаемость без признаков болезни; OS- Общая выживаемость

маба в качестве монотерапии при развитии рецидива фолликулярной лимфомы в любом возрасте.

АГРЕССИВНЫЕ И ВЫСОКОАГРЕССИВНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ НХЛ

Клиническими особенностями агрессивных и высокоагрессивных НХЛ является неблагоприятный прогноз, склонность к быстрому росту опухолевых образований и раннему прогрессированию, с одной стороны, и высокая чувствительность к химиотерапии, с другой.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДККЛ) – наиболее часто встречающийся вариант НХЛ высокой степени злокачественности у взрослых, разнообразный по морфологическим характеристикам, клиническим проявлениям и чувствительности к терапии [19]. Это частично объясняется тем, что диффузная крупноклеточная лимфома может возникать первично (*de novo*) или быть следствием трансформации зрелоклеточных индолентных НХЛ (в частности, фолликулярной, MALT-ом и др.).

Заболеваемость ДККЛ неуклонно растет. Именно за счет развития ДККЛ отмечается быстрый рост числа НХЛ в США.

ДККЛ составляет 30-40% НХЛ у взрослых в странах Европы. В развивающихся странах она составляет основную часть НХЛ. Этиология окончательно неясна. Но много случаев развития ДККЛ у лиц с различной несостоятельностью иммунитета (ВИЧ-инфекция, ревматоидный артрит) и работников агропромышленного комплекса (контакт с химикатами, пестицидами).

Средний возраст больных – 64 года, однако разброс большой, т.к. этот вариант НХЛ развивается и у детей [20, 21].

ДККЛ встречается практически одинаково часто у лиц обоего пола. Клинические проявления соответствуют опухоли с неблагоприятным прогнозом: В-симптомы отмечаются у 33%, также у 1/3 пациентов опухолевые массы имеют исходно большие размеры (> 10 см), общее состояние в большинстве случаев уже в момент диагностики средней тяжести (по школе Карновского < 70% только в 24%), более чем у половины больных повышен уровень

ЛДГ (53%). Но при этом поражение костного мозга выявляется нечасто (только у 16%), а вовлечение в процесс желудочно-кишечного тракта отмечается в 18% случаев. Опухоль имеет склонность к раннему поражению экстранодальных зон: даже при начальных стадиях есть экстранодальные очаги: IЕ стадия – 25%, IIE – 29%. Экстранодальные локализации опухоли весьма разнообразны: ЦНС, кожа, яички, кости, мягкие ткани, слюнные железы, женские половые органы, легкие, почки, кольцо Пирогова-Вальдейера, селезенка.

Почти у 50% больных заболевание выявляется в начальных стадиях (I-II стадии), причем, преимущественно это бывает при первичном экстранодальном поражении. У другой половины пациентов лимфома изначально генерализована (III-IV стадии), нередко с развитием экстранодальных очагов. Независимо от исходной распространенности у большинства пациентов (65%) присутствует одновременно несколько неблагоприятных факторов прогноза: МПИ 2/3 – 46%, МПИ 4/5 – 19%.

Диффузная крупноклеточная лимфома является тем вариантом НХЛ, который с большой точностью (87%) может быть установлен морфологическим и иммунологическим методом. Диффузный рост опухоли изменяет нормальную архитектуру лимфоузла или ткани экстранодального расположения опухоли. В лимфатических узлах опухолевые инфильтраты могут располагаться интерфолликулярно или, реже, синусоидально, замещая полностью или частично нормальную ткань. Часто инфильтрируются расположенные рядом мягкие ткани. Опухоль состоит из крупных лимфоидных клеток. Выделяется несколько морфологических вариантов: *центробластный, иммунобластный, богатый Т-клетками/гистиоцитами, анапластический*, из которых центробластный встречается наиболее часто. Опухолевые клетки имеют фенотипические признаки центробластов зародышевого центра фолликула лимфоузла или иммунобластов с экспрессией пан-В-клеточных антигенов (CD19, CD20, CD22 и CD79a с разным уровнем их присутствия). Поверхностные и/или цитоплазматические иммуноглобулины (IgM>IgG>IgA) выявляются в 50-75% случаев. Цитоплазматический иммуноглобулин чаще бывает при плазматической дифференцировке опухолевых клеток.

Таблица 12. Сравнительная эффективность СНОР и R-СНОР при ДККЛ (данные РОНЦ РАМН, 2004 г.)

Показатель	Схема лечения	
	СНОР (%)	R-СНОР (%)
Общая эффективность	69,7	84,6
Частота ПР	39,4	69,7 p < 0,01
Общая 1-летняя выживаемость	33,3	61,5 p < 0,05

Наиболее постоянная цитогенетическая аномалия (30%) – транслокация (14;18), которая приводит к слиянию гена Bcl-2 на 18-й хромосоме с генами тяжелой цепи иммуноглобулинов на 14-й хромосоме. В результате появляется гиперэкспрессия белка Bcl-2, который блокирует апоптоз. Другая постоянная транслокация (3;14) (q27; q32) сопровождается повышенной активностью онкогена Bcl-6. Реаранжировка гена *tus* не присуща ДККЛ [22].

Основываясь на данных об общей и свободной от неудач выживаемости больных ДККЛ, можно констатировать, что около 40% больных могут быть излечены. Однако успех лечения и, следовательно, судьба больных зависит от наличия прогностических факторов.

В настоящее время сформировалась лечебная стратегия при ДККЛ. Установлено, что использование только лучевой терапии при I-II стадии не является адекватным; рекомендуется использование комбинированной химио-лучевой терапии с преимущественным проведением лучевого этапа после 6 курсов химиотерапии (при этом подчеркивается нецелесообразность сокращения количества курсов химиотерапии до лучевой терапии независимо от времени наступления эффекта).

При распространенном процессе (III-IV стадии) полихимиотерапия с включением антрациклинов является основой лечения, количество лечебных циклов – 6-8 с последующим закреплением достигнутого полного эффекта двумя дополнительными аналогичными циклами.

Первой линией терапии диссеминированных НХЛ высокой степени злокачественности является схема СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), признанная ранее “золотым стандартом”: при общей эффективности выше 80% частота полных ремиссий равна 50-55%. Наиболее чувствительна к ней именно диффузная крупноклеточная лимфома (частота полной ремиссии – 58-62%). Анализ отдаленных результатов (сроки на-

Таблица 13. Схемы химиотерапии НХЛ

№	Название схемы	Препараты и пути введения	Дозы (мг/м ²)	Дни введения	Периодичность: повторение на указанный день
1.	СОР	Циклофосфан в/в-в/м	400	1-5	21-28
		Винкристин в/в	1.4	1	
		Преднизолон внутрь	60	1-5	
2.	R-СНОР	Мабтера	375	1	21
		+ СОР		2-6	
3.	СНОР-21 (станд.)	Циклофосфан в/в	750	1	21
		Адриабластин в/в	50	1	
		Винкристин в/в	1.4	1	
		Преднизолон внутрь	60	1-5	
4.	СНОР-14	Циклофосфан в/в	750	1	14
		Адриабластин в/в	50	1	
		Винкристин в/в	1.4	1	
		Преднизолон внутрь	60	1-5	
5.	R-СНОР	Мабтера	375	1	14-21
		+ СНОР (станд.)		2-6	
6.	СVP	Циклофосфан в/в	1000	1	
		Винкристин в/в	1.4	1	
		Преднизолон внутрь	60	1-5	

блюдения 14 лет и более) показывает, что 32% первичных больных могут быть излечены. Однако установлено снижение частоты полных ремиссий и 5-летней выживаемости более чем на 30% при наличии у больных в момент начала лечения 3 и более неблагоприятных факторов прогноза (табл. 9) [23].

Неудовлетворенность от результатов использования стандартной схемы СНОР и сведения о том, что интенсификация режима (добавление *этопозид*а или сокращение интервала между циклами) может повысить ее эффективность, легли в основу сравнительных исследований. Анализ достаточного клинического материала убедительно продемонстрировал позитивное влияние как добавления к стандартной схеме *этопозид*а (схема СНОЕР), так и сокращение интервала между циклами (схемы СНОР-14 и СНОЕР-14) у больных в возрасте от 18 до 60 лет. *Добавление этопозид*а (схема СНОЕР) обуславливает достоверное увеличение частоты наступления полных ремиссий (почти на 10% по сравнению с СНОР) и 5-летней бессобытийной выживаемости (на 12% по сравнению с СНОР) [24]. Уменьшение длительности интервала положительно сказывается на продолжительности общей выживаемости.

Для пациентов старше 60 лет наиболее результативной оказалась схема СНОР-14, ибо СНОР-21 достоверно уступает по эффективности (табл. 10), а любой вариант схемы

СНОЕР (СНОЕР-14 и СНОЕР-21) чрезвычайно токсичен.

Так как возраст является независимым неблагоприятным фактором прогноза, одним из важнейших показаний в настоящее время стало применение *ритуксимаба* в сочетании со схемой СНОР в качестве **1-й линии лечения пожилых больных** с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. В многоцентровом рандомизированном исследовании группы GELA было выполнено сравнение эффективности и токсичности схем СНОР и R-СНОР в лечении ранее не леченных пожилых больных с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. Полученные результаты выглядят весьма обнадеживающе: в группе больных, получивших лечение по схеме R-СНОР, частота наступления полных ремиссий увеличилась с 60% до 76%, 2-х летняя общая выживаемость с 57% до 70%, бессобытийная выживаемость с 38% до 57% по сравнению с пациентами, получившими лечение по программе СНОР. *При этом не зафиксировано увеличения числа побочных эффектов*. Эти сведения были позднее подтверждены результатами 4-летнего наблюдения: 4-х летняя общая выживаемость на 12% превышает таковую при использовании схемы СНОР-21 (47% и 59% соответственно), а 4-х летняя бессобытийная выживаемость больше на 22% (29% и 51% соответственно) [25]. Эти данные наглядно подтверждены при 5-летнем сроке наблюдения [34]

(табл. 1). Весьма значимо, что улучшение достоверно при любом прогнозе, т.е. схема R-СНОР может с успехом использоваться у пожилых в любой клинической ситуации.

R-СНОР признан стандартом I линии лечения больных старше 60 лет.

Возможность улучшения результатов лечения доказана в настоящее время при применении R-СНОР при ДККЛ с низким риском раннего прогрессирования и у больных моложе 60 лет. Опубликованные в 2004 году данные исследования MInT (MabTera International Trial) убедительно это демонстрируют [26]. В исследование были включены больные в возрасте 18-60 лет при наличии CD20+опухоли, МПИ=0,1, II-IV стадий и I стадии в случае присутствия больших опухолевых масс ("bulky"). Терапевтическая программа включала 6 циклов СНОР-21 или R-СНОР-21 с последующей лучевой терапией на экстранодальные зоны поражения и опухолевые очаги больших размеров (30-40 Гр). Использование R-СНОР увеличило частоту полных ремиссий на 20% (85% по сравнению с 65% при применении СНОР, $p > 0,0005$), значительно сократило частоту случаев прогрессирования (5% и 16%, соответственно, $p < 0,00176$), на 10% увеличило 2-летнюю выживаемость (95% и 85%, соответственно, $p = 0,0026$) и время до прогрессирования (81% и 58%, $p < 0,000005$).

Нами также подтверждена возможность усиления эффекта при использовании схемы R-СНОР у больных ДККЛ. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН выполнено сравнительное исследование эффективности лечения с применением СНОР-21 и R-СНОР-21 у больных ДККЛ любого возраста (от 16 до 87 лет) с неблагоприятным прогнозом (более 60% пациентов были отнесены к высокой степени риска, МПИ=3-5) [27]. Результативность использования R-СНОР была достоверно выше: общая эффективность превышала результативность СНОР на 14.9%, ПР зафиксированы на 33.7% чаще, улучшились данные 1-летней выживаемости (таблица 12)

Полученные данные подтверждены начатым в России многоцентровым исследованием: 28 июня 2004г. состоялось стартовое рабочее совещание по изучению схемы R-СНОР в лечении диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы при участии ГНЦ РАМН и РОНЦ РАМН. За истекший год в исследование было

включено 47 больных, на июнь 2005г оценен 41 случай ДККЛ. Подавляющее большинство этих пациентов (78%) имели генерализованные (III-IV) стадии заболевания, около половины больных (49%) относились к группам неблагоприятного прогноза по МПИ. Общая эффективность составила 80%, причем в большинстве случаев (71%) была достигнута полная ремиссия. Более чем в половине случаев (69%) эффект реализовался в течение первых 4 курсов R-СНОР. Прогрессирование во время лечения зафиксировано лишь у 10% больных. При медиане наблюдения равной 11 мес, медианы общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости не были достигнуты. Рецидивы лимфомы были выявлены у 15% пациентов, а появление "события", под которым подразумевалось прогрессирование, рецидив заболевания, начало нового альтернативного лечения и смерть, не связанная с НХЛ, зафиксировано лишь в 30% случаев.

Таким образом, существующие на сегодня данные мирового опыта и воспроизведение его в отечественной практике позволяет считать, что схема R-СНОР является новым стандартом лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы у больных любого возраста.

Лимфома зоны мантии

Этот вариант НХЛ был впервые выделен в REAL-классификации. Ранее использовались различные термины: в Кильской классификации она называлась "центроцитарная лимфома", чтобы отличить её от лимфомы из клеток фолликулярного центра; в рабочей формулировке не было точного определения, и поэтому у части больных морфологи ставили диагноз "диффузная мелко-клеточная лимфома с расщепленными ядрами" (в 50-60% случаев), а в других случаях – "фолликулярная мелко-клеточная лимфома с расщепленными ядрами" (в 33% случаев). Лимфома зоны мантии считается вариантом НХЛ с плохим прогнозом.

В связи с недавним выделением мантийноклеточной лимфомы (МКЛ) трудно точно говорить о частоте встречаемости; считается, что она оставляет 6% от всех НХЛ.

Средний возраст – 63 года, заболевание возникает преимущественно у мужчин. Клинически наиболее часто выявляется генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, поражение экстранодальных

областей и костного мозга. У большинства больных диагностируется в III-IV стадии (80%) [28, 29]. Экстра-нодальные области поражаются редко (в этом случае чаще вовлекается желудочно-кишечный тракт и кольцо Вальдейера). Локализованные стадии (I и II стадия без больших опухолевых масс) наблюдаются редко – 15% больных. Опухолевые клетки НХЛ зоны мантии имеют фенотип зрелых В-лимфоцитов, экспрессируют CD19, CD20, CD22, CD24, HLA-DR в сочетании с экспрессией иммуноглобулинов М (нередко с коэкспрессией Ig D) на поверхности клеток [30, 3, 31]. НХЛ зоны мантии схожи иммунофенотипически с лимфоцитарной НХЛ и ХЛЛ, однако их различает отсутствие CD10 и CD23 при НХЛ зоны мантии. Наиболее закономерной хромосомной аномалией является t(11;14) (q13;q32). Рearанжировка гена Bcl-1 встречается в 30-50%.

Опухоль изначально имеет нодулярный характер роста, который сменяется диффузным при прогрессировании заболевания. Выживаемость варьирует в широких пределах (медиана 30-56 мес.) и наиболее продолжительна при нодулярном варианте. Биологические особенности и терапевтические подходы в настоящее время интенсивно изучаются.

Это обусловлено тем, что при лимфоме зоны мантии не удаётся прогнозировать течение болезни, а прогноз, в целом, крайне неблагоприятный. Использование стандартных подходов (монотерапия хлорамбуцилом, схемы COP, CVP) не дают обнадеживающих результатов. Несколько более эффективно применение флударабина или режимов FC или FMC. Более эффективными признаны комбинации с антрациклинами (СНОР и его варианты). Использование ритуксимаба в режиме монотерапии менее эффективно, чем при FL.

Добавление ритуксимаба (Мабтера) к схеме СНОР в I линии терапии лимфомы зоны мантии продемонстрировало возможность значительного улучшения результатов. Представленные в 2004 г. сравнительные данные рандомизированного исследования E-COG-1496 заслуженно привлекают к себе внимание. Проведение 8 циклов R-СНОР (путуксимаб+СНОР) оказалось значительно и достоверно более результативным: общая эффективность увеличилась (94% по сравнению с 75% в группе больных, получавших СНОР), почти в 5 раз чаще констатированы ПР (34% и 7% соответственно, p=0,00024),

продолжительнее оказалось время до неудач лечения (22 мес. и 14 мес., p=0,0131) [32]. Это первые убедительные сведения о прогрессе в терапии лимфомы зоны мантии.

Все вышесказанное убедительно демонстрирует обоснованность и необходимость внедрения Мабтеры в широкую практику лечения неходжкинских лимфом. 

Список литературы:

1. World Health Organization Classification of Tumors. Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, edited by E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman, IARC Press, Lyon, 2001, 351 p.
2. Aviles A., Duque G. Leukemia and Lymphoma, 1996; 20(5-6): 495-499.
3. Hollema H., Poppema S., Hum. Pathol., 1988; 19:1053
4. Clinical evaluation of REAL-WHO-Classification, The Non-Hodgkins Lymphoma classification Project, Blood, 1997, 89: 3909-3918.
5. Круглова Г.В., Финогенова И.А. Новое в онкологии, сборник научных трудов под ред. И.В. Поддубной, Н.А. Огнерубова, выпуск 2, Воронежский университет, 1997, стр. 6-11
6. Jones S.E., Fuks Z., Bull M. et al., Cancer 1973; 31:806
7. Horning S.J., Semin Oncol 1993; 20 (suppl 5): 75-88.
8. Grillo-Lopez A.J. Semin. Oncol., 1999, 26 (Suppl. 14), 66-73
9. Davis R., Maloney D.G. Blood, 1997; 90: 2188
10. Davis T.A., White C.A. J. Clin. Oncol., 1999, 17: 1851-1857
11. Czuczman M. et al. Blood, 2003; 102: 411a (abs. 1493).
12. Czuczman M. et al. J. Clin. Oncol., 1999; 1121-1128
13. Marcus R. et al. Blood, 2003; 102: 28a (abs. 87).
14. Hagenbeek A., Carde P., J. Clin. Oncol., 1998; 16(1): 41-47.
15. Ghielmini et al., ASH, 2002, abs. 604.
16. Habermann T.M. Proc. ASCO, 2004, vol. 23, abs. 6502
17. Weisdorf D.J., Andersen J.W., Glick J.H. et al. J. of Clin. Oncology 1992; 10(6):942-947
18. Поддубная И.В., Османов Д.Ш., Пробатова Н.А. и др. Современная онкология, 2001, т.3, №2, 57-61
19. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al., Blood, 1994; 84:1361
20. Anon, Blood, 1997; 89: 3909-3918
21. Armitage J.O., Weisenburger D.D. J. Clin Oncol J., 1998; 16: 2780-2795
22. Yunis J.J., Mayer M.G., Arnesen M.A. et al N Engl J Med. 1989; 320: 1047-1054
23. Armitage J.O., Cavalli F., Zucca E. et al. Text Atlas of Lymphomas, Martin Dunitz Ltd, London, 1999, chap. 2, p.5-11.
24. Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M. et al., Ann Oncol., 2002; 13: suppl. 2, 081a
25. Coiffier B. New Eng J Med, 2002; 346: 235-242
26. Pfreundschuh M. Proc. ASCO, 2004, vol. 23, abs. 6500
27. Поддубная И.В., Османов Д.Ш., Бабичева Л.Г., Современная онкология, 2004; том 6, № 1, стр. 39-41.
28. Banks P.M., Chan J., Cleary M.L. et al Am. J. Surg. Pathol. 1992; 16: 637-640
29. Norton A.J., Matthews J., Pappa V. et al., Annals of Oncology 1995; 6(3):249-256.
30. Harris N.L., Bhan A.K. Am. J. Surg. Pathol., 1985; 9:872
31. Salter D.M., Krajewski A.S., Cunningham S., J. Pathol., 1988; 154:209
32. Hiddemann W., Proc. ASCO, 2004, vol. 23, abs. 6501
33. Marcus R. Blood, 2005; 105: 1417-1423
34. Feugier P. J. Clin. Oncol., 2005; v.23, № 18:323.
35. Shipp M.A., 1993 N. Engl. J. Med. 1993; 329:987
36. Clinical evaluation of the REAL-WHO-Classification, German-Study, Blood, 1997; 89: 3909-3918.
37. Aozasa K., Ohsawa M., Soma T. et al., J. Clin Oncol 1990;20:380
38. Armitage J.O., Greer J.P., Levine A.M. et al., Cancer, 1989; 63:158.
39. Armitage J. Lymphomas, Edited by G. Canellos, T.A. Lister, J.L. Sklar – 1st ed., W.B. Saunders Company, 1998, pp. 439-449.
40. Fisher R, Shah P. Leukemia. 2003; 17 (10):1948-60.
41. Gerdes J., Lancet 1989; 330:244
42. Aviles S., Rodrigues L., Guzman R. et al., Hematol. Oncol., 1992; 10:141

В.В.БРЕДЕР

Н.С.БЕСОВА

В.А.ГОРБУНОВА

Лечение анемии при злокачественных опухолях. Эффективность ЭПРЕКСА

Отделение химиотерапии
РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Прогресс современной онкологии, основанный на внедрении новых методик лечения и препаратов, ведет к увеличению эффективности лечения и продолжительности жизни больных. Расширяются показания к противоопухолевой терапии, внедряются более агрессивные методики и увеличивается период активного лечения.

А

немия как проявление опухолевого процесса – так называемая «раковая анемия» или связанная с лечением рака – важная клиническая проблема, получившая в последние годы новые возможности лечения.

Главными причинами анемии опухолевого процесса являются кровотечение, гемолиз, гиперспленизм, дефицит кофакторов гемопоэза (железо, эндогенный эритропоэтин, витамин В12, фолиевая кислота и др.), поражение костного мозга опухолевым процессом и собственно противоопухолевое лечение. При злокачественном процессе, также как и при ревматоидном артрите, СПИДе и ряде хронических инфекционных заболеваний, отмечается анемия хронического заболевания (АХЗ) (1).

Основным звеном в патогенезе АХЗ в настоящее время считают нарушение обмена железа в организме: клетки ретикуло-эндотелиальной системы активно захватывают и не возвращают железо в кровь. Это ведет к перераспределению железа из циркулирующей крови в ретикуло-эндотелиальную систему, ограничению доступности железа для созревания клеток-предшественников эритроидного ряда и железодефицитному эритропоэзу (2). Конечным результатом снижения уровня гемоглобина является уменьшение кислородной емкости

крови и, соответственно, тканевая гипоксия.

Существует несколько механизмов, работа которых компенсирует недостаток кислородной емкости крови. Например, выработка в эритроцитах дополнительного количества 2,3-дифосфоглицерата приводит к уменьшению сродства кислорода к гемоглобину и ведет к увеличению диссоциации кислорода из эритроцитов в тканях (3,4). Этот механизм может компенсировать до половины дефицита кислорода при анемии (5). Следующий рубеж защиты организма – увеличение сердечного выброса, частоты дыхания, стимуляция выработки эндогенного эритропоэтина (6,7).

Эритропоэтин (ЭПО) – гликопротеин, гормон, играющий главную роль в регуляции выработки эритроцитов (8). В свою очередь гипоксия является главным стимулом для продукции эндогенного эритропоэтина (9).

Неадекватная гипоксии выработка эндогенного ЭПО может привести к развитию анемии. Необходимыми условиями полноценного эритропоэза являются также витамин В12, фолиевая кислота и железо.

До последнего времени в современной литературе, посвященной проблеме раковой анемии, не было однозначных указаний о том, при каких показателях Hb крови следует начинать лечение или профилактические мероприятия, какому методу лечения отдать предпочтение. Однако уже сегодня появились клинические руководства по лечению как пост-цитостатической, так и собственно раковой анемии (10).

Условно в лечении анемии можно выделить 2 подхода: патогенетический и симптоматический. К патогенетическому варианту можно

отнести устранение причин анемии, в том числе эффективное противоопухолевое лечение, коррекцию дефицита кофакторов гемопоэза (железа, фолиевой кислоты) и алиментарных нарушений. Отдельно следует рассматривать необходимость устранения абсолютного или относительного дефицита **эндогенного эритропоэтина** – прямого стимулятора эритропоэза, вырабатываемого в основном, в почках. Примером **симптоматического** лечения является трансфузия эритроцитарной массы, восполняющая количественный дефицит эритроцитов.

Метод переливания крови и ее компонентов в истории медицины последнего столетия занимает одно из главных мест. Трансфузия эритроцитарной массы – признанный вариант лечения хронической анемии (11). Средний уровень гемоглобина крови в странах Европы, при котором назначается переливание эритроцитарной массы, составляет 82 г/л. Принимая во внимание новые данные о значении анемии для качества жизни, эта точка отсчета неадекватна в большинстве случаев. Но, даже если показанием к гемотрансфузии будет Hb < 90 г/л, большую часть времени пациенты будут жить с субоптимальным уровнем гемоглобина. Главное преимущество трансфузии эритроцитарной массы – быстрое и дозируемое увеличение концентрации гемоглобина крови следует использовать в случаях острой симптомной анемии.

Но в реальной клинической ситуации (особенно в случаях субоптимальной анемии) маловероятно, что онколог предложит пациенту и организует переливание эритроцитар-

ной массы. Как правило, лечебные мероприятия ограничиваются перерывом в проведении противоопухолевого лечения с последующей редукцией доз цитостатиков, назначением препаратов железа, поливитаминов. Трансфузия в итоге проводится крайне редко, поскольку у практических врачей нет принятого руководства (так называемого стандарта) по лечению «раковой» анемии, и процедура возможна только по инициативе врача стационара. Для переливания крови необходима госпитализация в стационар, высокая вероятность несвоевременного проведения процедуры из-за отсутствия эритроцитной массы нужной группы крови и достаточного ее количества. Одна перелитая стандартная доза эритроцитной массы позволяет увеличить концентрацию Hb на 10 г/л, и конечно для достижения и поддержания уровня Hb в пределах физиологической нормы понадобятся неоднократные гемотрансфузии. При этом пропорционально возрастает вероятность таких осложнений, как иммуносупрессия, аллергические реакции, перегрузка железом печени и миокарда, инфицирование пациента.

ЭПРЕКС – первый рекомбинантный человеческий эритропоэтин-альфа (ЭПО, эпоэтин-альфа, Procrit) зарегистрирован в 1993 году для лечения анемии при онкологических заболеваниях. Препарат аналогично эндогенному эритропоэтину стимулирует дифференцировку клеток-предшественников эритроидного ряда, воздействуя на митоз (8). Позднее появились препараты рекомбинантного эритропоэтина-бета (Рекормон), дарбепоэтин (Аранесп). Применение ЭПО позволяет в большинстве случаев компенсировать абсолютный или относительный дефицит эндогенного эритропоэтина, что в конечном итоге приводит к увеличению концентрации Hb крови.

ЭПО следует назначать при анемии 1, 2, 3-й степени, при быстром (1 г/дл за 1 месяц) снижении уровня Hb на фоне лечения, при наличии противопоказаний к гемотрансфузии. Стандартный дозовый режим как при коррекции постцитостатической, так и раковой анемии, предполагает подкожное введение препарата по 10000 МЕ x 3 раза в неделю. Длительность применения ЭПО ограничивается, как правило, его эффективностью. В случае эффекта – повышение

гемоглобина на 10 г/л за 4 недели лечения в дозе 10000 МЕ x 3 раза в неделю терапия продолжается до достижения границы физиологической нормы Hb (>110 г/л). Лечение может быть продолжено с редукцией дозы на 30% (ЭПО по 10000 МЕ x 2 раза в неделю) до достижения уровня Hb = 120 – 130 г/дл. В последующем препарат можно использовать повторно при рецидиве анемии. Эффективность ЭПО не зависит от концентрации в крови эндогенного эритропоэтина, уровня сывороточного железа и объективного статуса пациента. В таблице 1 предложена схема лечения анемии опухолевого процесса.

Феномен функционального дефицита железа (несоответствие количества доступного для синтеза гемоглобина железа потребностям ускоренного эритропоэза) может быть одним из причин недостаточной эффективности ЭПО. Помимо снижения трансферрина плазмы < 100 нг/мл, косвенным признаком дефицита железа является снижение насыщения трансферрина плазмы менее 20%. В этой ситуации одновременно с ЭПО рекомендуется прием пероральных препаратов железа в дневной дозе элементарного железа 200 мг (12). Однако, в рандомизированном исследовании Auerbach, при оценке эффективности ЭПО в стандартном режиме 10000 МЕ x 3 раза в неделю показано статистически достоверное улучшение результатов лечения ЭПО при одновременном применении препаратов парентерального железа по сравнению с использованием перорального железа или без применения железа (13). При парентеральном приеме железа эффект ЭПО был таким же как и в группе пациентов, не получавших железо. Учитывая вероятность нарушения процесса абсорбции железа в 12-перстной кишке, описанного при анемии опухолевого процесса, более обосновано использование парентеральной формы железа, например препарата ВЕНОФЕР.

Лечение ЭПО в стандартных дозах малоэффективно приблизительно у 30% пациентов (прирост Hb < 10 г/л за 4 недели), но при уточнении противопоказаний к применению рекомбинантного эритропоэтина это число может быть меньше. Относительными противопоказаниями являются: неконтролируемая артериальная гипертензия, кровотече-

Таблица 1. Схема лечения анемии опухолевого процесса

Анемия, степень Hb, г/л	I 110 – 95	II 95 – 80	III 80 – 65	IV < 65
наблюдение	+			
ЭПО	+*	+	+	
Трансфузия эритроцитной массы		+**	+	+
Препараты железа***	+	+	+	

* – клинически значимая, симптомная анемия
 ** – клинически значимая, симптомная анемия, неэффективность/отсутствие ЭПО
 *** – только в случаях абсолютного/функционального дефицита железа

ние, тяжелые коагулопатии, гемоглобинопатии, активная инфекция, нарушение белково-синтетической функции печени, значительное снижение резервов костномозгового кроветворения после многократных курсов химиотерапии и лучевого лечения, неэффективность предшествующего применения ЭПО, неблагоприятный прогноз жизни (< 8 недель), кахексия.

Увеличение / нормализация уровня Hb крови – основные, объективные критерии эффективности ЭПО. Серия клинических исследований выявила непосредственную связь между концентрацией Hb и параметрами качества жизни. Следует отметить, что наибольшая выгода в качестве жизни отмечена при повышении уровня гемоглобина с субоптимального уровня (100 г/л) до нижней границы нормы (120 г/л по классификации EORTC). Дальнейшее повышение концентрации гемоглобина сопровождается незначительным улучшением показателей качества жизни (14, 15).

Анемия, развившаяся на фоне противоопухолевого лечения, как правило, углубляется от курса к курсу. Чем больше разрыв с физиологической нормой Hb, тем больше сил и, главное, времени потребует организму пациента и лечащему врачу для его восстановления. То есть, выявление анемии есть показание к началу ее лечения. В исследовании Littlewood и соавторов было показано, что раннее назначение ЭПО по сравнению с отложенным началом терапии позволяет добиться быстрого прироста Hb (138 vs 128 г/л) и минимизировать потребности в гемотрансфузиях (7% vs 28%).

Профилактическое использование препаратов рекомбинантного эритропоэтина в онкологии проходит стадию клинических исследований. Современные руководства по лечению анемии воздерживаются от рекомендаций по превентивному введению ЭПО.

Таблица 2. Характеристика больных

Характеристика	Количество больных
включено в исследование	49
оценено	46
выбыли ранее 4-х недель лечения	3
мужчины / женщины	24 / 22
объективный статус (ВОЗ): 1	23
2	21
3	2
немелкоклеточный рак легкого	18
мелкоклеточный рак легкого	8
рак яичников	12
рак шейки матки	3
рак молочной железы	2
другие	3
Статус заболевания к началу терапии эпрексом:	
объективный эффект	21
стабилизация	19
прогрессирование	6

Эффективность ЭПРЕКСА в лечении постцитостатической анемии (собственный опыт)

В отделении химиотерапии РОНЦ РАМН с 1999 году проводится исследование эффективности эпрекса в лечении платино-индуцированной анемии (16). Основываясь на клинических рекомендациях по применению ЭПО, мы с 1999 года провели изучение эффективности и безопасности применения ЭПРЕКСА (ЭПО) у 49 пациентов при лечении постцитостатической анемии, развившейся на фоне химиотерапии, включавшей препараты платины (цисплатин, карбоплатин).

Ниже приведены критерии включения в исследование:

1. больные, получающие химиотерапию по поводу диссеминированного злокачественного процесса;
2. комбинированная химиотерапия, включающая цисплатин (не < 80 мг/м²/курс) или карбоплатин (AUC=5-6);
3. уровень Hb менее 95 г/л (анемия 2-3-4-й степени по классификации ВОЗ);
4. коррекция возможного дефицита железа, фолиевой кислоты,

Таблица 2. Характеристика больных

	4 недели Абс / %	8 недель Абс / %
Количество больных, закончивших лечение	46/100	39/100 (84,8)
Прирост уровня Hb > 10 г/л	39 / 84,8	31/83,7
Прирост уровня Hb > 20 г/л	21 / 46,7	25 / 71,4

B12 (поливитамины) до начала терапии ЭПРЕКСОМ.

Следует подчеркнуть, что одновременно с применением гемостимулирующей терапии по клиническим показаниям всем пациентам проводилась химиотерапия: препараты платины сочетались с эпопозидом, навельбином, таксанами, нидраном, циклофосфаном, иринотеканом, топотеканом, гемзаром.

Эпрекс применяли в дозе 10000 МЕ п/кожно 3 раза в неделю в течение восьми недель при еженедельной оценке уровня Hb при одновременном использовании препаратов железа в дозе 150-200 мг/сут.

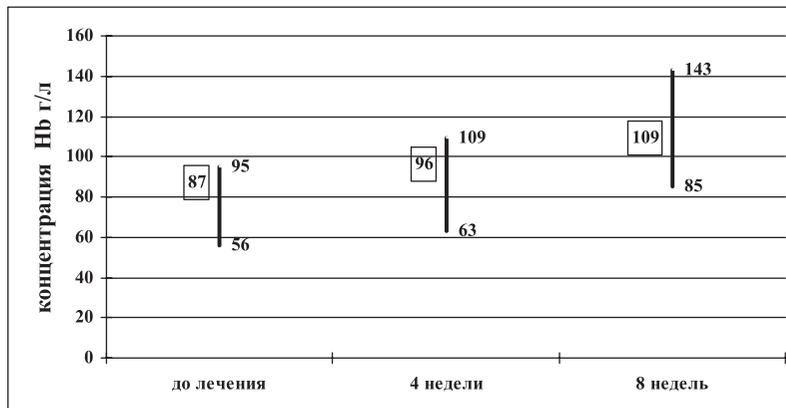
Лечение ЭПРЕКСОМ считалось эффективным при повышении уровня Hb на 20 г/л (по сравнению с исходным) через 4 и 8 недель лечения. При повышении уровня Hb менее чем на 10 г/л за 4 недели введения препара-

К промежуточной оценке эффективности после четырех недель применения ЭПРЕКСА 3 пациента выбыли досрочно. Целевой прирост уровня Hb > 10 г/л был отмечен в большинстве случаев: у 39 из 46 пациентов. Почти у половины пациентов (21 больной) отмечен прирост Hb > 20 г/л.

Дальнейшее применение ЭПРЕКСА у 39 пациентов через 8 недель было эффективным (прирост Hb > 20 г/л) в 71,4% случаев (25 больных). Для всей группы за 8 недель лечения средний прирост уровня Hb составил 22 г/л (95% ДИ: -19 – +62 г/л). Результаты применения ЭПО приведены в таблице 3.

Следует отметить, что в группе эффективной коррекции анемии спустя 4 недели после окончания введения ЭПРЕКСА средний уровень Hb составил 113 г/л (95% ДИ: 99 – 140г/л). Динамика изменений концентрации гемоглобина пред-

Диаграмма 1. Динамика концентрации Hb при лечении ЭПРЕКСОМ



та лечение считалось неэффективным, применение ЭПО прекращали, при необходимости проводилась трансфузия эритроцитарной массы. В таблице 7 представлена характеристика больных, включенных в анализ.

До момента включения в исследования пациенты в среднем получили 4 (1 – 8) курса химиотерапии. К этому моменту средний уровень Hb в анализируемой группе больных составил 87 г/л (56 – 95) г/л. У трех пациентов была анемия IV степени (< 65 г/л). Средний уровень Hb до начала химиотерапии был 112 г/л (91 – 149 г/л). Среди включенных в анализ, ранее получали лечение по поводу анемии 14 больных, из них переливание эритроцитарной массы – 6, препараты железа – 12, эритропоэтин – 2 пациента.

ставлена в диаграмме 1.

Среди пациентов, не достигших целевого прироста (< 10 г/л) к промежуточной оценке (4 недели) преобладали пациенты со значительным объемом проведенной ранее химиотерапии. Анализ всех случаев неэффективности ЭПРЕКСА показал, что в эту группу попали, в основном, пациенты с распространенным, прогрессирующим опухолевым процессом. В тоже время у 2 пациентов с исходным прогрессированием болезни при применении эпрекса был зарегистрирован значимый прирост уровня Hb (> 20 г/л) на непродолжительное время.

Переносимость ЭПРЕКСА хорошая, из побочных эффектов, возможно связанных с применением препарата отмечены артериальная гипер-



ЭПРЕКС®
эпоэтин альфа

ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЭРИТРОПОЭТИН

Эпрекс® (эпоэтин альфа) – человеческий рекомбинантный эритропоэтин, аналогичный эндогенному гормону

- **Эффективно и стабильно повышает уровень гемоглобина у онкологических больных⁽¹⁾**
- **Снижает потребность в гемотрансфузиях⁽³⁾**
- **Способствует улучшению результатов лучевой и химиотерапии^(1, 2)**
- **Клинически проверенная безопасность – 10-летний опыт применения**
- **Удобен в применении:**

- **готовые к употреблению шприцы**
- **три инъекции в неделю подкожно по 10 000 Ед**
- **при необходимости дозу можно увеличить до 20 000 Ед**

1. Harrison L, Shasha D, Shiao L. «Prevalence of Anemia in Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy»
Semin of Oncol, vol 28, №2 Suppl 8 2001: p. 54–59

2. Glaser C.M. et al «Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoetin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx», Int J of radiation oncology, biology, physics; 50(3), 2001: 705–715

3. Littlewood T. «The impact of hemoglobin levels on treatment. Outcomes in Patients with cancer.»
Seminars in Oncology, vol.28, №2, suppl 8(april) 2001, 49–53



ЯНССЕН-СИЛАГ
Янссен Фармацевтика Н. В.

за дополнительной информацией
обращайтесь в представительство
Янссен Фармацевтика Н.В.
113191 Москва
ул. Большая Тульская, 43
тел.(095) 755-8357
факс.(095) 755-8358

тензия – 2, боли в костях – 2, тромбоциты – 1.

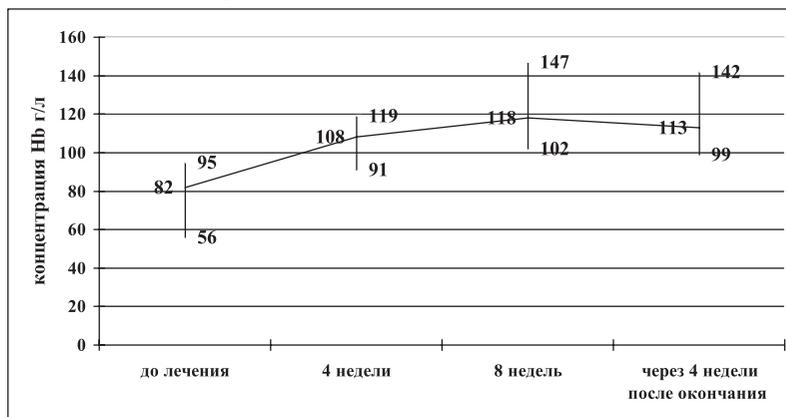
Препарат эффективен, удобен в использовании, побочные эффекты отмечаются редко и, как правило, не имеют клинического значения, что позволяет использовать его амбулаторно, у больных с сопутствующими заболеваниями, на фоне противоопухолевого лечения. Общая эффективность лечения постцитостатической (с препаратами платины) анемии ЭПРЕКСОМ по 10000 МЕ х 3 раза в неделю в течение 8 недель составила 71,8%. Средний прирост Hb за период лечения составил 22 г/л (-19 до 62 г/л). Через 4 недели после окончания применения ЭПРЕКСА в группе эффективного лечения средний уровень Hb существенно не изменился (Hb = 113 г/л).

Заключение

Большинство врачей привыкло считать неизбежным развитие легкой или умеренной анемии онкологических больных. Считается, что снижение уровня гемоглобина до 100 г/л, и даже до 80 г/л не приносит значимого вреда пациенту. Насколько ошибочна подобная точка зрения, показали исследования качества жизни в связи с анемией, при этом своевременная и адекватная коррекция анемии значимо улучшала благополучие пациентов. Показано достоверное влияние коррекции анемии на эффективность лучевой терапии, в том числе и в сочетании с химиотерапией (17, 18).

Опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности лечения анемии 375 больных

Диаграмма 2. Динамика уровня гемоглобина в группе эффективного лечения ЭПРЕКСОМ



получавших химиотерапию. Помимо снижения потребности в гемотрансфузиях выявлена значимая тенденция к увеличению выживаемости в группе, получавшей эпоэтин-альфа: медиана выживаемости к 1 году наблюдения составила 17 месяцев, в сравнении с 13 месяцев в группе плацебо. Группа итальянских исследователей проанализировала результаты лечения 394 пациентов, получавших химиотерапию с 5-фторурацилом по поводу метастатического колоректального рака. Оказалось, что анемия является значимым фактором прогноза эффективности проводимого лекарственного лечения (19). При сопутствующей анемии объективный эффект химиотерапии отмечен в 26,5% случаев, а в группе больных с нормальным уровнем Hb – 40,6%. Многофакторный анализ подтвердил, что уровень гемоглобина – независимый фактор прогноза продолжительности времени до прогрессирования и выживаемости больных с диссеминированным ра-

ком толстой кишки.

Результаты проспективных и ретроспективных исследований, проведенных за последнее десятилетие, убедительно свидетельствуют, что проблема анемии, ее влияние на больного явно недооценены. Внедрение в клиническую практику ряда новых цитостатиков, активное использование агрессивных режимов лечения, включая одновременную химио- и лучевую терапию (например, при локализованном мелкоклеточном раке легкого), использование высоких доз интерферонов и интерлейкинов позволяет улучшить эффективность лечения злокачественного заболевания. Но интенсификация лечения ухудшает качество жизни пациентов, требует активной поддерживающей терапии. При этом, улучшение функционального статуса больного, в том числе и своевременной коррекции анемии, может рассматриваться как резерв повышения эффективности противоопухолевого лечения. 

Список литературы:

- Nowrouzian MR et al. Pathophysiology of cancer-related anemia, in Smythe J, et al (eds): rh-erythropoietin in Cancer Supportive Treatment. New York, NY, Marcel Dekker, 1996, pp 13-34.
- Wiess G, Goodnough L. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352: 1011-23.
- Pollock A, Cotter KP: Oxygen transport in anemia. Br J Haematol 25:631-636, 1973.
- Torrance J, Jacobs P, Restrepo A, et al: Intraerythrocytic adaptation to anemia. N Engl J Med 283:165-169, 1970).
- Kennedy AC, Valtis DJ: Oxygen dissociation curve in anemia of various types. J Clin Invest 33:1372-1381, 1954.
- Sproule BJ, Mitchell HJ, Miller WF: Cardiopulmonary physiological responses to heavy exercise in patients with anemia. J Clin Invest 1960; 39:378-388.
- Ludwig H, Fritz E. Incidence and clinical significance of anemia in malignant diseases. In Smythe J, et al (eds): rh-erythropoietin in Cancer Supportive Treatment. New York, NY, Marcel Dekker, 1996, pp 35-44.
- Krantz SB. Erythropoietin. Blood 1991; 77:419-34.
- Porter DL, Goldberg MA. Regulation of erythropoietin production. Exp Hematol 1993; 21: 399-404.
- http://nccn.org
- Gangrand LF; The history of blood transfusion. Br J Haematol 2000; 110: 758-767
- Crawford J: Anemia and lung cancer. Lung cancer 2002; 38, 575-578.
- Auerbach M, Ballard H, Trout JR et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J Clin Oncol 2004; 22:1301-1307
- Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in haemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anaemic cancer patients receiving epoetin alpha therapy. Cancer 2002; 95:888-895).
- Stricker CT, Matthews G, Stein S: Anemia and fatigue during adjuvant chemotherapy for breast cancer: Patterns and impact on quality of life. ASCO 2004, abstr 8060.
- Gorbounova V, Breder V, Besova N. Eprex in the treatment of Cisplatin-induced anemia in cancer patient., 11th International Congress on Anti-Cancer Treatment; p 274. February 6-9, 2001 Abstr. AB35. Paris)
- Shasha D, George MJ, Harrison LB; Once-weekly dosing of epoetin alfa increases hemoglobin and improves quality of life in anemic cancer patients receiving radiation therapy either concomitantly or sequentially with chemotherapy. Blood 96:434a, 2000 (abstr 1866)
- Glaser C, Millesi F, Wanschitz B, et al: r-Hu-Erythropoietin treatment increases efficacy of neoadjuvant radiochemotherapy and improves cancer free survival of patients with oral squamous cell carcinoma; A 17 month follow up. Proc ASCO, 18:399a, 1999 (abstr)
- Tampellini M., Saini A., Alabiso I. et al: The role of hemoglobin level in predicting the response to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer (ACC) patients. ASCO 2004, abstr. 3564.

С 24 по 31 августа в Иркутске прошла научно-практическая конференция «Инновационные технологии в онкологии». В конференции приняли участие онкологи из Москвы, Томска, Новосибирска и других регионов России. Одной из центральных тем для дискуссий на конференции стало обсуждение программ по ранней диагностике рака молочной железы. Задача конференции – изменить отношение людей к онкологическим заболеваниям и необходимость повышения медицинской культуры в обществе.

Проблема эмоционального восприятия больными диагноза «рак» весьма серьезна. Сложившееся мнение о неизлечимости рака приводит к поздней обращаемости, отказу от лечения, и, следовательно, к высокой смертности.

Психологический стресс особенно ярко отмечается в случае заболеваний молочной железы, поскольку для женщин, кроме здоровья, большое значение имеет также внешняя привлекательность. Поэтому одна мысль о возможности рака молочной железы вызывает серьез-

ный стресс. При этом «канцерофобия» – страх заболеть раком – не только приводит к тому, что женщина откладывает визит к маммологу, но и сами по себе нарушения нервно-психической сферы. Между тем именно маммографическое обследование молочных желез дает возможность получить своевременную помощь или же вообще на некоторое время освободиться от страха перед раком молочной железы.

В России, с прошлого года при поддержке Совета Федерации реализуется программа по ранней диагностике и профилактике рака молочной железы «Обоснованная надежда», разработанная компанией «Санофи-Авентис». На сегодняшний день она проводится в нескольких регионах России, среди которых Ставропольский край, Самарская область, Санкт-Петербург, Томск.

Цель программы – информировать женщин о необходимости прохождения ежегодного маммографического обследования, обучить алгоритмам заботы о здоровье груди.

Инновационные технологии в онкологии

На VI Всероссийском съезде онкологов, который проходил в Ростове-на-Дону с 9 по 14 октября, российские специалисты обсуждали наиболее острые вопросы современной медицины – вопросы профилактики, своевременной диагностики и лечения онкологических заболеваний, а также роль инновационных технологий в лечении рака.

На съезде были подведены итоги работы онкологической службы в России за последние 5 лет, а также обозначены основные направления работы в области лечения онкологических заболеваний. Делегаты ознакомились с практикой работы одного из ведущих научных и лечебных учреждений, занимающихся решением проблем онкологической заболеваемости населения, обсудили актуальные задачи специализированных научно-исследовательских институтов. Участники съезда подробно остановились на вопросе эффективности лечения рака в России.

По словам генерального директора ГУ Российского Онкологического Научного Центра им. Н.Н. Блохина РАМН М.И. Давыдова, последние разработки в области онкологии позволяют российским врачам лечить рак. Однако нужно помнить, что практически все виды опухолей

излечимы при условии раннего распознавания заболевания. «Основная проблема, с которой сталкиваются большинство онкологов, – это преобладание запущенных форм заболевания, – отметил он. – Ведь ранняя диагностика и профилактика злокачественных образований требует серьезных мероприятий на государственном уровне. В этой связи нам необходима мобилизация совместных усилий государства и общества для достижения социально значимого результата – спасения жизни больных и улучшения качества их лечения».

Заместитель директора по научной работе ГУ Российского Онкологического Научного Центра им. Н.Н. Блохина РАМН, заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей М.Р. Личиницер в своем выступлении обратил внимание участников съезда на то, что новейшие достижения в области инновационных технологий позволяют качественно улучшить результаты борьбы с онкологическими заболеваниями. Из всех методов лечения наиболее перспективным, на его взгляд, является «таргетная» терапия, основным принципом которой является использование препаратов, направленных на конкретные «мишени» в опухоли или

тканях, обеспечивающих ее жизнедеятельность. Яркими представителями «таргетных» препаратов являются моноклональные антитела, воздействующие на такие мишени, как HER2 и CD20. Благодаря направленному действию, эти препараты воздействуют в основном на опухолевые клетки и практически не повреждают нормальные органы. «Наша задача – максимально использовать имеющиеся новейшие средства для борьбы с онкологическими заболеваниями», – сказал он в заключение.

Генеральным спонсором съезда выступила компания «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» – один из крупнейших производителей онкологических препаратов в мире. Руководитель онкогематологического отдела компании «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» Д.А. Борисов в своем кратком выступлении отметил, что основными задачами компании «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» являются обеспечение российских врачей и больных самыми современными лекарствами и внедрение инновационных технологий во врачебную практику. «В портфеле нашей компании находятся уникальные препараты, позволяющие улучшить качество жизни, значительно продлить, а подчас спасти жизни больным», – рассказал он.

Начало новой эры

противоопухолевой терапии



С 24 по 25 октября в Российском Онкологическом Научном Центре им. Н. Н. Блохина РАМН прошла II Российская конференция по онкогематологии. Выступления ведущих специалистов России и Европы касались современных аспектов диагностики и лечения злокачественных лимфом. Проблема диагностики и лечения лимфом объясняется природой этого заболевания, которое представляет группу из более чем трех десятков разных болезней. Несмотря на большое разнообразие лимфом, у них есть много общего: все они возникают из клеток иммунной системы и поражают лимфоидные органы.

Существуют два главных типа опухолей иммунной системы: болезнь Ходжкина и неходжкинские лимфомы. Неходжкинские лимфомы являются гетерогенной группой злокачественных лимфопролиферативных опухолей, которые отличаются друг от друга своими биологическими свойствами, морфологическим строением, клиническими проявлениями, ответом на терапию и прогнозом лечения заболевания. В России многими клиницистами для определения этой патологии используется предложенный Р. Вирховым в середине XIX века термин «лимфосаркомы», являющийся синонимом термина «неходжкинские лимфомы». Для лечения неходжкинских лимфом применяются все виды противоопухолевой терапии. Основными факторами, влияющими на выбор терапевтической тактики, являются: морфологическая характеристика лимфомы, распространенность процесса, первичная или преимущественная локализация опухолевого поражения, факторы прогноза.

Началом новой эры в терапии неходжкинских лимфом был отмечен конец девяностых годов прошлого века благодаря внедрению в практику первого моноклонального антитела (МКА) ритуксимаба (торговое название «Мабтера»). Этот препарат проявил в доклинических исследованиях эффективность в сочетании с безопасностью при CD20 позитивных лимфопролиферативных процессах. Механизм действия этого препарата можно описать следующим образом: химерические анти-CD20 моноклональные антитела обладают способностью специфически связываться с трансмембранным антигеном CD20 нормальных и

злокачественных В-лимфоцитов, индуцируя антителозависимую и комплемент-зависимую цитотоксичность. Кроме того, проведенные *in vitro* исследования показали, что ритуксимаб сенситизирует линии В-клеточной лимфомы к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов.

Частота неходжкинских лимфом за последние 20 лет значительно возросла: с начала 70-х годов число людей, заболевающих лимфомами ежегодно, удвоилось. Если еще четверть века назад это была относительно редкая группа болезней, то сегодня лимфомы находятся на пятом месте по частоте среди всех опухолей. У детей лимфомы стоят на втором месте по частоте среди всех опухолей. Причины этого роста не ясны. По данным статистических исследований США, в 2004 году в этой стране лимфомами заболело примерно 54000 человек, из них 28500 мужчин и 25500 женщин.

Но как обстоят дела с распространенностью, диагностикой и лечением неходжкинских лимфом в России? На этот вопрос отвечает председатель конференции, **член-корреспондент РАМН, профессор Ирина Владимировна Поддубная:**

К сожалению, Россия не исключение. У нас тоже растет заболеваемость неходжкинскими лимфомами. Для адекватного реагирования на эту ситуацию необходимо, чтобы уровень отечественной гематологии соответствовал самым высоким мировым стандартам. Это одна из главных целей нашей кон-

ференции, на которой присутствуют помимо отечественных, также и ведущие специалисты из Европы.

Как обстоит ситуация с диагностикой злокачественных лимфом?

Для выявления злокачественных лимфом применяется диагностика дисциплинарная, интегральная, то есть в данном случае недостаточно просто одной биопсии с выполнением онкологического исследования. Это гораздо более сложные опухоли. Поэтому применяются все практические методы, существующие для диагностики – это морфологические, иммунологические и молекулярно-биологические. Проведение такой интегральной диагностики требует специального оборудования и подготовленных специалистов. Такая диагностика возможна в Москве, Санкт-Петербурге, в меньшей степени – Екатеринбурге, Кирове, где есть институт гематологии. В других регионах проведение интегральной диагностики невозможно по разным обстоятельствам. Выход из подобной ситуации – это постановка морфологического диагноза и последующая проверка его в соответствующем оснащенном гематологическом центре, где есть возможность получить правильный ответ при пересмотре готовых препаратов. И вот такая кооперативная деятельность у нас достаточно хорошо развита и доказала свою результативность.

Какие новые методы лечения неходжкинских лимфом Вы считаете наиболее перспективными?

Мы можем идти по принципу усиления химиотерапии, увеличения доз – так называемая высокодозная химиотерапия. Такой подход достаточно эффективен в определенных ситуациях. Но с увеличением доз повышается и токсичность. Поэтому вряд ли такой подход можно назвать наиболее перспективным. Будущее за использованием инновационных препаратов,

появление которых стало возможным благодаря успехам в биотехнологии, генной инженерии. Наиболее яркий представитель нового класса препаратов – Мабтера. Этот препарат, производимый швейцарской фармацевтической компанией «Ф.Хоффман – Ла Рош Лтд», представляет собой моноклональные антитела, которые индуцируют антителозависимую и комплемент-зависимую цитотоксичность в отношении клеток опухоли.

Применение моноклональных антител позволило говорить о том, что стандарты, «золотые» стандарты, – пересматриваются. И если некая схема раньше была стандартом для лечения агрессивных лимфом, то теперь эта схема усиливается применением Мабтеры, и это становится новым стандартом. Вообще, в гематологии не часто меняются стандарты лечения. В определенном смысле – это начало новой эры в терапии неходжкинских лимфом. Эффективность терапии становится гораздо выше, а токсичность – меньше. Мабтера не имеет возрастного ценза. Поскольку нет токсичности, она не имеет противопоказаний, которые есть в традиционной химиотерапии. Поэтому Мабтера используется широко, и мы уже можем порекомендовать этот препарат для применения не только в крупных центрах

– Москве, Санкт-Петербурге – но и в других регионах.

Но все инновационные препараты, по определению, дороги, есть ли у российских онкологов возможность использовать их на практике?

Включение препарата Мабтера в федеральную льготу, которая оплачивается государством, дает реальную возможность всем онкогематологам использовать этот инновационный препарат в повседневной практике.

Инновационные препараты действительно дороги, но их применение делает затраты на лечение более рациональными. И здесь нет парадокса: доказано, что если вести больного с самого начала, так, как надо, то есть применяя новые стандарты лечения, то это не только в значительной степени повышает эффективность лечения, но и снижает совокупные затраты – в этом случае нет необходимости тратить деньги на дорогостоящее повторное лечение. Эффективность, безопасность и экономическая выгода применения инновационных препаратов, содействует их скорейшему внедрению в практику всех российских онкологов, а это главное условие для обеспечения каждого больного, вне зависимости от того, где бы он ни находился, медицинской помощью на уровне самых высоких мировых стандартов. 





13 октября 2005 года в гостинице «МЕТРОПОЛЬ» компания ШЕРИНГ АГ праздновала свой юбилей – 100 лет на Российском рынке



Schering AG в России

Доктор Манфред Пауль,
Глава представительства



«Корни политических, экономических, культурных и научных связей между Германией и Россией уходят в глубь веков. На протяжении столетий тесные родственные узы соединяли династию Романовых с немецкими монархами. Достаточно упомянуть императрицу Екатерину Великую – немку по происхождению, одну из самых выдающихся личностей в российской истории. В новейшее время восстановление единой Германии и глубокие перемены в России открыли широкие горизонты для всестороннего развития принципов добрососедства и сотрудничества между двумя нашими странами. Дружба политических лидеров – сначала Гельмута Коля, Михаила Горбачева и Бориса Ельцина, а теперь Владимира Путина и Герхарда Шредера – свидетельствует о продолжении давних исторических традиций. 100-летие деятельности компании Schering в России, которое мы отмечаем в 2005 г., демонстрирует, как успешно развивающееся деловое сотрудничество служит взаимному экономическому, научному и культурному обогащению наших народов».



Кристофер Кобрак,
профессор, доктор философии,
мастер бизнес-администрирования

История компании Schering тесно переплетена с новейшей российской и немецкой историей. Минувшее столетие едва ли можно назвать золотым веком благоденствия: две мировые войны, революции в обеих странах и смены политических режимов... Однако деятельность компании Schering в России оказалась выше и сильнее кровопролитных сражений и десятилетий идеологической борьбы. Она является ярким примером того, как торговля может объединять людей в их

мирном стремлении к реализации своих целей во имя всеобщего блага.

Как многие химические корпорации Германии, компания Schering выросла из аптеки. «Зеленая аптека» (Grüne Apotheke) Эрнста Шеринга открылась на окраине Берлина в 1851 г. В 1855 г. Шеринг впервые добился успеха на Международной парижской выставке, где был отмечен серебряной медалью за качество продукции. Ревностный поборник качества – ценности, которой компания строго придерживается вот уже более ста лет, Эрнст Шеринг вплоть до 80-х годов XIX в. лично принимал активное участие в бизнесе. К этому времени компания Schering превратилась в акционерное общество со значительными производственными мощностями и налаженным сбытом 1890 г. она пользовалась услугами тридцати одного независимого представителя в восьми странах за пределами Германии, при этом в одной только России работало два агента. Российское представительство компании было учреждено в Санкт-Петербурге в 1885 г.

В 1905 г. Schering начала в России строительство двух фабрик: одной – в Москве, для снабжения продукцией российского рынка, другой – в Выдрице, для производства промежуточных химических продуктов. Записи в бухгалтерских книгах свидетельствуют, что к 1906 г. инвестиции в эти предприятия составили 2,2 млн марок. В 1912 г. предприятия Schering в России для внутреннего рынка производили эфир, танин, йод, бромиды и дезинфицирующее средство уротропин и экспортировали в Германию метанол и другую продукцию на основе древесины.

Первая мировая война и ее последствия оказались катастрофическими для Schering. В течение большей части войны компания была отрезана от иностранных рынков и поставщиков. Schering потеряла оба предприятия в России. Патенты и товарные знаки были конфискованы американским правительством и возвращены лишь в 1928 г., когда многие из них уже утрати-

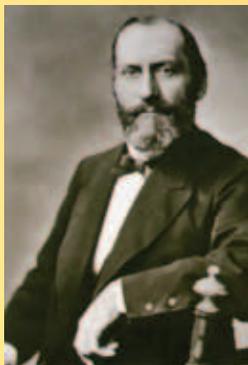
ли экономическую ценность. Однако компания вкладывала средства в новые технологии и вскоре заняла ведущую позицию в области производства синтетических гормонов и контрастной визуализации. В период между двумя мировыми войнами Schering, несмотря на серьезные трудности, продолжала вести дела в России. В 20-е гг. XX в. Россия занимала 7-е место в мире среди крупнейших по потреблению фармацевтических рынков. Однако относительное спокойствие экономической обстановки как в Германии, так и во всем мире было недолговечным.

После окончания Второй мировой войны компании помогли прежние связи с Россией. Первый советский офицер, прибывший на предприятие в Веддинге, оказался бывшим сотрудником Schering. Свою профессиональную деятельность полковник Гаврилов начал химиком на фабрике Schering в России. 4 мая 1945 г. советскими оккупационными властями был издан приказ, предписывающий фабрике возобновить производство простых лекарственных средств для гражданского населения. Полковник Гаврилов распорядился, чтобы компания Schering вновь приступила к производству пенициллина. Поддержка советских властей была особенно важна для компании в таких вопросах, как закупка сырьевых материалов, получение разрешений на поездки, приобретение оборудования.

При разделе Германии Schering лишилась химических объектов в Адлерсгофе и Эберсвальде, равно как и большинства горнодобывающих ресурсов в Силезии. Но это не изменило ее намерений продолжать бизнес в Центральной и Восточной Европе. Вести дела было нелегко. Советский Союз и Германия подписали официальное соглашение об окончании Второй мировой войны лишь в 1955 г. Решение Schering остаться в Западной Берлине повлияло на взаимоотношения с СССР.

Постепенно Schering восстановила свой бизнес за рубежом и вновь обрела научное бесстрашие. С 1950 по 1960 г.г. объем продаж компании увеличился с 25,1 млн до 191,4 млн немецких марок. Однако настоящий научный триумф пришел к компании с запуском «Ановлара» — первого орального контрацептива в Европе. Этот препарат вывел Schering в мировые лидеры в области гормональной контрацепции.

В 60-х годах Schering принимала участие в ряде выставок и торговых ярмарок в Москве. В 1972 г. организовала симпозиум по «Ультрану», который прошел в Московском институте дерматологии и на котором вы-



Юлия Светова, менеджер по корпоративным коммуникациям

«Уже более 150-ти лет назад основатель компании Эрнст Шеринг прекрасно понимал огромную роль информирования потребителей, партнеров и клиентов о развитии и росте компании, качестве производимой ею продукции, расширении ассортимента. Будущая Schering AG всегда принимала самое активное участие в международных выставках. В 1855 г. на Международной выставке в Париже продукция Эрнста Шеринга завоевывает серебряную медаль. За этим последовали и другие высокие награды, которые принесли известность и уважение компании и ее основателю. Сегодня мы можем сказать с уверенностью: все самые смелые надежды Эрнста Шеринга осуществились в полной мере».



первые сто лет (1905–2005)

ступили ведущие специалисты из Германии и СССР. В том же году золотой медалью Торговой палаты СССР была отмечена работа Schering на трехнедельной выставке, посвященной агрохимии. На следующий год компания провела «Дни Schering в Москве», три года спустя — Симпозиум по радиологической диагностической визуализации в Москве, а еще через два года — Андрологический симпозиум. В 80-е годы Schering удалось не только организовать симпозиум по контрацепции, но и вывести на советский рынок препарат «Депостат». Однако при советской власти серьезный научный и торговый обмен оставался скорее мечтой, чем реальностью.

События 1989-1992 гг. в Европе и России коренным образом изменили картину европейского делового мира. Реакция Schering на открывающиеся в России новые возможности была молниеносной. В сентябре 1992 г. в центре Москвы, в нескольких минутах ходьбы от Красной площади, Schering открыла свой офис со штатом из 18-ти сотрудников. Ввиду важности российского рынка и стремительного роста бизнеса руководство Schering решило в дополнение к представительству основать российское дочернее предприятие. В 1995 г. было учреждено ЗАО «Schering Россия».

Сегодня ЗАО «Schering Россия» контролирует 90 % операций компании в стране, и лишь 10 % деятельности компании связано с контрактами непосредственно между Schering AG в Берлине и клиентами в России. В ЗАО и представительстве Schering в России работает около 250 сотрудников, и их количество постоянно увеличивается.

Деятельность компании на территории России распределена между двумя стратегическими бизнес-единицами, отвечающими за представление на российском рынке препаратов госпитального и аптечного ассортимента. Schering работает в узких сегментах мирового фармацевтического рынка, занимая лидирующие позиции в области гинекологии и андрологии, онкологии, специализированных методов терапии, диагностической визуализации.

Schering развивает взаимовыгодные отношения с дистрибьюторскими компаниями, медицинским сообществом и государственными регулирующими органами — Министерством социального развития и здравоохранения и региональными ведомствами системы здравоохранения. Как и во всем мире, в России Schering ведет активную благотворительную деятельность, в том числе оказывает помощь детскому дому и детям пациентов, страдающих рассеянным склерозом.

За последние 100 лет жизнь преподала компании Schering немало ценных уроков, первый и главный из которых — не стоит повторять ошибок истории. Сегодня мы убеждены: научное сотрудничество и торговое партнерство — важные вехи на пути к миру и взаимопониманию. 

Маркус Бальтцер, Директор регионального подразделения Европа II и член европейского Правления компании

«Немногие рынки обладают таким потенциалом, какой есть у России. На Западе все основные игроки давно известны, в то время как в России фармацевтический рынок активно осваивается и развивается. В странах Западной Европы очень высоко развито профилактическое направление медицины, ранняя диагностика заболеваний. В России эта область тоже бурно развивается, однако пока добится время, чтобы достичь столь же высокого уровня. Компания Schering стремится дать возможность медицинскому сообществу России как можно быстрее освоить новые препараты и технологии, что будет способствовать выходу на новый уровень развития».



В последние десятилетия Schering AG ведет интенсивную разработку лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований и других тяжелых заболеваний. При этом используются новейшие методы генной инженерии и биотехнологии.

Достаточно часто онкологические заболевания у мужчин связаны с простатой. В некоторых случаях эти опухоли могут быть надежно удалены хирургическим путем. Однако в случаях, когда болезнь уже получила достаточно серьезное развитие, опухолевый процесс лечится так называемыми антигормонами. Компания Schering (Шеринг) разработала первый антиандроген Андрукор®, который теперь относится к наиболее часто используемым медикаментам этого класса.

Онкологические заболевания молочных желез печально известны своей относительно высокой частотой, злокачественностью, а также тем, что поражают женщин всех

возрастов. Однако в последнее время прогноз таких онкологических заболеваний изменился в лучшую сторону благодаря инновационным диагностическим и терапевтическим процедурам. Известно, что у 80% женщин, имеющих рак молочной железы, происходит метастазирование. Этот процесс сопровождается поражением костной ткани. В результате больные страдают от болей в костях, у них часто развиваются переломы разной степени тяжести.

На помощь больным приходят бисфосфонаты, в частности Бонефос®, разработанный в научно-исследовательских лабораториях компании Schering (Шеринг). Этот препарат используется уже почти 20 лет у пациентов с костными метастазами. Он уменьшает болевой синдром, препятствует гиперкальциемии и остеолisisу. Последние исследования показывают, что Бонефос® препятствует и самому возникновению метастазов и в этом качестве может существенно влиять на продолжительность жизни пациента.



Юрий Свищенко,
продукт-менеджера по онкологии

Разработка препарата TOCOSOL

Schering AG и Sonus Pharmaceuticals объявляют о заключении полного лицензионного соглашения по противоопухолевому препарату TOCOSOL® Paclitaxel

TOCOSOL® Paclitaxel уже продемонстрировал обнадеживающий уровень безопасности и противоопухолевой активности в отношении ряда солидных опухолей в ходе клинических исследований II фазы, а в настоящее время данный препарат задействован в опорном исследовании III фазы, где изучается его потенциал в терапии метастатического рака молочной железы. К концу 2007 года Schering и Sonus намерены подать заявку о регистрации (NDA) препарата по этому показанию.

«Сотрудничество с Sonus Pharmaceuticals стратегически дополняет нашу собственную линию разработки, включающую целый ряд инновационных препаратов для системной и целевой терапии рака, и усиливает наши позиции в области онкологии», — казал Карло Монтанье, руководитель онкологического бизнес-направления в Schering AG. «Мы исходим из того, что рынок препаратов для химиотерапии и, в особенности, таксановых препаратов продолжит расширяться и в будущем».

«Мы очень рады, что нам удалось заключить это соглашение с одним из ведущих мировых игроков в фармацевтической промышленности», — сказал Майкл А. Мартин, президент и исполнительный директор Sonus Pharmaceuticals. «Первоклассный мировой опыт Schering в области клинических и управленческих разработок, стратегического маркетинга, производства и сбыта, а также их решимость развивать онкологическое направление делают эту компанию особо цен-

ным партнером для Sonus. Schering разделяет нашу веру в то, что TOCOSOL® Paclitaxel имеет убедительные конкурентные преимущества, которые позволили бы выделить его среди других таксановых препаратов, и обе наши компании решили совместно инвестировать дальнейшую разработку, чтобы добиться максимального клинического и коммерческого успеха данного продукта».

О препарате TOCOSOL® Paclitaxel

TOCOSOL® Paclitaxel представляет собой эмульсию на основе витамина Е. Введение требуемой дозы паклитакселя осуществляется путем 15-минутной инфузии. Паклитаксель входит в таксановую группу противоопухолевых препаратов и является активным компонентом одобренных лекарственных средств, применяемых в терапии многих форм рака. Благодаря инновационной технологии TOCOSOL, разработанной компанией Sonus, Paclitaxel доставляет в организм почти на 70% более активный паклитаксель по сравнению с идентичной дозой Taxol®, как это было продемонстрировано в клиническом исследовании фармакологии. Результаты данного исследования были представлены на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2005. Кроме того, TOCOSOL® Paclitaxel не содержит кремафора (полиоксиэтилированного касторового масла), что позволяет сократить время инфузий и может улучшить переносимость препарата пациентами, а также уменьшить побочные эффекты, ограничивающие проведение терапии.

В июне 2005 года в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) была проведена процедура «Оценки специального протокола» (SPA) касательно исследо-

вания III фазы по метастатическому раку молочной железы. Затем в сентябре 2005 года компания Sonus начала исследование III фазы с TOCOSOL® Paclitaxel. В ходе рандомизированного исследования в двух группах будут сравниваться еженедельные инъекции TOCOSOL® Paclitaxel и Taxol®. Для участия в данном исследовании III фазы будут отобраны пациенты приблизительно в 150 клинических центрах Северной Америки, Восточной и Западной Европы, ЮАР и Израиля.

В настоящее время Sonus продолжает проводить исследование II фазы по применению TOCOSOL® Paclitaxel при метастатическом раке молочной железы. В исследовании был получен 53%-ый показатель подтвержденного объективного ответа (по заявлению исследователя) у 47 пациенток. Сейчас в рамках данного исследования производится последующее наблюдение за пациентками с целью определения времени до прогрессирования заболевания, а также продолжительности выживаемости. О самых последних результатах исследования будет сообщено на Симпозиуме по раку молочной железы, который пройдет в Сан-Антонио в начале декабря этого года. В ходе дополнительных исследований II фазы с препаратом TOCOSOL® Paclitaxel, представленных на ежегодном конгрессе ASCO 2004, были получены следующие показатели объективного ответа: 21% у 42 пациентов с немелкоклеточным раком легких, 33% у 27 пациентов с раком желчного пузыря и 39% — у 51 пациентки с раком яичников. Исходя из столь обнадеживающих результатов исследований II фазы, компании Schering и Sonus рассмотрят возможность расширить сферу применения TOCOSOL® Paclitaxel до нескольких показаний, чтобы поддержать управление жизненным циклом данного продукта. 

Главная цель форума STAR – обмен опытом ведущих независимых экспертов в области новейших достижений современной радиологии. Программа STAR была основана в 1993 г. Регулярные встречи врачей – участников программы – предоставляют специалистам из разных стран возможность широкого обсуждения актуальных вопросов радиологии как в рамках лекций и семинаров, так и в ходе неформального общения.

Гостей форума приветствовали **научный директор программы STAR профессор Стэнфордского университета Ханс Рингерц** и академик РАМН **Сергей Константинович Терновой**.

Выступление **Джузеппе Скотти, профессора, доктора медицины (г. Милан)**, было посвящено магнитно-резонансной ангиографии (МРА) с контрастным усилением, которая представляет

клерозе коронарных артерий, так и возникающие при этом функциональные нарушения, например снижение перфузии миокарда.

Многочисленные международные и российские специалисты делились разработками применений магнитно-резонансной томографии в исследовании всего тела, в эндоваскулярном лечении внутричерепных аневризм, в исследовании при заболеваниях перикарда, в диагностике опухолей головного мозга. Так, академик РАМН **профессор В.Н. Корниенко, руководитель отделения нейрорентгенологии Института нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, РАМН (г. Москва)**, представил результаты разработки алгоритмов обследования нейроонкологических больных с помощью клинических методов лучевой диагностики. В настоящее время МРТ, несомненно, является методом выбора, особенно с применением

изводственного комплекса, говорил о стремительных темпах развития лучевой диагностики. Новые контрастно-диагностические средства помогают бороться с такими клиническими проблемами, как подозрения на рак предстательной железы, почечная колика, гематурия, объемные образования почек, мочеточников и мочевого пузыря, болезни почечных сосудов и вен. Сегодня ведущее значение в диагностике болезней почек и мочеточников заняли УЗИ и КТ. МРТ в большинстве случаев является полноценной альтернативой КТ. При диагностике болезней предстательной железы и наружных половых органов у мужчин оптимальным является тандем УЗИ-МРТ.

Проблему интервенционной радиологии в онкологии затронул **профессор Б.И. Долгушин, заведующий отделом лучевой диагностики ГУ РОНЦ, заместитель директора НИИКО РОНЦ по научной работе**. Согласно докладу проф. Долгушина интервенционная радиология (ИР) – быстро развивающаяся специальность в онкологии. Благодаря ИР возможности обыч-

Международный форум по радиологии STAR

6 и 7 октября 2005 г. в конференц-зале Института кардиологии РКНПК МЗ и СР РФ (Москва) прошел уникальный международный образовательный форум STAR, на котором встретились ведущие специалисты в области радиологии. Программа STAR организована компаниями «Шеринг АГ» и «Сименс» при участии Общества специалистов по лучевой диагностике, Института кардиологии РКНПК МЗ и СЗ РФ и Московского объединения медицинских радиологов.

собой одну из наиболее интересных диагностических разновидностей магнитно-резонансного метода. МРА является особенно перспективным направлением исследования цереброваскулярных патологий. По словам Дж. Скотти, МРА позволяет значительно сократить использование более инвазивного метода – катетерной ангиографии. Несмотря на то, что основной областью клинического применения МРА является исследование экстракраниальных артериальных сосудов, главным образом сонных артерий, МРА может быть весьма полезной и для исследования интракраниального кровообращения в диагностике как артериальной, так и венозной патологии.

Райнер Райнмюллер, профессор, доктор медицины (г. Грац), продолжил тему, осветив современное состояние цифровых методов получения томографического изображения, таких как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Сочетание данных исследовательских методов позволяет одновременно получать информацию о морфологии и функционировании сердца. Это означает, что теперь доктора могут визуализировать как морфологические изменения при атерос-

контрастного усиления и с использованием различных программ визуализации опухолей головного мозга.

Продолжая тематику заболеваний головного мозга, **профессор Т.Н. Трофимова, заведующая кафедрой рентгенологии Медицинской академии последипломного образования (г. Санкт-Петербург)**, указала на то, что за последние несколько лет существенно изменились представления о диссеминированном энцефалите, а граница между ним и рассеянным склерозом стала еще более размытой. Более четкое разграничение этих состояний заключается в совершенствовании существующих методов диагностики и в разработке новых. Ведущим диагностическим методом при демиелинизирующих поражениях сегодня является МРТ. Контрастное усиление позволяет различать острый воспалительный процесс от хронического, что необходимо для правильного и быстрого начала соответствующего лечения.

Профессор В.Е. Синицын, ведущий сотрудник отдела томографии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-про-



Ханс Рингерц,

Председатель Нобелевской ассамблеи по физиологии и медицине

ных диагностических методик расширяются до терапевтических процедур под контролем одного из видов интроскопии (флюороскопия, УЗИ, РКТ, МРТ).

Логическим завершением форума стало выступление **г-на Ханса Рингерца**, содержание которого сводилось к следующему: «МР-томография – метод, достойный Нобелевской премии». По словам г-на Рингерца, эта премия очень важна и имеет большое значение для диагностической радиологии, поскольку она признает вклад одного из наших новых ключевых методов построения изображения. МРТ с контрастным усилением продолжает быстро развиваться, так как зачастую превосходит остальные методы получения изображений, и значительно улучшает диагностику при многих заболеваниях. МРТ заменила ряд инвазивных методов исследования, тем самым сократив степень риска и снизив неприятные ощущения у многих пациентов. 

Препарат для лечения вируса папилломы человека

Японские компании 3M и Takeda Pharmaceutical объявили о том, что заключили соглашение о совместной разработке и коммерциализации препарата для лечения вируса папилломы. Соединение находится в I фазе клинических испытаний, и компании разделят расходы на проведение исследований. Новое соединение – часть семейства иммуномодуляторов, разработанных 3M, которые стимулируют иммунную систему и помогают ей бороться с вирусами и опухолями.

Терапия фебральной нейтропении

Компания Amgen в ходе III фазы клинических испытаний Neulasta, средства для лечения нейтропении с лихорадкой, установила, что препарат уменьшает проявления заболевания более чем на 90%. Снижение количества лейкоцитов и повышение температуры типичны для пациентов при химиотерапии. Согласно исследованиям, опубликованным в The Journal of Clinical Oncology, у госпитализированных пациентов улучшение состояния наблюдалось в 93% случаев. Только у 1% пациентов развилась нейтропения, тогда как у группы, принимавшей плацебо, этот показатель составил 17%.

Обществом больных лимфомами

Общество больных лимфомами основано в сентябре 2003 года при поддержке швейцарской фармацевтической компании «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.». На сегодняшний день оно насчитывает более 7 000 членов – жителей Европы, Азии, Австралии, Северной и Южной Америк. Количество членов общества постоянно растет, что объясняется повышенным интересом к этому заболеванию во всем мире. Общество тесно сотрудничает с такими международными организациями, как Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) и Международное Объединение Против Рака (МОПР).

Новые возможности препарата letrozole

Вполне возможно, что препарат letrozole, используемый в настоящее время для лечения запущенных форм рака молочной железы, найдет новое применение. Независимые исследователи и производитель препарата, фармацевтический гигант, швейцарский концерн Novartis AG, намереваются испытать данный препарат у женщин, прошедших лечение по выявленному на ранней стадии рака молочной железы и пребывающих в постменопаузальном периоде. Считается, что у таких пациенток после менопаузы достаточно часто развиваются рецидивы этого заболевания. На проходившей в Швейцарии ежегодной конференции, посвященной проблемам рака молочной железы, врачи представили данные уже проведенного клинического исследования с препаратом letrozole.

Прорыв в лечении лейкемии

Группа ученых из Онкологического центра и исследовательского института Г. Ли Моффита (США) во главе с профессором А. Листом завершила I/II фазу клинических испытаний экспериментального препарата Revlimid для лечения миелодиспластического синдрома (МДС), являющегося формой прелейкемии. Этот пероральный препарат одновременно ингибирует рост новых кровеносных сосудов, питающих опухоли (антиангиогенез), и стимулирует иммунную систему организма для борьбы с раковыми клетками. Около 90% всех больных МДС страдают анемией, и им требуется постоянное переливание эритроцитарной массы. В ходе исследований 91% пациентов с хромосомной аномалией 5q-синдром перестали зависеть от гипертрансфузии.

Лечение метастатического рака поджелудочной железы

Американская Bioaccelerate Holdings Inc и Australian Cancer Technology объявили о результатах II фазы клинических испытаний совместной разработки RP101 (bromovinyl deoxyuridine – BVDU) в сочетании с Gemcitabine и Cisplatin при лечении метастатического рака поджелудочной железы. RP101 подавляет резистентность клеток при химиотерапии. Компании приобрели лицензию на препарат еще в сентябре 2004 года у немецкой биотехнологической компании ResProtect. Во второй фазе клинических испытаний принимали участие 13 пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы, из которых у 9 заболевание было на IV стадии, а у 4 – на III. Каждый цикл лечения состоял из приема 125 мг препарата ежедневно в течение 5 дней. Затем, через 10 дней, цикл повторялся, в общей сложности до шести раз. У наблюдаемой группы продолжительность жизни увеличилась в 2 раза (15 месяцев) по сравнению со среднестатистическими показателями (7,5 месяца). Десять из 13 пациентов после начала исследований прожили больше года, 6 из них живы до сих пор.

Препарат Веххар заменит химиотерапию

Препарат Веххар компании GlaxoSmithKline может исключить применение химиотерапии при лечении лимфомы. К такому выводу пришли ученые из Центра исследования рака Мичиганского университета (США). При внутривенном введении лечение занимает гораздо меньше времени, чем химиотерапия, – всего одну неделю и вызывает меньше побочных эффектов. Веххар является комбинацией антител, определяющих раковые клетки, и радиоактивного йода. Попадая в кровь, препарат действует как «управляемая ракета», связывая белок на поверхности раковых клеток. Радиация убивает эти клетки с минимальным воздействием на здоровые.

Адъювантная терапия тамоксифеном

Нзначение адъювантной терапии тамоксифеном при ранней диагностике рака молочной железы позволяет повысить частоту выживания пациенток и увеличить длительность ремиссии. Ryden L. и соавторы провели исследование по изучению влияния приема тамоксифена на длительность ремиссии у пациенток в пременопаузе со II стадией рака молочной железы. За период с 1986 по 1991 участницы исследования были рандомизированы на группы приема тамоксифена (276 женщин) или отсутствия лечения (288 женщин) в течение 2 лет. Рецепторный статус опухоли был известен в 96% случаев. Терапия тамоксифеном позволила увеличить длительность ремиссии заболевания у пациенток с рецептор-положительными опухолями. Положительные свойства тамоксифена также были отмечены у женщин с плохим прогнозом, в молодом возрасте и с поражением лимфатических узлов.

Испытание новых противораковых препаратов

Швейцарская The Genetics Company, занимающаяся разработкой новых препаратов и средств диагностики рака и болезни Альцгеймера, объявила, что привлекла 16,2 млн. евро инвестиций. Компания планирует направить средства на финансирование II фазы клинических испытаний своих разработок для лечения рака, которые основаны на ингибировании так называемого Wnt-сигнального пути трансдукции (Wnt signal transduction pathway) – физиологического процесса, который у пациентов с колоректальным раком и раком печени патологически усилен. Разработанные компанией соединения уже доказали свою эффективность в испытаниях на животных. Компания планирует начать клинические испытания новых разработок в 2007 году.

Сотрудничество Schering и Novartis

После получения одобрения регулирующих органов компании будут совместно продвигать на рынки Европы, Северной Америки и Японии новый пероральный ингибитор ангиогенеза РТК/ЗК. Schering становится ведущим партнером в Европе, а Novartis – в Северной Америке, что определяет, какая компания будет нести основные расходы по продвижению препарата в регионе и, соответственно, получать большую долю прибыли. В Японии затраты будут разделены поровну. В странах Латинской Америки, Африки, а также Австралии главная роль будет принадлежать Schering, в Азии (за исключением Японии) – Novartis. Кроме того, Schering уступил Novartis права на применение РТК/ЗК в офтальмологии. По условиям соглашения Schering получит авансовый платеж и проценты.

Pfizer: новый проивоопухолевый препарат

Фармацевтическая компания Pfizer объявила, что антираковый препарат SU11248, разработанный для лечения устойчивых гастроинтестинальных стромальных опухолей (resistant gastrointestinal stromal tumors, GIST) – редкого типа рака, затрагивающего желудок и кишечник – показал высокую эффективность и безопасность в III фазе клинических испытаний. Результаты появились на семь месяцев раньше запланированного срока. Pfizer объясняет это достоверностью полученных результатов и рекомендациями независимых экспертов прекратить испытания. Препарат является пероральным средством и сочетает антиангиогенные и антиопухолевые свойства, одновременно останавливая приток крови к опухоли и атакуя опухолевые клетки. Согласно результатам клинических испытаний, препарат, известный пока только под кодовым названием SU11248, в течение шести месяцев уменьшает размер злокачественных опухолей более чем на 30 процентов. Что немаловажно, он действует даже в тех случаях, когда оказываются неэффективными другие противоопухолевые средства. В III фазе испытаний компания планирует также исследовать свойства препарата как потенциального средства лечения рака почки.

0 новых методах лечения рака предстательной железы

Открытие, способное проложить путь к созданию новых методов диагностики и лечения рака предстательной железы, сделали ученые из Мичиганского университета в США. Согласно отчету, опубликованному в последнем номере журнала "Сайенс", им удалось выявить генетическое нарушение, которое, очевидно, играет роль в возникновении и развитии болезни. Речь идет о так называемой транслокации - структурном изменении хромосом в результате перемещения генетического материала. Ранее науке было известно, что такой же механизм играет роль при развитии лейкемии, лимфомы и сарком мягких тканей. Теперь выясняется, что он задействован и при возникновении как минимум одного вида так называемых солидных /т.е. плотных/ опухолей. Руководитель проекта в Мичиганском университете д-р Аруп Чиннайн предполагает, что "эквивалентные перемещения существуют и для раковых опухолей в толстой кишке, грудной железе" и других.

Последние разработки Novartis

Внастоящий момент в стадии клинических испытаний находятся 75 разработок компании, в т.ч. 52 – на II и III фазах или в процессе регистрации. Получено 43 новых перспективных соединения, еще 64 препарата находятся в стадии преклинических испытаний. Ключевыми областями, в которых компания проводит свои исследования, являются онкология и сердечно-сосудистые заболевания. Приоритетные исследовательские проекты в онкологии и гематологии: AMN107, проходящий клинические испытания препарат для перорального применения, предназначен для пациентов с хронической миелоидной лейкемией, невосприимчивых к препарату Gleevec/Glivec, лечение которых раньше было невозможно.

Регистрация нового препарата

28 октября 2005 года в России был зарегистрирован новый антиэстроген – ФАЗЛОДЕКС® (фулвестрант) – препарат, показанный для гормональной терапии распространенного рака молочной железы в постменопаузе.

28 октября 2005 года на российском фармакологическом рынке появился новый препарат Фазлодекс (фулвестрант), фирма-производитель АстраЗенека. Препарат показан для лечения больных метастатическим гормоночувствительным раком молочной железы (РМЖ). РМЖ по-прежнему занимает первое место в структуре онкологических заболеваний у женщин и не имеет тенденций к снижению. У 75% больных заболевание диагностируется в постменопаузальном возрасте и в 70% случаев является гормонозависимым. В последние 30 лет в гормональной терапии распространенного РМЖ применяется тамоксифен, однако, являясь частичным агонистом эстрогенов, препарат вызывает пролиферацию тканей эндометрия, способствует развитию резистентности опухоли и как следствие, прогрессированию заболевания.

Фазлодекс (фулвестрант) представляет собой новый антагонист рецептора эстрогенов, лишенный эффекта частичного агониста. Уникальный механизм действия препарата позволяет снизить уровень рецепторов эстрогена и прогестерона в опухоли молочной железы, не оказывая при этом побочного действия на ткани эндометрия.

Клинический опыт использования Фазлодекса позволяет применять его у больных распространенным РМЖ в качестве терапии второй и третьей линии, при рецидивировании и прогрессировании на фоне предыдущей терапии антиэстрогенами. Отличительной особенностью Фазлодекса является удобство в практическом применении – 1 инъекция 1 раз в месяц, что позволяет больным не думать о ежедневном приеме таблетированных лекарственных средств.

Фазлодекс (фулвестрант) прекрасно сочетается с современными цитотоксическими и таргетными препаратами для лечения больных распространенным РМЖ.

АстраЗенека
ОНКОЛОГИЯ



Прогресс науки – в клиническую практику



119992 Москва, Россия, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, кор. 2-5
тел.: (095) 799 56 99, факс: (095) 799 56 98

Отделению гинекологии НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 45 лет

Исполнилось 45 лет со времени создания отделения гинекологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Его основателем и первым руководителем была Людмила Алексеевна Новикова — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент АМН СССР.

Разработка новых методов диагностики и лечения больных злокачественными опухолями женских половых органов являлась основным направлением научной деятельности отделения. Наиболее существенные научные результаты были получены в разработке и обосновании новейших методик комбинированного лечения больных раком шейки матки, комплексного лечения больных раком тела матки, химиотерапии при злокачественных опухолях яичников.

Впервые в нашей стране в отделении было успешно применено лекарственное лечение больных хориокарциномой с широким использованием отечественных химиопрепаратов.

Л.А. Новиковой были опубликованы более 100 научных работ по вопросам онкогинекологии. Л.А. Новикова являлась создателем одной из ведущих школ отечественной онкогинекологии. Она руководила отделением до 1977 года.

С 1978 по 2003 г.г. руководителем хирургического отделения онкогинекологии НИИ клинической онкологии РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН являлся профессор В.П. Козаченко. Вся последующая 25-летняя педагогическая, научная и организационно-методическая деятельность В.П. Козаченко посвящена онкологической гинекологии. Благодаря В.П. Козаченко хирургическое отделение онкогинекологии РОНЦ занимает ведущие позиции по многим вопросам современной клинической онкологической гинекологии. Под его руководством одной из первых в НИИ клинической онкологии была разработана целевая программа научных исследований по проблеме «Рак шейки матки», качественно новый уровень получили научные исследования, по изучению различных аспектов злокачественных новообразований яичников, эндометрия, сарком матки, разработаны и внедрены новые методы диагностики; лечения и мониторинга больных трофобластическими опухолями.

В последние годы выполнены работы по уточнению роли лучевой терапии в комбинированном лечении больных раком шейки матки. В результате исследования установлено, что проведение лучевой терапии предпочтительно использовать на первом этапе при раке шейки матки 1В2 стадии и при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах при раке шейки матки 1В1 стадии с определением достоверных факторов прогноза (А.И. Лебедев).

Важным этапом в современном лечении больных плоскоклеточным раком шейки матки является внедрение химиотерапии. С этой

целью изучены результаты химиолучевого лечения в качестве одного из компонентов комплексного лечения больных раком шейки матки при местнораспространенном процессе.

Традиционным в отделении является изучение проблемы рака тела матки. Так, работы В.В. Баринаева посвящены повышению качества диагностики, выявлению клинико-морфологических особенностей опухолей и улучшению результатов лечения больных раком тела матки на основании многофакторного анализа. Автором изучены уровни рецепторов стероидных гормонов в клетках опухоли эндометрия в зависимости от клинико-морфологических особенностей и их влияние на отдаленные результаты лечения. В отделении проводятся также исследования, посвященные вопросам возникновения рецидивов и метастазов рака тела матки после проведенного лечения (Л.И. Бокина), В.М. Нечушкиной изучено клиническое и прогностическое значение параметров ДНК-проточной цитофлуорометрии.

Научные интересы отделения включают вопросы диагностики и лечения больных неэпителиальными и смешанными злокачественными опухолями женских половых органов. Н.И. Лазарева изучила особенности клинического течения сарком наружных и внутренних половых органов различных гистологических типов. Благодаря исследованиям в нашей стране с успехом была применена химиотерапия при лечении больных трофобластическими опухолями. По этой теме были выполнены кандидатские диссертации Т.М. Григоровой, Б.О. Толочковым, Т.А. Стас, Т.В. Лесаковой, Л.Л. Заплавновой, А.В. Калининым, К.К. Шалекиным, докторские диссертации В.Ф. Савиновой и Л.А. Мещеряковой.

Большую роль, особенно с учетом запросов практического здравоохранения, играют исследования новообразований яичников.

В отделении разработаны научно обоснованные подходы к диагностике и индивидуальному выбору тактики лечения больных злокачественными опухолями яичников. Даны рекомендации по комбинированному и комплексному лечению в целях увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных с первичным, прогрессирующим и рецидивным раком яичников и злокачественными неэпителиальными опухолями. Разработаны принципы и методики лечения больных диссеминированным раком яичников, которые могут широко применяться в практике онкологических учреждений, установлена генетическая связь рака яичников с доброкачественными опухолями яичников, миомой матки, раком молочной железы, толстой кишки и хроническим воспалением придатков матки в семьях у



профессор, д.м.н. В.П. Козаченко

больных раком яичников.

В отделении совместно с лабораторией клинической биохимии проведены исследования по выявлению нарушений в гормональной, иммунной и протеолитической системах организма при злокачественных гинекологических новообразованиях. (С.О. Никогосян).

По проблеме новообразований яичников защищены докторские диссертации Н.В. Мерабишвили, К.И. Жордания, С.О. Никогосян, А.Г. Блюменберг, кандидатские диссертации А.М. Муртазавым, Л.И. Короленьковой, Н.В. Порхановой, Д.А. Шарыповой, И.Ю. Давыдовой, Н.С. Кержковской, Ю.Г. Паяиди, О.В. Губиной, А.И. Беришвили.

Разработано комплексное лечение больных раком женских наружных половых органов. При этом с успехом применено лекарственное противоопухолевое лечение (Е.В. Коржевская).

Вне интересов отделения не могли остаться вопросы инфекционных и тромботических осложнений у онкогинекологических больных.

Одним из важных направлений деятельности отделения является внедрение результатов собственных научных исследований в практику здравоохранения.

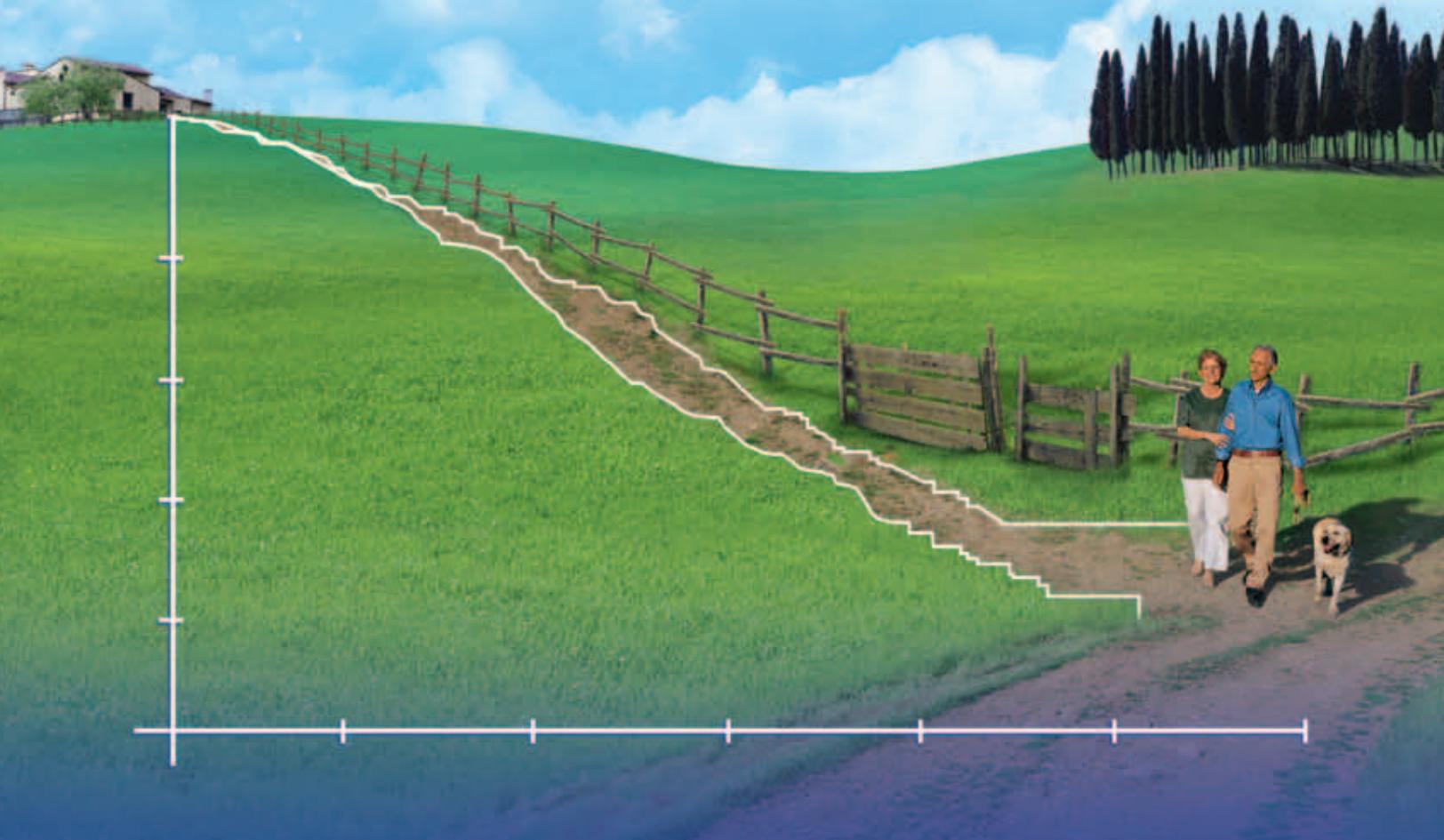
Продолжаются традиции, заложенные Л.А. Новиковой, по оказанию консультативной и специализированной лечебной помощи многим медицинским учреждениям нашей страны и СНГ, а также по международному сотрудничеству с ведущими онкологическими учреждениями мира (США, Германия, Франция, Италия, Польша, Болгария, Монголия и др.).

С 2003г отделение гинекологии возглавляет профессор Виктор Васильевич Кузнецов.

Аспирантами и соискателями отделения защищены 19 докторских и 59 кандидатских диссертаций. Все сотрудники имеют ученые степени. В нем работают 10 докторов наук, из них 4 профессора, и 13 кандидатов наук.

В свой юбилей отделение является ведущим в решении самых важных и первостепенных вопросов онкогинекологии в нашей стране и определяет главные перспективные направления в развитии этой дисциплины на ближайшие несколько лет. 

Каждое мгновение жизни бесценно...



 **ТАКСОТЕР®**
ДОЦЕТАКСЕЛ

От исследований к практике



ТРАДИЦИИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ НАПРАВЛЕНИЙ

КИТРИЛ[®]
гранисетрон

Бондронат[®]
ибандроновая кислота

Шприц-тюбик или шприц-ручка
роферон-α
Интерферон альфа-2a

Нейпоген[®]
филграстим Г-КСФ

Рекормон[®]
Экстракт крови
Energy to make a difference

Кселода[®]
капецитабин

 **МАВТЕРА**[®]
РИТУКСИМАБ
ВОЗРОЖДАЯ К ЖИЗНИ

 **АВАСТИН**
(бевацизумаб)

 **Герцептин**[®]
трастузумаб