

ЭФФЕКТИВНАЯ

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

14  
2014*онкология, гематология  
и радиология №1***Актуальное интервью**

Профессор И.Л. ДАВЫДКИН  
о Самарской гематологической школе

**Лекции для врачей**

Современная химиотерапия интенсивно  
предлеченного метастатического рака  
молочной железы

Применение иммуностропных лекарственных  
средств в онкологии

Классификация, диагностика, факторы  
прогноза гастроинтестинальных  
стромальных опухолей

**Клиническая практика**

Рекомендации по поддерживающей терапии  
немелкоклеточного рака легкого

11-13

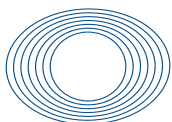
ноября 2014

Москва,

Конгресс-Центр ЦМТ

# РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

- ▶ Прием заявок на лекции/доклады - до 15 мая 2014
- ▶ Прием тезисов устных, постерных докладов - до 1 сентября 2014
- ▶ Прием заявок на Всероссийский конкурс молодых ученых - до 1 сентября 2014
- ▶ Бесплатная регистрация - до 15 сентября 2014



ФГБУ РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



RUSSCO  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО  
ОНКОЛОГОВ-ХИМИТЕРАПЕВТОВ



АССОЦИАЦИЯ  
ОНКОЛОГОВ РОССИИ

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

# Эффективная фармакотерапия. 14/2014. Онкология, гематология и радиология. № 1

ISSN 2307-3586

## Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

## Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

## Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

## Редакционный совет направления

«Онкология, гематология и радиология»:

А.М. ГАРИН (раздел «Онкология»),

И.Л. ДАВЫДКИН (раздел «Гематология»),

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА,

Н.С. БЕСОВА, М.Б. БЫЧКОВ, С.Л. ГУТОРОВ,

А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ,

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Онкология, гематология и радиология»

М. ЕРЕМИНА (medin@webmed.ru)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 10 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения редакции  
журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте [www.eftj.ru](http://www.eftj.ru)

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен  
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

# Содержание

## Люди. События. Даты

### Актуальное интервью

Профессор И.Л. ДАВЫДКИН:

«Вся история становления Самарской гематологической школы неразрывно  
связана с судьбой нашего университета и региона в целом»

4

## Лекции для врачей

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, В.В. СЕМИГЛАЗОВ, К.С. НИКОЛАЕВ,

Г.А. ДАШЯН, Р.М. ПАЛТУЕВ, Р.В. ДОНСКИХ

Новые возможности лечения HER2-позитивного рака молочной железы

8

А.Г. КОРНИЛОВА, Л.М. КОГОНИЯ, В.С. МАЗУРИН,

С.В. МОРДАНОВ, О.С. ОКСЕНЮК

Гастроинтестинальные стромальные опухоли: современная классификация,  
дифференциальная диагностика и факторы прогноза

20

Е.В. АРТАМОНОВА

Модификаторы биологических реакций (иммуномодуляторы,  
интерфероны, интерлейкины) в терапии злокачественных опухолей

24

## Клиническая практика

Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Д.А. БОГОМОЛОВ,

И.Д. КЛИМОВА, С.С. СИДОРОВА, Е.А. ЛИХОВА

Применение бевацизумаба и пеметрекседа в первой линии терапии  
и в поддерживающей терапии немелкоклеточного рака легкого:

обсуждение клинических случаев

38

## Обзор

Е.В. АРТАМОНОВА

Новые возможности терапии химиорезистентного рака молочной железы

44

Effective Pharmacotherapy. 2014.  
Issue 14. Oncology, hematology,  
radiology. Issue 1

ISSN 2307-3586

**Editor-in-chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

**Executive editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

A.M. GARIN (Section "Oncology"),

I.L. DAVYDKIN (Section "Hematology"),

B.Ya. ALEXEYEV,

Ye.V. ARTAMONOVA,

N.S. BESOVA,

M.B. BYCHKOV,

S.L. GUTOROV,

A.A. MESHCHERYAKOV,

I.G. RUSAKOV,

V.F. SEMIGLAZOV,

A.G. TURKINA

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

**General manager**

A. SINICHKIN

**Advertising manager**

M. YERYOMINA,

medin@webmed.ru

# Content

## People. Events. Date

### *Actual interview*

Professor I.L. DAVYDKIN:

'Entire history of how Samara hematological school has been established is inextricably connected to the fate of our university and the whole region'

4

## Clinical lectures

V.F. SEMIGLAZOV, V.V. SEMIGLAZOV, K.S. NIKOLAYEV,

G.A. DASHYAN, R.M. PALTUYEV, R.V. DONSKIKH

Novel opportunities for treatment of HER2-positive breast cancer

8

A.G. KORNILOVA, L.M. KOGONIYA, V.S. MAZURIN,

S.V. MORDANOV, O.S. OKSENYUK

Gastrointestinal stromal tumors: contemporary classification, differential diagnosis and prognostic factors

20

Ye.V. ARTAMONOVA

Biological reaction modifiers (immunomodulators, interferons, interleukins) in therapy of malignant tumors

24

## Clinical practice

D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO, D.A. BOGOMOLOV,

I.D. KLIMOVA, S.S. SIDOROVA, Ye.A. LIKHOVA

Administration of bevacizumab and pemetrexed as a first line therapy and maintenance therapy of patients with non-small cell lung carcinoma: clinical case discussion

38

## Review

Ye.V. ARTAMONOVA

New opportunities for therapy of chemoresistant breast cancer

44

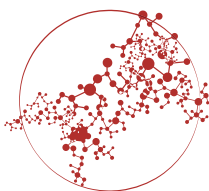


# КЛЮЧЕВОЕ СОБЫТИЕ В РОССИЙСКОЙ МЕДИЦИНЕ!

## II Балтийский международный онкологический форум "Скрининг и профилактика рака - 2014"

РЕГИСТРАЦИЯ НА [WWW.BIOF2014.RU](http://WWW.BIOF2014.RU)

**В  
I  
O  
F  
2  
0  
1  
4**



ФОРУМ ДЛЯ ШИРОКОГО  
КРУГА СПЕЦИАЛИСТОВ.  
УЧАСТНИКИ ИЗ 14 СТРАН  
И 50 РЕГИОНОВ РФ.

IARC, RAMN,  
НИИ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА,  
ФОНД ПРОФИЛАКТИКИ РАКА,  
FINNISH CANCER REGISTRY,  
UNIVERSITY OF TAMPERE, ERASMUS MC,  
NHS UK, UBC CANADA, UNIVERSITY OF WROCLAW,  
KAROLINSKA INSTITUTE

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ  
АДМИНИСТРАЦИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

**29-30 МАЯ**  
**ОТЕЛЬ КОРТЪЯРД МАРИОТТ**  
КАНАЛА ГРИБОЕДОВА НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 166



ФГБУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России



АССОЦИАЦИЯ  
ОНКОЛОГОВ  
СЕВЕРО-ЗАПАДА



ФОНД  
ПРОФИЛАКТИКИ  
РАКА







# Профессор И.Л. ДАВЫДКИН: «Вся история становления Самарской гематологической школы неразрывно связана с судьбой нашего университета и региона в целом»



*Кафедра госпитальной терапии – одно из старейших подразделений Самарского государственного медицинского университета – в этом году вместе с alma mater отмечает 95 лет со дня основания. Формирование научно-педагогической школы терапевтов и гематологов связано с именами профессоров А.И. и В.А. Германовых – заложенные ими во второй половине XX века традиции преумножаются и развиваются по сей день. О состоянии гематологической службы Самарской области, о традициях Самарской гематологической школы и новых достижениях – в беседе с заведующим кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии СамГМУ, главным внештатным гематологом Министерства здравоохранения Самарской области, директором НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ, членом координационного совета по донорству при Общественной Палате РФ, д.м.н., профессором Игорем Леонидовичем ДАВЫДКИНЫМ.*

**– Какие из гематологических заболеваний наиболее распространены? Существуют ли в Самарской области какие-либо особенности, связанные с гематологической заболеваемостью и ее структурой?**

– Во всех странах мира при анализе статистических данных в гематологии большое внимание уделяется таким показателям, как

распространенность в общей популяции и доля среди подобных заболеваний, а также заболеваемость данной патологией, рассчитанная на 100 000 населения. На сегодняшний день в Российской Федерации среди болезней крови и органов кроветворения до 90% занимают различные виды анемии, 7–8% – острые, хронические лейкозы и лимфомы, при-

близительно 2–3% – нарушения свертываемости крови. В России ежегодно выявляются около 30 тысяч пациентов с онкогематологическими заболеваниями – наиболее сложными в плане лечения и выживаемости.

При анализе структуры заболеваемости у гематологических больных Самарской области можно отметить, что наибольший удель-



## Актуальное интервью

ный вес также приходится на анемию – 90–93%. Это соответствует мировой статистике, согласно которой распространенность анемии широко варьирует в зависимости от пола, возраста, а также социально-бытовых условий и этнической принадлежности. В среднем анемия выявляется более чем у 7% населения. В Самарской области отмечается более высокий уровень заболеваний (более 3%), сопровождающихся патологией гемостаза, чем в среднем по стране. На мой взгляд, это связано с наличием у нас одного из немногих федеральных центров в Российской Федерации – Клиники Самарского государственного медицинского университета, занимающейся лечением больных с патологией гемостаза.

**– Происходят ли какие-либо изменения в структуре гематологической заболеваемости?**

– Следует отметить тенденцию к росту заболеваемости и числа больных приблизительно на 10% – преимущественно за счет ходжкинских и неходжкинских лимфом, множественной миеломы. Это можно объяснить, с одной стороны, увеличением продолжительности жизни больных вследствие использования единых протоколов лечения с применением высокоэффективных препаратов, с другой – улучшением выявляемости заболевания на ранних стадиях. Последнее стало возможным в результате эффективной работы гематологической службы Российской Федерации, возглавляемой директором ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава РФ, академиком РАМН В.Г. Савченко, и главных областных специалистов по профилю гематологии на местах, а также широкого внедрения современных методов диагностики, повышения качества знаний по гематологии, особенно у врачей первичного звена здравоохранения.

**– Говоря о гематологии, часто имеют в виду онкогематологию. Насколько это корректно? Какие гематологические заболевания, помимо онкологических, чаще прочих становятся поводом для обращения за специализированной помощью?**

– Онкогематологические пациенты считаются самыми тяжелыми. Однако если раньше, до 1972 г., такой диагноз ассоциировался с плохим прогнозом, то за последние десятилетия ситуация коренным образом изменилась. Выживаемость таких больных возросла во много раз. Взять

**– Какие тенденции наблюдаются в системе оказания помощи пациентам, страдающим гематологическими заболеваниями? Как отражается на данной категории больных идущий в стране процесс модернизации здравоохранения?**

– Основным направлением в системе оказания помощи в сфере охраны здоровья и увеличения эффективности предоставления медицинской помощи пациентам с гематологическими заболеваниями является внедрение современных клинических протоколов и стандартов лече-

Основными направлениями развития гематологии региона сегодня являются гемостазиология и онкогематология. Особое место среди данных направлений занимают орфанные заболевания, диагностика и лечение которых в последние годы активно развиваются.

хотя бы острый лимфобластный лейкоз взрослых: благодаря применению современных протоколов десятилетняя безрецидивная выживаемость повысилась с 5% до 40%. Для достижения таких результатов, а в будущем еще лучших, необходимо соблюдение единых федеральных стандартов, предполагающих введение цитостатических препаратов в адекватной дозе, определяющих кратность и длительность их введения, параметры сопроводительной терапии. Это требует выделения таких больных в отдельную группу. Помимо онкогематологических заболеваний в последнее время все чаще поводом для обращений за специализированной помощью становятся случаи с нарушениями свертываемости крови. В частности, это касается тромбофилических состояний и наследственных коагулопатий.

ния мирового уровня. Следует также выделить повышение доступности для пациентов современных (более эффективных) дорогостоящих препаратов, способствующих улучшению качества и продолжительности жизни больных. Сегодня благодаря программам реформирования здравоохранения уже многое стало доступным. Методы иммунофенотипирования, классической цитогенетики и молекулярной генетики стали стандартом обследования гематологического больного. Возникновение принципиально новых видов лечения, препаратов, прицельно «исправляющих» генетические и биохимические дефекты опухолевой клетки, привело к революционным изменениям в лечении ранее смертельных заболеваний. Этому, безусловно, способствовала реализация национальных проектов «Здоровье» и «Мо-

гематология



## Актуальное интервью

# ГЕМАТОЛОГИЯ

дернизация здравоохранения» в Российской Федерации.

– **Первое в стране региональное гематологическое отделение было открыто в Куйбышеве в 1957 г., а спустя 50 лет в Самаре появился НИИ гематологии, филиал ГНЦ РАМН. Можно ли говорить о преемственности между этим отделением и новым НИИ? Что изменилось в оказании помощи гематологическим больным региона с появлением НИИ гематологии?**

– Наш НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии является самостоятельным подразделением нашего университета, имеющим научно-практический договор с ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава РФ. Безусловно, создание института стало важным событием, повлиявшим на дальнейшее развитие гематологической службы как Самарской области, так и всего Приволжского федерального округа. Главным связующим звеном за прошедшие 50 лет, конечно же, является создание Самарской научно-педагогической школы заслуженными деятелями науки РФ, профессорами Анатолием Иннокентьевичем Германовым и Владимиром Анатольевичем Германовым и ее дальнейшее развитие их учениками. Если профессор А.И. Германов и его ученики углубленно занимались вопросами клинической гематологии и гемостазиологии, то основными направлениями сегодня, кроме вышеназванных, в рамках НИИ стали проблемы онкогематологии и дисфункции эндотелия при различных заболеваниях внутренних органов.

– **СамГМУ в 2014 г. отмечает 95-летие, это один из старейших медицинских вузов России. Какую роль наличие собственных терапевтических традиций в регионе сыграло в становлении Самарской гематологической школы?**

– Коллектив преподавателей, врачей, сотрудников кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии и НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ делает все возможное, чтобы наш вуз представлял собой солидный учебный, научный и клинический центр России. Наши учебные и лечебные подразделения занимают особое место в деятельности Самарской высшей медицинской школы. Здесь завершается додипломная подготовка студентов к практической работе в области внутренних болезней, ведь такие знания необходимы не только терапевтам, но и врачам любой клинической специальности. Здесь проходят первичную специализацию и повышение квалификации врачи-гематологи не только из Самарской области, но и из других регионов России. Возникновение, развитие и вся история становления Самарской гематологической школы неразрывно связаны с судьбой нашего университета и региона в целом.

– **Каковы основные направления развития гематологии региона?**

– Основными направлениями гематологии региона сегодня являются гемостазиология и онкогематология. Особое место среди данных направлений занимают орфанные заболевания, диагностика и лечение которых в последние годы активно развивается. Об активности научно-исследовательской работы Самарской научно-педагогической школы имени профессоров Германовых свидетельствует, например, такой факт: за прошедшие 50 лет подготовлено 132 кандидата и доктора наук. Сегодня гематологи Самарской области активно сотрудничают с врачами всех специальностей, особенное место среди которых занимают врачи первичного звена практического здравоохранения, поскольку именно они играют большую роль в первичной диаг-

ностике заболеваний, в том числе и гематологических.

– **Какие задачи Вы, как главный гематолог региона, ставите перед собой и своими коллегами на ближайший год, три, пять лет?**

– Сегодня ставить перед собой задачи на отдаленные сроки – весьма неблагоприятное занятие, так как гематология развивается стремительно, порою совершая революцию в диагностике и лечении больных. Как главный специалист по профилю гематологии Министерства здравоохранения Самарской области, первоочередными задачами в 2014 г. считаю следующие:

- усовершенствование лабораторной диагностики гематологических заболеваний, внедрение новых инновационных методов в соответствии с федеральными и территориальными стандартами;
- укрепление кадровой службы: повышение укомплектованности средним и младшим медицинским персоналом, повышение уровня подготовки медицинских кадров;
- введение в лечебно-профилактические учреждения, имеющие гематологическое отделение, стационарзамещающих видов лечения гематологических пациентов;
- проведение в Самарской области с применением современных инновационных технологий не только региональных и межрегиональных, но и международных конференций с участием зарубежных специалистов;
- ведение активной пропаганды здорового образа жизни в средствах массовой информации, включая телевидение, органы печати, интернет-издания и сайты, во время проведения занятий в рамках «школ больных», с целью профилактики гематологических заболеваний, а также повышения качества и продолжительности жизни наших пациентов. ☺



# Х конгресс «Мужское здоровье»

с международным участием,  
II конференция «Мужское здоровье» стран СНГ,  
г. Минск, 21-24 мая 2014 г.

Для проведения X конгресса «Мужское здоровье» и второй конференции «Мужское здоровье» стран СНГ был избран г. Минск, столица Республики Беларусь, как город, славный не только историческими и культурными памятниками, но и знаменитой медицинской урологической школой.

Данный медицинский форум будет проводиться под патронажем правительств Российской Федерации и Республики Беларусь.

## Научная тематика конгресса:

1. Инновационные разработки и фундаментальные научные исследования в области андрологии.
2. Актуальные вопросы мужской репродуктивной системы.
3. Сексуальные расстройства у мужчин.
4. Онкологические заболевания у мужчин.
5. Заболевания предстательной железы.
6. Урогенитальные реконструктивно-пластические операции.
7. Андрологическая эндокринология.
8. Влияние заболеваний различных органов и систем на качество жизни мужчин: междисциплинарный подход.
9. Профилактические и реабилитационные аспекты мужского здоровья.
10. Педиатрическая андрология.

Во время работы конференции планируется проведение выставки и сателлитных симпозиумов фирм-спонсоров.

В дни проведения конгресса Минск будет принимать финальный этап чемпионата мира по хоккею с шайбой. Хоккей является символом мужественности, отваги, самоотверженности, железного здоровья и других качеств настоящего мужчины, поэтому девизом X конгресса должен стать лозунг: «В хоккей играют настоящие мужчины!».

Взнос участника конгресса составляет **4000** рублей.

Предусматривается  
проведение  
торжественного  
гала-банкета

Срок подачи тезисов: до 1 апреля 2014 года по e-mail: [roo.rusmh@gmail.com](mailto:roo.rusmh@gmail.com), [marina.lal@mail.ru](mailto:marina.lal@mail.ru)  
Подробности на сайте: [www.rusmh.org](http://www.rusmh.org)



<sup>1</sup> НИИ онкологии  
им. Н.Н. Петрова,  
Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. акад. И.П. Павлова

<sup>3</sup> Дорожная  
клиническая больница  
им. Н.А. Семашко  
ОАО «Российские  
железные дороги»,  
Санкт-Петербург

# Новые возможности лечения HER2-позитивного рака молочной железы

В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>2</sup>, К.С. Николаев<sup>1</sup>,  
Г.А. Дашян<sup>1</sup>, Р.М. Палтуев<sup>3</sup>, Р.В. Донских<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Владимир Федорович Семиглазов, vsemiglazov@mail.ru

*Несмотря на эффективность трастузумаба в адъювантной терапии HER2-позитивного рака молочной железы (РМЖ), существует группа пациентов, у которых развивается рецидив заболевания, а при наличии отдаленных метастазов резистентность развивается неизбежно. В обзорной статье представлены клинические данные о HER2-таргетных препаратах, находящихся в стадии изучения, а также рассмотрены биологические обоснования для разработки агентов, направленных на преодоление анти-HER2-резистентности. В настоящее время в стадии клинического исследования находится множество HER2-таргетных агентов, например, моноклональные антитела, малые молекулы и конъюгаты «антитело – лекарственное средство». В клиническую практику уже внедрена концепция двойной анти-HER2-блокады, при этом пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом одобрен в качестве терапии первой линии метастатического РМЖ. Клинические испытания проходят активный агент T-DM1, анти-HER2-конъюгат «антитело – лекарственное средство». В качестве терапевтических мишеней рассматриваются некоторые молекулярные механизмы резистентности к блокаторам HER2; проводится разработка экспериментальных соединений.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, HER2-позитивный рак молочной железы, таргетная терапия, трастузумаб, лапатиниб, пертузумаб, T-DM1, нератиниб, афатиниб, эверолимус

## Введение

HER2-позитивный рак молочной железы (РМЖ) представляет собой молекулярный подтип РМЖ, характеризующийся агрессивным биологическим течением. Рево-

люцию в лечении данного заболевания произвел трастузумаб. Лапатиниб, показавший эффективность при метастатическом РМЖ (мРМЖ), одобрен для лечения пациентов, получавших предвари-

тельную терапию трастузумабом [1]. Тем не менее резистентность к анти-HER2-агентам является основной клинической проблемой, касающейся как ранних, так и поздних стадий заболевания, что определяет актуальность разработки новых вариантов лечения. Имеющееся в настоящее время многообразие анти-HER2-таргетных агентов клинически представлено следующими группами препаратов: моноклональные антитела, малые молекулы, конъюгаты «антитело – лекарственное средство». Комбинация HER2-таргетных агентов в режимах двойной блокады HER2 (human epidermal growth factor receptor 2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа) уже применяется в клинической практике при мРМЖ, подтверждая доклиническую эффективность широкого спектра HER2-блокаторов. Были получены обнадеживающие результаты при применении данной группы препаратов в неоадъювантном лечении. Кроме того, в рамках крупных рандомизированных исследований продолжается поиск доказательств эффективности двойной анти-HER2-блокады в адъювантном режиме. Использование конъюгатов «антитело – лекарственное средство» представляет собой еще одно перспективное направление улучшения результатов лечения HER2-позитивного РМЖ, о чем



свидетельствуют положительные результаты клинических испытаний трастузумаба эмтансина (Т-DM1). Более того, понимание молекулярных механизмов промежуточной резистентности к HER2-блокирующим агентам открывает новые терапевтические возможности изучения нескольких таргетных агентов в ряде клинических исследований. В этой статье представлены клинические данные о HER2-таргетных препаратах, находящихся в стадии изучения, а также дан обзор биологических обоснований для разработки агентов, направленных на преодоление анти-HER2-резистентности.

### Стратегии таргетной терапии HER2-позитивного РМЖ

Рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа (EGFR2; HER2/new, ErbB2), трансмембранный рецептор 2-го типа, представляет собой хорошо изученный онкоген, опосредующий множество онкогенных эффектов через взаимосвязанную активацию PI3K/Akt/mTOR- и Ras/Raf/MEK/ERK-сигнальных путей [2]. Амплификация гена и/или гиперэкспрессия белка обнаруживаются примерно у 20% больных РМЖ и отвечают за агрессивный биологический фенотип заболевания и худшие клинические исходы [3].

Внедрение трастузумаба, гуманизованного моноклонального антитела, направленного на IV домен HER2, представляет собой первую значительную веху в развитии анти-HER2-таргетных агентов. Трастузумаб является основным блокирующим HER2 агентом при всех стадиях HER2-позитивного РМЖ, изменяющим при этом естественное течение заболевания [4]. Лапатиниб – еще один важный анти-HER2-блокатор – представляет собой двойной EGFR/HER2-обратимый ингибитор тирозинкиназы, в настоящее время рекомендованный в сочетании с капецитабином или летрозолом для лечения пациентов с HER2-позитивным мРМЖ [4].

Несмотря на противоопухолевую активность этих двух агентов, у оп-

Таблица 1. Механизмы действия анти-HER2-блокирующих агентов

Класс препаратов	Агент	Механизм действия
Моноклональные антитела	Трастузумаб, пертузумаб	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ингибирование лиганднезависимой HER2/3-димеризации</li> <li>■ Ингибирование HER2-опосредованных внутриклеточных сигналов</li> <li>■ Индукция антителозависимой клеточной цитотоксичности</li> </ul>
Конъюгаты «антитело – лекарственное средство»	Т-DM1	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Активация трастузумаба</li> <li>■ Селективная доставка антимицротрубочкового агента DM1</li> </ul>
Малые молекулы	Лапатиниб	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Обратимое ингибирование киназной активности HER2</li> <li>■ Обратимое ингибирование киназной активности p95HER2</li> </ul>
	Афатиниб, нератиниб	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Необратимое ингибирование киназной активности EGFR/HER2/HER4</li> <li>■ Ингибирование киназной активности мутированного HER2</li> </ul>

Таблица 2. Статус клинических исследований таргетных агентов при HER2-позитивном РМЖ различной степени распространенности

Агент	Адьювантная терапия	Неоадьювантная терапия	Первая линия терапии мРМЖ	Вторая и последующие линии терапии мРМЖ
Трастузумаб + лапатиниб	Фаза III (продолжается)	Фаза III (завершена)	Фаза I (продолжается)	Показание одобрено в декабре 2012 г.
Пертузумаб	Фаза III (продолжается)	Фаза III (завершена)	Утвержден	Фаза II (продолжается)
Т-DM1	Фаза III (продолжается)	Фаза II (продолжается)	Фаза III (продолжается)	Утверждение рассматривается
Афатиниб	–	Фаза II (продолжается)	–	Фаза III (продолжается)
Нератиниб	–	Фаза II (продолжается)	Фаза II (продолжается)	Фаза II (продолжается)
Эверолимус	–	–	Фаза III (продолжается)	Фаза III (продолжается)

ределенной подгруппы пациентов с ранними стадиями HER2-позитивного РМЖ отмечают рецидивы, при метастатическом заболевании первичная или вторичная резистентность развивается неизбежно. Именно поэтому ведется разработка методов лечения с использованием множества новых анти-HER2-таргетных агентов с различными механизмами действия (табл. 1), некоторые из них сегодня

проходят стадию клинического изучения (табл. 2). Одним из перспективных подходов представляется двойная анти-HER2-блокада. Комбинированное использование различных анти-HER2-таргетных агентов демонстрирует повышенную противоопухолевую активность, основанную на комбинентарности их механизмов действия, что приводит к более полной блокаде HER2. Эта стратегия уже





внедрена в клиническую практику при мРМЖ и продемонстрировала более высокую частоту полных патоморфологических регрессов (complete pathomorphological response – pCR) при проведении неоадьювантного лечения. Второй подход заключается в разработке анти-HER2-конъюгатов «анти-тело – лекарственное средство», примером которого служит внедрение препарата T-DM1. Третий подход, изучавшийся в клинической практике раньше других, предполагает уточнение молекулярных механизмов резистентности к анти-HER2-блокирующим агентам. Эта стратегия комбинирует HER2-блокирующие агенты со сложным блокирующим молекулярным медиатором анти-HER2-резистентности для «(ре)сенсбилизации» HER2-позитивных клеток РМЖ с целью блокирования HER2.

### Трастузумаб и лапатиниб

Трастузумаб и лапатиниб обладают комплементарным механизмом HER2-блокады (см. табл. 1), и в доклинических исследованиях было выявлено синергическое взаимодействие между этими двумя агентами – показана повышенная антителозависимая клеточная цитотоксичность и усиленная индукция апоптоза на моделях опухолей ксенотрансплантатов [5, 6]. Комбинированное применение трастузумаба и лапатиниба при мРМЖ было оценено в III фазе исследования EGF104900, в котором пациентов, получавших трастузумаб, рандомизировали на получение только лапатиниба или лапатиниба в сочетании с трастузумабом. Результаты двойного HER2-блокирования привели к достоверному увеличению медианы беспрогрессивной выживаемости (progression-free survival – PFS; 11,1 недели и 8,1 недели соответственно,  $p=0,011$ ) и общей выживаемости (overall survival – OS; 14 месяцев и 9,5 месяца соответственно,  $p=0,026$ ), несмотря на значительный перекрест (52%) [7]. Токсичность режима «лапатиниб + трастузумаб» была приемлемой, отмечалось повышение частоты диареи 1-й и 2-й степени

( $p=0,03$ ) и более высокая частота 20%-ного снижения фракции выброса левого желудочка (5,4 против 2,1%) по сравнению с монотерапией лапатинибом.

В неоадьювантном исследовании III фазы Neo-ALTTO (Neo-Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization trial) 455 пациентов с HER2-позитивным операбельным РМЖ были рандомизированы на получение лапатиниба, трастузумаба или их комбинации сроком до 6 недель. После этого периода больные получали комбинацию анти-HER2-агентов с паклитакселом в течение последующих 12 недель. Двойная HER2-блокада показала более значительное повышение частоты pCR по сравнению с группами, получавшими монотерапию трастузумабом или лапатинибом (pCR 51,3%, 29,5% и 24,7% соответственно,  $p=0,0001$  для группы «трастузумаб + лапатиниб» в сравнении с монотерапией трастузумабом) [8]. Полные патоморфологические регрессы (pCR) наблюдались чаще у пациентов с гормон-рецептор-негативным РМЖ. Выраженной сердечной дисфункции не отмечено. В группе, получавшей лапатиниб, регистрировались нежелательные явления 3-й и 4-й степени, а также более высокая частота отмены лечения. Похожие результаты были получены в исследовании CHERLOB (Chemotherapy, Herceptin, and Lapatinib in Operable Breast Cancer study) [9]. Во II фазе исследования 121 пациент с операбельным HER2-позитивным РМЖ получал неоадьювантную таксан-антрациклинсодержащую химиотерапию в сочетании с лапатинибом (группа А), трастузумабом (группа В) или комбинацией «лапатиниб + трастузумаб» (группа С). В группе, получавшей комбинацию «лапатиниб + трастузумаб», отмечалась более высокая частота pCR (48%), чем в группе, получавшей только лапатиниб (pCR 28%) или только трастузумаб (pCR 32%). В еще одном неоадьювантном исследовании TBCRC 006 (Translational Breast Cancer Research Consortium) оценивали

эффективность комбинации «лапатиниб + трастузумаб» с любым режимом химиотерапии в течение 12 недель (в сочетании с гормональной терапией для пациентов с гормон-рецептор-позитивным РМЖ) [10]. Во II фазе исследования среди 64 пациентов с HER2-позитивным РМЖ со средним размером опухоли 6 см pCR был достигнут у 28%; и в этой работе было подтверждено, что у больных с гормон-рецептор-негативными опухолями чаще, чем при эстроген-рецептор-позитивной опухоли, отмечается pCR (42% и 21% соответственно).

В настоящее время комбинированное применение трастузумаба и лапатиниба изучается в ряде клинических исследований адьювантной терапии. В исследовании ALTTO (NCT00490139) – количество больных в III фазе исследования превышало 8300 пациентов – сравнивали эффективность монотерапии лапатинибом, монотерапии трастузумабом, трастузумаба с последующим применением лапатиниба и комбинации «трастузумаб + лапатиниб» у пациентов с ранними стадиями HER2-позитивного РМЖ. Первичной конечной целью данного исследования было сравнение показателей безрецидивной выживаемости (disease-free survival – DFS) между группами, получавшими монотерапию трастузумабом или комбинацию препаратов. Отметим: первый промежуточный анализ исследования ALTTO привел к закрытию группы, получавшей монотерапию лапатинибом, так как оказалось маловероятным, что результаты в данной группе будут лучше минимально допустимых пределов [11].

### Пертузумаб

Пертузумаб, являясь человеческим моноклональным антителом, связывается с доменом II димеризации HER2, блокируя лиганд-индуцированную HER2/HER3-гетеродимеризацию [12]. Эта димеризация является важным молекулярным событием, отвечающим за злокачественную прогрессию клеток HER2-позитивного РМЖ через свою потенциальную способность



активировать сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR. Доклинические данные свидетельствуют о синергетическом эффекте пертузумаба в комбинации с трастузумабом. В настоящее время продолжают клинические исследования, оценивающие стратегию двойной HER2-блокады [13].

В нескольких исследованиях I фазы, проводимых при мРМЖ, изучали эффективность пертузумаба либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с цитотоксическими агентами. В небольшом исследовании II фазы оценивали комбинацию пертузумаба и трастузумаба у 11 пациентов с HER2-позитивным мРМЖ, получавших предварительно терапию трастузумабом [14]. Общая частота ответов (overall response rate – ORR) составила 18%, частота клинической пользы (clinical benefit rate – CBR) – 44,5%, однако набор в данное исследование был преждевременно прекращен из-за проявлений кардиотоксичности. У 6 пациентов было зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка, в двух случаях оно составило более 15%, а у одного пациента развилась симптоматическая застойная сердечная недостаточность. В другом исследовании II фазы оценивали комбинацию пертузумаба с продолженной терапией трастузумабом у 66 больных HER2-позитивным мРМЖ, прогрессирующим на фоне терапии трастузумабом. В этой работе была показана многообещающая противоопухолевая активность данной комбинации: ORR достигла 24,2%, CBR равнялась 50%, при этом у пяти пациентов был получен полный ответ (complete response – CR; 7,6%) и у 11 пациентов – частичный ответ (partial response – PR; 16,7%) [15]. Профиль сердечно-сосудистой безопасности в данном исследовании был более благоприятным по сравнению с другими небольшими исследованиями; более того, ни одного пациента не исключили из исследования вследствие развития кардиотоксичности. Кардиальная безопасность пертузумаба была доказана по результатам объеди-

ненного анализа данных 598 пациентов, получавших пертузумаб либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с другими агентами. Было показано, что пертузумаб не приводит к значительному увеличению частоты побочных эффектов со стороны сердца [16].

Исследование CLEOPATRA (Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab; NCT00567190) представляет собой рандомизированное клиническое исследование III фазы, в которое было включено 808 пациентов с HER2-позитивным мРМЖ, ранее не получавших лечение и рандомизированных на получение или комбинации «доцетаксел + трастузумаб», или комбинации той же схемы с пертузумабом [17]. Двойная блокада HER2 продемонстрировала значительно более высокие показатели в отношении достижения первичной конечной точки исследования – выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) по сравнению с контрольной группой (медиана PFS равнялась 18,5 и 12,4 месяца соответственно, отношение рисков (ОР) 0,65, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,5–0,75,  $p < 0,001$ ). Промежуточный анализ OS продемонстрировал тенденцию в пользу группы, получавшей пертузумаб. Второй анализ OS, проведенный среди 69% запланированных случаев для окончательного анализа, показал статистически значимое преимущество группы, получавшей пертузумаб (в этой группе медиана OS не была достигнута, в то время как в группе плацебо составила 37,6 месяца; ОР 0,66, 95% ДИ 0,52–0,84,  $p = 0,0008$ ) [18]. Коэффициент объективного ответа (ORR) равнялся 69,3% в контрольной группе и 80,2% в группе, получавшей пертузумаб. Следует отметить, что только 10% пациентов, включенных в исследование CLEOPATRA, получали трастузумаб как часть (нео)адьювантной терапии. Тем не менее исследовательский анализ не выявил различий в эффективности у больных, получавших пертузумаб в соответствии с первичной терапией трастузумабом. Что касается токсичности, диарея, сыпь,

мукозиты, фебрильная нейтропения и сухость кожи любой степени наблюдались чаще в группе, получавшей пертузумаб. Профили сердечной безопасности между двумя группами были сопоставимы. Левожелудочковая систолическая дисфункция 3-й степени и выше была отмечена у 2,8% пациентов в контрольной группе и у 1,2% пациентов в группе, получавшей пертузумаб. На основании этих результатов пертузумаб одобрен для применения в терапии первой линии при HER2-позитивном мРМЖ, в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

Пертузумаб был также оценен в комбинации с трастузумабом в неоадьювантном режиме. В исследовании II фазы NeoSphere (Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin in Early Regimen Evaluation; NCT00545688) 417 пациентов были рандомизированы на получение 4 циклов (12 недель) одного из следующих 4 режимов предоперационной химиотерапии: «трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел», «трастузумаб + доцетаксел», «пертузумаб + доцетаксел» или «трастузумаб + пертузумаб» [19]. Частота pCR (первичная конечная точка данного исследования) равнялась 45,8% для триплета, 29% в группе получения комбинации «трастузумаб + доцетаксел», 24% – «пертузумаб + доцетаксел» и 16,8% в группе, получавшей комбинацию пертузумаба и трастузумаба без химиотерапии. Во всех группах частота pCR была выше в подгруппе женщин с эстрогенрецепор-негативным РМЖ, при этом частота pCR равнялась 27,3% для женщин, получающих комбинацию «пертузумаб + трастузумаб» без химиотерапии. Данные результаты позволяют предположить, что от 17 до 27% женщин с HER2-позитивным РМЖ могут избежать назначения цитотоксической химиотерапии. В исследовании II фазы TRYPHAENA (NCT00976989) 225 пациентов были рандомизированы на получение одного из трех неоадьювантных режимов: пертузумаб в сочетании с трастузумабом, назначаемые одновременно с ант-





рациклин/таксансодержащей химиотерапией (5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид (FEC), а затем доцетаксел), или двойная HER2-комбинация, назначаемая последовательно после схемы FEC, но одновременно с доцетакселом, или данный анти-HER2-дублет назначался одновременно с карбоплатином и доцетакселом [20]. Первичной целью данного исследования была сердечная безопасность, профиль которой оказался сопоставимым среди всех трех исследуемых групп. Частота pCR равнялась 61,6% в 1-й группе, 57% – во 2-й группе и 66,2% – в 3-й группе, при этом эстроген-рецептор-негативный статус опухоли коррелировал с более высокой частотой pCR (79,4%, 65,0% и 83,8% для соответствующей подгруппы 1, 2 и 3-й групп).

Указанные клинические данные стали основанием для проведения проспективных многоцентровых клинических исследований III фазы по оценке эффективности пертузумаба в адъювантном режиме – APHINITY (Adjuvant Pertuzumab and Herceptin in Initial Therapy of Breast Cancer, BIG 4-11; NCT01358877) является продолжающимся международным исследованием, в котором около 4800 пациентов с ранними стадиями HER2-позитивного РМЖ рандомизированы на получение либо трастузумаба, либо трастузумаба с пертузумабом в сочетании с цитотоксической химиотерапией.

### Поколение низкомолекулярных ингибиторов

Нератиниб, являясь пероральным, необратимым ингибитором тирозинкиназы пан-HER-рецепторов, воздействующим на ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2) и ErbB4 (HER4), находится в стадии клинического исследования. Исследование II фазы оценивало эффективность нератиниба у пациентов с HER2-позитивным мРМЖ, которые ранее либо получали терапию трастузумабом (66 пациентов), либо не получали лечения (70 пациентов) [21]. Нератиниб продемонстрировал выраженную противоопухолевую ак-

тивность, при этом 16-недельный показатель выживаемости без прогрессирования (PFS) составил 59% для пациентов, которые предварительно получали трастузумаб, и 78% для пациентов, не получавших трастузумаб. Медиана PFS равнялась 22,3 и 39,6 недели соответственно. Наиболее частыми побочными явлениями были диарея (чаще 3-й и 4-й степени), тошнота, рвота и слабость. На фоне терапии нератинибом проявлений кардиотоксичности 3-й или 4-й степени не наблюдалось. Эффективность нератиниба в комбинации с трастузумабом также оценивали в исследовании I/II фазы, включавшем 45 пациентов, которые предварительно получали терапию трастузумабом по поводу HER2-позитивного мРМЖ [22]. В данном исследовании отмечалась значимая противоопухолевая активность комбинации: 16-недельный показатель выживаемости без прогрессирования (PFS) был достигнут у 47%, и медиана PFS составила 19 недель. В ходе исследования не наблюдалось новых проявлений токсичности. Были представлены предварительные итоги первого этапа исследования по оценке комбинации еженедельного применения паклитаксела с нератинибом и трастузумабом у женщин, предварительно получавших терапию трастузумабом по поводу HER2-позитивного мРМЖ. У 10 пациентов были получены положительные результаты, при этом был отмечен только один случай полного ответа (CR) и три случая частичного ответа (PR). Из нежелательных явлений наиболее часто регистрировали диарею 3-й и 4-й степени [23]. В другом исследовании I фазы, проведенном для оценки практической значимости нератиниба в сочетании с эверолимусом, выявлена противоопухолевая активность комбинации: из 8 пациентов, предварительно получавших терапию по поводу HER2-позитивного мРМЖ, у половины был получен частичный ответ (PR) и у остальных достигнута стабилизация заболевания (stabilization of disease – SD). ORR был отмечен у 67% [24]. В рандомизированном

исследовании II фазы сравнивали эффективность нератиниба с комбинацией «лапатиниб + капецитабин» во второй линии терапии мРМЖ. Нератиниб продемонстрировал высокий уровень противоопухолевой активности (общий объективный ответ (ORR) – 29%), однако он уступал комбинации «лапатиниб + капецитабин» по показателю медианы PFS, являющемуся главной целью исследования (медиана PFS – 4,5 и 6,8 месяца соответственно, ОР 1,3, 95% ДИ 1,0–1,8) [25]. В настоящее время проводится исследование III фазы по оценке эффективности нератиниба у пациентов с ранними стадиями HER2-позитивного РМЖ после завершения стандартной терапии трастузумабом в сочетании с адъювантной химиотерапией (NCT00878709).

Афатиниб является еще одним перспективным пероральным необратимым ингибитором тирозинкиназы пан-HER-рецепторов, находящимся в стадии клинического исследования. В одногрупповом исследовании II фазы оценили эффективность афатиниба у 41 пациента, получавшего предварительно терапию трастузумабом по поводу HER2-позитивного мРМЖ, при среднем количестве до трех линий химиотерапии (интервал 0–15) [26]. В данном исследовании была продемонстрирована значимая клиническая активность: у 4 пациентов (10%) наблюдался частичный регресс (PR), у 15 пациентов (37%) – стабилизация процесса как наилучший ответ, медиана PFS достигла 15,1 недели (95% ДИ 8,1–16,7). Наиболее частыми побочными явлениями 3-й степени были диарея и сыпь. В настоящее время продолжают исследования, оценивающие эффективность афатиниба при HER2-позитивном РМЖ. В исследовании III фазы (LUX-Breast 1, NCT01125566) пациенты с HER2-позитивным мРМЖ были рандомизированы на получение комбинации «афатиниб + винорелбин» или комбинации «трастузумаб + винорелбин» в качестве первой или второй линии терапии.



## T-DM1

T-DM1 является конъюгатом «антитело – лекарственное средство», состоит из DM1 (антимикротрубочковый агент, производное майтансиноида), связанного с трастузумабом через неразрушенные тиоэфирные связи. T-DM1 доставляет данный сильнодействующий цитотоксический агент непосредственно к HER2-экспрессирующим клеткам. Как только T-DM1 связывается с HER2 на поверхности клетки, комплекс T-DM1-HER2 активируется, и антитело-компонент протеолитически разрушается, выпуская DM1 в цитоплазму [27]. Важно отметить, что T-DM1 сохраняет биологическую активность трастузумаба (то есть блокаду HER2-сигнального пути и индукцию антителозависимой клеточной цитотоксичности) [28]. Эти свойства являются биологическим основанием для дальнейшего изучения T-DM1 при HER2-положительном РМЖ.

В исследовании I фазы, включающем 24 пациента с поздними стадиями HER2-положительного РМЖ, получавших предварительно интенсивное лечение (в среднем до 4 первичных химиотерапевтических агентов при метастатическом заболевании), оценивали безопасность и переносимость T-DM1 в трехнедельном режиме с возрастающей дозой [29]. Максимальная переносимая доза T-DM1 равнялась 3,6 мг/кг, причем переходящая тромбоцитопения была дозозимитирующим проявлением токсичности. Профиль токсичности оказался благоприятным, общими нежелательными явлениями 2-й и более низкой степени являлись тромбоцитопения, повышение уровня трансаминаз, слабость, тошнота и анемия. Были также получены предварительные признаки противоопухолевой активности, при этом показатель СБР (определяемый как объективный ответ и стабилизация болезни в течение шести месяцев) среди 15 пациентов, получавших максимально переносимую дозу, составил 73%. Два последовательных одногрупповых исследования

II фазы изучали T-DM1 при HER2-положительном мРМЖ. В первом из них ORR составил 25,9% (95% ДИ 18,4–34,4) при независимой оценке 112 интенсивно предлеченных пациентов [30]. Для оценки медианы продолжительности ответа не было получено достаточно доказательств; медиана PFS равнялась 4,6 месяца (95% ДИ 3,9–8,6). Другое исследование II фазы оценивало монотерапию T-DM1 у 110 пациентов с HER2-положительным мРМЖ, которые ранее получали терапию трастузумабом, лапатинибом, антрациклинами, таксанами и капецитабином (в среднем до семи противоопухолевых препаратов при метастатическом заболевании) [31]. ORR равнялся 34,5% (95% ДИ 26,1–43,9), СБР – 48,2% (95% ДИ 38,8–57,9%), медиана PFS – 6,9 месяца (95% ДИ 4,2–8,4), а средняя длительность ответа составила 7,2 месяца (95% ДИ от 4,6 месяца до показателей, не поддающихся оценке). Оба исследования продемонстрировали благоприятный профиль токсичности. Чаще отмечались побочные явления 1-й и 2-й степени; наиболее частыми побочными явлениями 3-й и более низкой степени токсичности были тромбоцитопения и слабость.

В ходе рандомизированного исследования II фазы 137 ранее не получавших лечения пациентов были рандомизированы на получение или T-DM1, или трастузумаба с доцетакселом [32]. T-DM1 продемонстрировал значимое увеличение mPFS по сравнению с контрольной группой (14,2 и 9,2 месяца,  $p=0,035$ ), в то же время не отмечалось никаких существенных различий в показателе ORR (64% для T-DM1 против 58% для контрольной группы) или в показателе СБР (75% для T-DM1 против 81% в контрольной группе). Профиль токсичности T-DM1 был благоприятным по сравнению с таковым при стандартном лечении, при этом частота нейтропении 3-й или 4-й степени равнялась 5,8% и 61%, а частота алопеции – 4,3% и 67% соответственно.

Недавно были опубликованы положительные результаты ран-

домизированного исследования III фазы EMILIA (NCT00829166) [33], подтверждающие противоопухолевую активность T-DM1 при HER2-положительном мРМЖ. В этом исследовании 991 пациент, ранее получавший трастузумаб и таксаны, был рандомизирован на получение препарата T-DM1 или лапатиниба в сочетании с капецитабином. Независимый анализ показал, что в группе приема T-DM1 отмечалось значительное увеличение показателя беспрогрессивной выживаемости (медиана PFS) по сравнению с группой, леченной комбинацией «лапатиниб + капецитабин» (9,6 и 6,4 месяца, ОР 0,65, 95% ДИ 0,55–0,77,  $p<0,001$ ). Показатель ORR также был выше в группе, получавшей T-DM1 (43,6% и 30,8% соответственно,  $p<0,001$ ), так же как и медиана длительности ответа (12,6 месяца против 6,5 месяца). Во втором промежуточном анализе значение медианы OS превзошло пороговое значение отсутствия эффективности (30,9 и 25,1 месяца соответственно, ОР 0,68, 95% ДИ 0,55–0,85,  $p<0,001$ ) в группе приема T-DM1. Частота токсичных явлений 3-й или 4-й степени в общем была ниже в группе, получавшей T-DM1 (41% против 57%). На фоне терапии T-DM1 чаще отмечали случаи тромбоцитопении и повышения уровня печеночных ферментов и реж – диареи, тошноты, рвоты и ладонно-подошвенного синдрома по сравнению с группой, получавшей комбинацию «лапатиниб + капецитабин».

Несмотря на то что результаты исследования EMILIA продемонстрировали достоверные доказательства в пользу применения T-DM1 в качестве препарата выбора во второй линии терапии HER2-положительного мРМЖ, было инициировано еще одно рандомизированное исследование III фазы MARIANNE (NCT01120184), в котором предпринята попытка доказать возможность использования T-DM1 в первой линии терапии. В исследовании MARIANNE, включающем 1092 пациента, сравнивается эффективность комбинаций «T-DM1 + пертузумаб»,

Онкология



«Т-DM1 + плацебо» и «трастузумаб + таксаны». Еще одно исследование III фазы TH3RESA (NCT01419197) оценивает эффективность Т-DM1 в третьей и последующих линиях терапии. В этой работе пациенты с HER2-позитивным мРМЖ, получавшие ранее трастузумаб, лапатиниб или химиотерапию, были рандомизированы на получение Т-DM1 или терапии по выбору врача. Другие продолжающиеся в настоящее время исследования II фазы изучают возможность и/или противоопухолевой потенциал Т-DM1 в адъювантной (NCT01196052) и неoadъювантной терапии (NCT01745965) HER2-позитивного РМЖ.

### **Блокаторы PI3K/Akt/mTOR-сигнального пути**

PI3K/Akt/mTOR представляет собой внутриклеточный путь передачи сигнала, дерегулирующийся при РМЖ и потенциально отвечающий за развитие резистентности к анти-HER2-блокирующим агентам [34]. На сегодняшний день эверолимус и его аналоги представляют собой наиболее клинически значимые таргетные препараты, направленные на данный сигнальный путь. В исследовании I фазы проводилось изучение триплета эверолимуса с паклитакселом и трастузумабом, применяющимся еженедельно у 33 пациентов, получавших предварительное лечение (медиана двух линий химиотерапии при мРМЖ в диапазоне от 0 до 17 линий) по поводу HER2-позитивного мРМЖ [35]. Были продемонстрированы обнадеживающие показатели противоопухолевой активности, при этом при длительности контроля заболевания в течение 6 месяцев или менее данный показатель составил 74% и значение медианы PFS достигало 34 недель (95% ДИ 29,1–40,7). Нейтропения 3-й и 4-й степени являлась наиболее распространенным проявлением токсичности (17 пациентов; 52%). В другом исследовании I фазы проводили оценку комбинации эверолимуса с винорелбином и трастузумабом у подобной популяции из 47 пациентов. По-

казатель ORR достиг 19,1%, срок наблюдения составил 6 или менее месяцев в 83% случаев, медиана PFS равнялась 30,7 недели (95% ДИ 28–44,9) [36]. Нейтропения (92%) и стоматит (70%) любой степени были наиболее частыми побочными явлениями. Результаты оценки двойной комбинации эверолимуса с трастузумабом при мРМЖ были получены в ходе объединенного анализа (47 пациентов) двух исследований I/II фазы, проводимых одновременно: показатель CBR равнялся 34%, медиана PFS – 4,1 месяца. В качестве наиболее частых побочных явлений регистрировали слабость, инфекционные осложнения и мукозиты [37]. В настоящее время продолжаются 2 исследования III фазы, в ходе которых изучают эффективность эверолимуса при HER2-позитивном мРМЖ: исследование BOLERO-1 (NCT00876395), оценивающее эффективность триплета «эверолимус + трастузумаб + паклитаксел» в первой линии терапии, и исследование BOLERO-3 (NCT01007942), оценивающее дополнительное значение винорелбина в комбинации с двумя таргетными агентами у пациентов, предварительно получавших лечение. Важно отметить, что клиническая активность аналогов эверолимуса объясняется молекулярным механизмом их действия, который заключается в ингибировании mTORC1, в то время как mTORC2 остается неповрежденным [38]. Для преодоления этого ограничения в настоящее время проводятся исследования целого ряда таргетных препаратов, блокирующих различные молекулярные компоненты сигнального пути PI3K/Akt/mTOR при HER2-позитивном РМЖ, а именно панблокаторы PI3K, блокаторы селективных изоформ PI3K, селективные блокаторы mTORC1/2, двойные блокаторы PI3K/mTOR и ингибиторы Akt [39].

### **Другие экспериментальные стратегии анти-HER2-блокады**

Понимание молекулярной биологии HER2-позитивного РМЖ в сочетании с уточнением молекуляр-

ных механизмов резистентности к HER2-блокирующим агентам может привести к разработке эффективных таргетных препаратов. Продолжающиеся исследования комбинированного применения анти-HER2-таргетных агентов с соединениями, блокирующими другие сигнальные пути, должны в дальнейшем улучшить клинические исходы у пациентов с HER2-позитивным РМЖ. Представляются перспективным сочетание анти-HER2-терапии с препаратами, блокирующими рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R). Перекрестный механизм HER2 и IGF-1R хорошо изучен. Ингибирование IGF-1R восстанавливает чувствительность к трастузумабу, что подтверждено в доклинических исследованиях [40, 41]. В настоящее время продолжаются клинические испытания, оценивающие эту гипотезу.

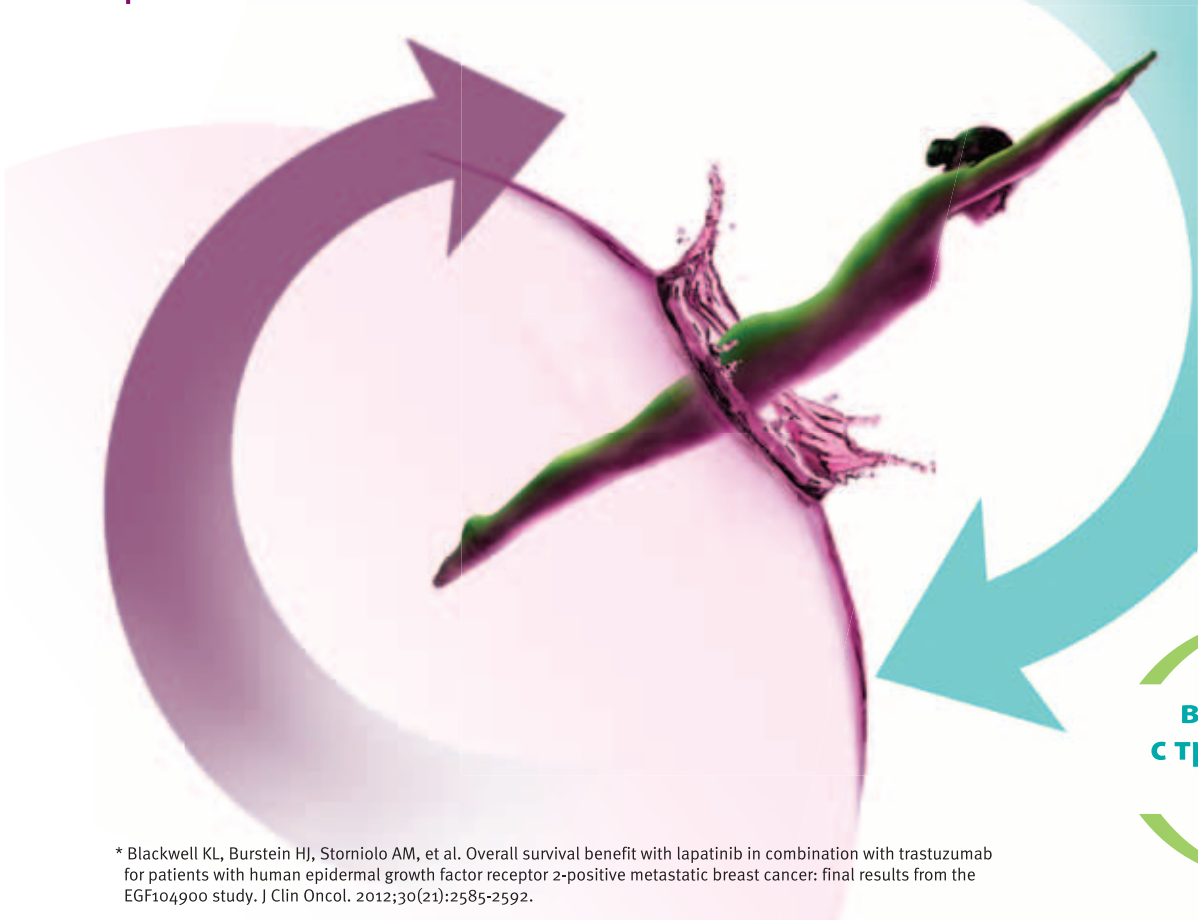
Другим рациональным подходом считается комбинированная блокада HER2 и SRC. SRC представляет собой не связанную с клеточным рецептором тирозинкиназу и является одним из общих механизмов развития резистентности к трастузумабу, как приобретенной, так и развившейся *de novo* [42]. Блокирование SRC в комбинации с трастузумабом показывает повышенную синергическую противоопухолевую эффективность трастузумаба при трастузумаб-резистентных опухолях *in vivo*, что свидетельствует о потенциальной клинической значимости данного подхода. HER3, как уже было показано в доклинических испытаниях, является еще одной рациональной молекулярной мишенью при HER2-позитивном РМЖ. HER3 может быть потенциальным активатором PI3K/Akt-сигнального пути, и, как было показано, его активация происходит при HER2-блокаде [43]. Недавно были получены данные о том, что двойная HER2-блокада не полностью выключает функцию HER3 в клетках HER2-позитивного РМЖ, и, таким образом, добавление анти-HER3-таргетных моноклональных антител к двойной комбина-



# Синергизм в стремлении продлить жизнь

Тайверб®  
лапатиниб

пациентам с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы



**ТАЙВЕРБ®**  
в комбинации  
с трастузумабом:  
вертикальная  
двойная  
блокада

\* Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EG104900 study. J Clin Oncol. 2012;30(21):2585-2592.

## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тайверб® (Подробнее см. Инструкцию по медицинскому применению препарата)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Тайверб  
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лапатиниб  
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 250 мг.  
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Противоопухолевое средство. Обратимый ингибитор тирозинкиназы.  
Код АТХ: L01XE07

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** Фармакодинамика и фармакокинетика  
Лапатиниб это новый обратимый, селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с EGFR и HER2+ рецепторами. *Подробнее см. Инструкцию по медицинскому применению препарата.*  
**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2:

- в комбинации с капецитабином у пациентов, получивших ранее антрациклин и таксан, у которых имело место прогрессирование на фоне или после терапии трастузумабом, назначавшимся по поводу метастатического рака.
- **Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2:** • в комбинации с трастузумабом у пациентов, у которых имело место прогрессирование рака на фоне или после терапии трастузумабом, назначавшимся по поводу метастатического рака.
- **Гормон-рецептор-позитивный метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2:** • в комбинации с ингибитором ароматазы у пациентов в постменопаузе.
- **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ** Повышенная чувствительность к лапатинибу или другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (отсутствие опыта применения).
- **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** • Состояния, которые могут приводить к левожелудочковой недостаточности. • Нарушения функции печени умеренной или тяжелой степени (7 баллов и более по шкале Чайлд-Пью).
- Возраст старше 65 лет. • Тяжелая почечная недостаточность. • Следует избегать одновременного приема с индукторами или мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, грейпфрутовым соком. • Одновременный прием умеренными ингибиторами изофермен-

та CYP3A4. • Следует избегать одновременного приема с лекарственными препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном. • Следует избегать одновременного приема с лекарственными препаратами, повышающими pH желудочного сока (снижение растворимости и абсорбции лапатиниба). **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ** Не известны случаи применения лапатиниба во время беременности. Женщины детородного возраста должны быть предупреждены об использовании адекватной контрацепции, а также, прерывании наступившей беременности в период лечения лапатинибом. *Подробнее см. Инструкцию по медицинскому применению препарата.*  
**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Препарат Тайверб принимают за 1 час до еды или через 1 час после еды. Рекомендуемую суточную дозу нельзя делить на приемы. Пропущенные дозы лапатиниба не восполняются, т.е. принимать пропущенные дозы, уменьшая интервалы между приемами, не следует. **Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2** **В комбинации с капецитабином** Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1250 мг (пять таблеток) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с капецитабином. Рекомендуемая доза капецитабина — 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут, в 2 приема (каждые 12 часов) ежедневно с 1 по 14 день каждого 21 дневного цикла терапии. Рекомендуется принимать капецитабин с пищей или в течение 30 мин после приема пищи. **В комбинации с трастузумабом** Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1000 мг (четыре таблетки) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с трастузумабом. Рекомендуемая доза трастузумаба — 4 мг/кг, в виде внутривенной нагрузочной дозы, затем 2 мг/кг внутривенно один раз в неделю. **Гормон-рецептор-позитивный метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2** Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1500 мг (шесть таблеток) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с ингибитором ароматазы. Рекомендуемая доза летрозолла (одного из возможных препаратов — ингибиторов ароматазы) при приеме в

комбинации с лапатинибом составляет 2,5 мг однократно в сутки, ежедневно. В случае, если лапатиниб назначен в комбинации с другим ингибитором ароматазы, необходимо изучить режим дозирования соответствующего препарата данной группы. *Подробнее см. Инструкцию по медицинскому применению препарата.*  
**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ** См. *Инструкцию по медицинскому применению препарата.*  
**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ** Ингибиторы или индукторы изофермента CYP3A могут влиять на фармакокинетику лапатиниба. При одновременном применении лапатиниба и некоторых ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола, грейпфрутового сока) необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными явлениями. *Подробнее см. Инструкцию по медицинскому применению препарата.*  
**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Лечение лапатинибом следует проводить только под контролем специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. *Подробнее см. Инструкцию по медицинскому применению препарата.*  
**СРОК ХРАНЕНИЯ** Хранить при температуре ниже 30°С. Срок годности 2 года. Отпускается по рецепту.

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** «Гласко Вэлком Оперейшенс» / Glaxo Wellcome Operations Великобритания, SG12 0DJ, Хертфордшир, Вэз, Прайори стрит / Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom или «Гласко Вэлком С.А.» / Glaxo Wellcome S.A. Авда. де Экстремадура 3, 09400 Аранда де Дуэро, Бургос, Испания / Avda. de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain (указывается в случае осуществления выпускающего контроля качества на производственной площадке «Гласко Вэлком С.А.», Испания)  
Дополнительную информацию о препарате можно получить в ЗАО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг»: 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, Бизнес-центр «Крылатские Холмы», корп. 3, 5 эт. • Тел: (495) 777-89-00 • Факс: (495) 777-89-01



Дополнительную информацию можно получить в компании ЗАО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг»: 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д.17. Бизнес-центр «Крылатские Холмы», корпус 3, 5 этаж  
Тел: (495) 777-89-00 • Факс: (495) 777-89-01

реклама

RU/LPD/0001/14



ции трастузумаба и пертузумаба или трастузумаба и лапатиниба может привести к увеличению противоопухолевой активности [44].

## Заключение

Вышеупомянутые данные подчеркивают противоопухолевый потенциал вновь разработанных анти-HER2-таргетных препаратов при HER2-позитивном РМЖ. Двойная HER2-блокада привела к клиническому успеху как при неoadъювантной терапии, так и при терапии мРМЖ. Изучение новых анти-HER2-конъюгатов «антитело – лекарственное средство» будет способствовать разработке новых вариантов лечения для таких пациентов, достигая потенциальной эффективности химиотерапии в сочетании с HER2-блокадой. Дальнейшие варианты лечения должны быть направлены на изучение молекулярных механизмов преодоления резистентности к анти-HER2-агентам. Тем не менее остается ряд нерешенных вопросов. В частности, не ясно, как выбрать лучшую оптимальную стратегию HER2-блокады для конкретного пациента. Очевидно, что для ответа на этот вопрос необходима разработка надежных предсказательных биомаркеров. На сегодняшний день только HER2 остается подходящим биомаркером для выбора тактики анти-HER2-терапии. В недавнем анализе исследования

CLEOPATRA не обнаружено других признаков для применения в качестве индивидуальных предсказательных маркеров [45].

Еще один актуальный вопрос: какие пациенты могут быть эффективно лечены анти-HER2-препаратами без добавления цитотоксической химиотерапии? Последние данные показывают, что позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ/КТ) может служить ценным диагностическим методом для достижения этой цели. В исследовании NEO-ALTTO при помощи ПЭТ оценивали способность картины метаболической реакции в опухоли предсказывать полный патоморфологический регресс (pCR) к моменту хирургического лечения при применении анти-HER2-терапии; частота pCR была в 2 раза выше у пациентов, у которых регистрировался ответ по данным ФДГ-ПЭТ/КТ (с использованием критериев Европейской организации по исследованию и лечению рака – European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [46]) по сравнению с пациентами, у которых не наблюдалось ответа (41% против 21% при ПЭТ/КТ, выполненной после 2 недель анти-HER2-терапии без химиотерапии) [47]. Полагаясь на эти многообещающие результаты, Международная группа по изучению рака молочной железы

(Breast International Group – BIG) планирует исследование DREAM с целью определения наиболее эффективной HER2-таргетной стратегии и раннего выявления группы пациентов, которые потенциально могли бы избежать назначения системной химиотерапии.

Перечислим еще несколько вопросов, ожидающих своего решения. Какова оптимальная последовательность лечения среди всего многообразия вариантов терапии, постоянно появляющихся в арсенале врача? Возможно ли для дальнейшего улучшения противоопухолевой эффективности двойной анти-HER2-блокирующей терапии использовать либо триплеты анти-HER2-препаратов, либо добавлять другие агенты, влияющие на механизмы анти-HER2-резистентности? Наконец, будут ли определены более эффективные анти-HER2-режимы адъювантной терапии с приемлемым профилем токсичности? Ответы на эти вопросы можно получить только при надлежащем проведении широкомасштабных клинических испытаний, что представляется затруднительным в условиях ограниченного финансирования национальных проектов здравоохранения. Тем не менее очевидно, что необходимо дальнейшее развитие новых направлений более эффективного лечения HER2-позитивного РМЖ. ☺

## Литература

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. Химиотерапия и таргетная терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 360 с.
2. Yarden Y., Sliwkowski M.X. Untangling the ErbB signaling network // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2001. Vol. 2. № 2. P. 127–137.
3. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // Science. 1987. Vol. 235. № 4785. P. 177–182.
4. Arteaga C.L., Sliwkowski M.X., Osborne C.K. et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives // Nat. Rev. Clin. Oncol. 2011. Vol. 9. № 1. P. 16–32.
5. Xia W., Gerard C.M., Liu L. et al. Combining lapatinib (GW572016), a small molecule inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, with therapeutic anti-ErbB2 antibodies enhances apoptosis of ErbB2-overexpressing breast cancer cells // Oncogene. 2005. Vol. 24. № 41. P. 6213–6221.
6. Scaltriti M., Verma C., Guzman M. et al. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity // Oncogene. 2009. Vol. 28. № 6. P. 803–814.
7. Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M. et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 21. P. 2585–2592.
8. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer





- (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // *Lancet*. 2012. Vol. 379. № 9816. P. 633–640.
9. *Guarneri V., Frassoldati A., Bottini A. et al.* Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 16. P. 1989–1895.
  10. *Chang J.C.N., Mayer I.A., Forero-Torres A. et al.* TBCRC 006: a multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab in patients with HER2-overexpressing breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstr. 505.
  11. *Bozovic I., Capelan M., de Azambuja E.* Breast International Group. Newsletter: accrual target reached and changes after IDMC recommendation. December, 2011 // <http://www.breastinternationalgroup>.
  12. *Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F. et al.* Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex // *Cancer Cell*. 2004. Vol. 5. № 4. P. 317–328.
  13. *Scheuer W., Friess T., Burtscher H. et al.* Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models // *Cancer Res*. 2009. Vol. 69. № 24. P. 9330–9336.
  14. *Portera C.C., Walshe J.M., Rosing D.R. et al.* Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with [corrected] human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer // *Clin. Cancer Res*. 2008. Vol. 14. № 9. P. 2710–2716.
  15. *Baselga J., Gelmon K.A., Verma S. et al.* Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 7. P. 1138–1144.
  16. *Lenihan D., Suter T., Brammer M. et al.* Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. № 3. P. 791–800.
  17. *Baselga J., Cortés J., Kim S.B. et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 2. P. 109–119.
  18. *Swain S.M., Kim S., Cortes J. et al.* Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBS) // San Antonio Breast Cancer Symposium. 2012. Abstr. P5-18-26.
  19. *Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. № 1. P. 25–32.
  20. *Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al.* Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: a randomized phase II study (TRYPHAENA) // *Cancer Res*. 2011. Vol. 71. Suppl. 24. P. 112s.
  21. *Burstein H.J., Sun Y., Dirix L.Y. et al.* Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 8. P. 1301–1307.
  22. *Swaby R., Blackwell K., Jiang Z. et al.* Neratinib in combination with trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer: a phase I/II study // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. Suppl. 15S. Abstr. 1004.
  23. *Jankowitz R., Abraham J., Tan A.R. et al.* A phase I dose-escalation study evaluating weekly paclitaxel with neratinib and trastuzumab in women with metastatic HER2-positive breast cancer, NSABP FB-8 // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 15. Suppl. Abstr. 611.
  24. *Gajria D., King T., Pannu H. et al.* Combined inhibition of mTORC1 with Temsirolimus and HER2 with Neratinib: a phase I/II study in patients with metastatic HER2-amplified or triple-negative breast cancer // *Cancer Res*. 2011. Vol. 71. Suppl. P. PD09–08.
  25. *Martin M., Bonnetterre J., Geyer C.E. Jr. et al.* A phase 2, randomized, open-label study of neratinib (HKI 272) vs lapatinib plus capecitabine for 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup>-line treatment of HER2+ locally advanced or metastatic breast cancer // San Antonio Breast Cancer Symposium. 2011. Abstr. S5–7.
  26. *Hickish T., Wheatley D., Lin N. et al.* Use of BIBW 2992, a novel irreversible EGFR/HER 1 and HER2 tyrosine kinase inhibitor to treat patients with HER2-positive metastatic breast cancer after failure of treatment with trastuzumab // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. Suppl. 15S. Abstr. 1023.
  27. *Erickson H.K., Park P.U., Widdison W.C. et al.* Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing // *Cancer Res*. 2006. Vol. 66. № 8. P. 4426–4433.
  28. *Lewis Phillips G.D., Li G., Dugger D.L. et al.* Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate // *Cancer Res*. 2008. Vol. 68. № 22. P. 9280–9290.
  29. *Krop I.E., Beeram M., Modi S. et al.* Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 16. P. 2698–2704.
  30. *Burris H.A. 3<sup>rd</sup>, Rugo H.S., Vukelja S.J. et al.* Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 4. P. 398–405.
  31. *Krop I.E., LoRusso P., Miller K.D. et al.* A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 26. P. 3234–3241.
  32. *Perez E.A., Dirix L., Kocsis J. et al.* Efficacy and safety of trastuzumab-DM1 versus trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer patients with no prior chemotherapy for metastatic disease: preliminary results of a randomized, multicenter, open-label phase 2 study // 35<sup>th</sup> ESMO Congress. 2010. Abstr. LBA3.

ОНКОЛОГИЯ



33. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 19. P. 1783–1791.
34. Berns K., Horlings H.M., Hennessy B.T. et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer // *Cancer Cell.* 2007. Vol. 12. № 4. P. 395–402.
35. Andre F., Campone M., O'Regan R. et al. Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 34. P. 5110–5115.
36. Jerusalem G., Fasolo A., Dieras V. et al. Phase I trial of oral mTOR inhibitor everolimus in combination with trastuzumab and vinorelbine in pre-treated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. Vol. 125. № 2. P. 447–455.
37. Morrow P.K., Wulf G.M., Ensor J. et al. Phase I/II study of trastuzumab in combination with everolimus (RAD001) in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who progressed on trastuzumab-based therapy // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 23. P. 3126–3132.
38. O'Reilly K.E., Rojo F., She Q.B. et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 3. P. 1500–1508.
39. Sledge G.W., Cardoso F., Winer E.P. et al. A Dickens tale of the treatment of advanced breast cancer: the past, the present, and the future // *ASCO Educational Book.* 2012. P. 28–38.
40. Nahta R., Yuan L.X., Zhang B. et al. Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65. № 23. P. 11118–11128.
41. Huang X., Gao L., Wang S. et al. Heterotrimerization of the growth factor receptors erbB2, erbB3, and insulin-like growth factor-i receptor in breast cancer cells resistant to herceptin // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70. № 3. P. 1204–1214.
42. Zhang S., Huang W.C., Li P. et al. Combating trastuzumab resistance by targeting SRC, a common node downstream of multiple resistance pathways // *Nat. Med.* 2011. Vol. 17. № 4. P. 461–469.
43. Garrett J.T., Olivares M.G., Rinehart C. et al. Transcriptional and posttranslational up-regulation of HER3 (ErbB3) compensates for inhibition of the HER2 tyrosine kinase // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011. Vol. 108. № 12. P. 5021–5026.
44. Garrett J.T., Sutton C.R., Kuba M.G. et al. Dual blockade of HER2 in HER2-overexpressing tumor cells does not completely eliminate HER3 function // *Clin. Cancer Res.* 2013. Vol. 19. № 3. P. 610–619.
45. Baselga J., Cortes J., Im S.A. et al. Biomarker analyses in CLEOPATRA: a phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in HER2-positive, first-line metastatic breast cancer (MBC) // Abstracts: 35<sup>th</sup> Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX: American Association for Cancer Research, 2012. Abstr. S5-1.
46. Young H., Baum R., Cremerius U. et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group // *Eur. J. Cancer.* 1999. Vol. 35. № 13. P. 1773–1782.
47. Gamez C., Flamen P., Holmes E. et al. FDG-PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination in HER2 positive breast cancer patients: the Neo-ALTO PET study results // *Eur. J. Cancer.* 2011. Vol. 47. Suppl. 1. P. S333–S334.

### Novel opportunities for treatment of HER2-positive breast cancer

V.F. Semiglazov<sup>1</sup>, V.V. Semiglazov<sup>2</sup>, K.S. Nikolayev<sup>1</sup>, G.A. Dashyan<sup>1</sup>, R.M. Paltuyev<sup>3</sup>, R.V. Donskikh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

<sup>2</sup> St. Petersburg Pavlov State Medical University

<sup>3</sup> N.A. Semashko Railroad Hospital of the Russian Railways JSC, St. Petersburg

Contact person: Vladimir Fyodorovich Semiglazov, vsemiglazov@mail.ru

*Despite efficacy of trastuzumab in adjuvant therapy of HER2-positive breast cancer (BC) there are patients who develop recurrences, and if distant metastases are present then therapeutic resistance develop inevitably. Clinical data on investigative HER2-targeting drugs are presented in the review and biological background for designing agents aimed at overcoming anti-HER2-resistance is described. Currently, a number of HER2-targeting agents go through a clinical study stage, e.g. monoclonal antibodies, molecules and antibody-drug conjugates. A concept of a double anti-HER blockade has been already introduced into clinical practice, and pertuzumab combined with trastuzumab and docetaxel was approved as a first line therapy of metastatic BC. An active agent T-DM1 which is an antibody-drug conjugate now undergoes a clinical trial. Some molecular mechanisms of resistance to HER2 blockers as therapeutic targets are being investigated; novel experimental compounds are being developed.*

**Key words:** breast cancer, metastatic breast cancer, HER2-positive breast cancer, targeted therapy, trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, T-DM1, neratinib, afatinib, everolimus



# Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии»

24–25 июня 2014 г., Санкт-Петербург

Сайт конференции: [www.onlinereg.ru/hematology2014](http://www.onlinereg.ru/hematology2014)

*Глубокоуважаемые коллеги!*

Приглашаем вас принять участие в работе Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», которая будет проходить в Санкт-Петербурге в гостинице «Кроун Плаза Аэропорт» по адресу: ул. Стартовая, д. 6А (рядом с аэропортом «Пулково-2», метро «Московская» + автобус)

## Организаторы конференции

Министерство здравоохранения Российской Федерации • Федеральное медико-биологическое агентство • ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России • Санкт-Петербургское городское общество гематологов и трансфузиологов

Официальный партнер Оргкомитета — ООО «Мономак»: профессиональный секретариат, выставка, гостиничное размещение

## Тематика конференции

- Научно-организационные вопросы гематологической помощи, вопросы теоретической и практической гематологии, диагностика и лечение гемобластозов, анемий и депрессий гемопоэза, редкие болезни
- Патология системы гемостаза, гемофилия, наследственные и приобретенные факторы риска развития тромбозов
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, периферической и пуповинной крови
- Иммунологические аспекты в гематологии: инновационные подходы
- Научно-организационные вопросы трансфузиологии и службы крови
- Донорство крови и ее компонентов, заготовка, хранение и консервирование крови, ее компонентов, гемопоэтических стволовых клеток
- Клиническое использование компонентов и препаратов крови, кровезаменителей
- Обеспечение иммунологической и инфекционной безопасности гемотрансфузий
- Вопросы клинической трансфузиологии. Аутогемотрансфузия, экстракорпоральная гемокоррекция

В период проведения научной конференции будет организована выставка современных образцов медицинского оборудования, лекарственных препаратов, медицинской литературы

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ДОКЛАДЧИКОВ.** Оргкомитет просит лекторов подготовить материалы для сопровождения выступлений в формате ppt-презентаций и представить их для их демонстрации на диске или flash-cart.

**РЕГИСТРАЦИЯ.** Регистрационная форма участника размещена на сайте [www.onlinereg.ru/hematology2014](http://www.onlinereg.ru/hematology2014). Просьба зарегистрироваться в срок до 01.06.2014 и оплатить регистрационный взнос.

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС** участника конференции составляет 10 000 (десять тысяч) рублей. Он покрывает расходы по участию во всех заседаниях конференции, затраты Оргкомитета по аренде помещений и оборудования, оплату информационных материалов и публикации тезисов в научных журналах «Гематология» и «Трансфузиология», участие в товарищеском ужине конференции. Способы оплаты указаны на сайте конференции.

Возможно участие в конференции в качестве слушателя **БЕСПЛАТНО** (без получения пакета участника и без участия в социальной программе). **ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ ОБЯЗАТЕЛЬНА.**

**ГОСТИНИЧНОЕ РАЗМЕЩЕНИЕ.** Информация о гостиницах и цены размещены на сайте. Гостиничное бронирование подтверждается только после получения оплаты в срок до 08.06.2014.

## ОРГКОМИТЕТ

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России • 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

### Телефоны для справок:

- Общие вопросы – (812) 274-56-50; факс: 2749227; 7172550
- По вопросам формирования программы – (812) 7176780
- По вопросам публикации тезисов – (812) 7170995

E-mail: [RNIIHT@mail.ru](mailto:RNIIHT@mail.ru); [bloodscience@mail.ru](mailto:bloodscience@mail.ru); Web-сайт: [www.bloodscience.ru](http://www.bloodscience.ru)

### Профессиональный секретариат ООО «Мономак»:

По вопросам участия в выставке, регистрации, бронирования гостиницы обращайтесь по тел. +7 (812) 3352055, факс 335 20 39; e-mail: [hematology2014@onlinereg.ru](mailto:hematology2014@onlinereg.ru) (Гильманова Ася)

Информация о конференции и онлайн-регистрация участия на сайте [www.onlinereg.ru/hematology2014](http://www.onlinereg.ru/hematology2014)

Ждем вас на конференции!





<sup>1</sup> Московский  
областной научно-  
исследовательский  
клинический  
институт им.  
М.Ф. Владимирского,  
Москва

<sup>2</sup> Ростовский  
государственный  
медицинский  
университет,  
Ростов-на-Дону

# Гастроинтестинальные стромальные опухоли: современная классификация, дифференциальная диагностика и факторы прогноза

А.Г. Корнилова<sup>1</sup>, Л.М. Когония<sup>1</sup>, В.С. Мазурин<sup>1</sup>, С.В. Морданов<sup>2</sup>,  
О.С. Оксенюк<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ануш Григорьевна Корнилова, doc.kornilova@mail.ru

*В статье представлены современные данные по классификации, дифференциальной диагностике и факторам прогноза гастроинтестинальных стромальных опухолей.*

**Ключевые слова:** *гастроинтестинальные стромальные опухоли, классификация, факторы прогноза*

В настоящее время к гастроинтестинальным стромальным опухолям (ГИСО) относят мезенхимальные новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), для которых характерна гиперэкспрессия гена КИТ, а также CD34, антигенов гладкомышечной и нейрогенной дифференцировки с различной частотой [1–3]. На их долю приходится 80% всех сарком ЖКТ и 5% сарком мягких тканей [4]. Заболеваемость ГИСО составляет 10–20 случаев в год на 1 млн населения. Ежегодно в США регистрируется около 5000–6000 новых случаев [5–7]. В России точных данных нет, расчетная частота составляет 2000–2500 случаев в год.

ГИСО встречаются в любом отделе ЖКТ, но чаще в желудке (60–70%) и тонкой кишке (20–25%), редко – в пищеводе (2%) и толстой кишке (5%), еще реже – вне ЖКТ, например, в брыжейке или сальнике (менее 2%) [8, 9].

В отдельную нозологическую группу ГИСО были выделены 30 лет назад после того, как в 1983 г. М.Т. Mazur и Н.В. Clark [10] описали ультраструктурные отличия ГИСО от опухолей с истинной нейрогенной (шванномы) и гладкомышечной (лейомиомы и лейомиосаркомы) дифференцировкой. В прошлом 72% ГИСО диагностировались как «другие» типы сарком [6].

В настоящее время патологоанатомический диагноз ГИСО базируется на морфологических и иммуногистохимических данных. Основными гистологическими типами ГИСО считаются веретеноклеточный (70%), эпителиоидный (20%) и смешанный [1–3, 11]. ГИСО веретеноклеточного типа представлены полисадообразными структурами с мономорфными ядрами округлой или вытянутой формы. Для эпителиоидного типа гистологического строения харак-

терно наличие клеток полигональной или округлой форм со светлой цитоплазмой, формирующих солидные, солидно-альвеолярные структуры и клеточные гнезда [12]. К редко встречающимся типам ГИСО относятся плеоморфный, перстневидно-клеточный, мезотелиомоподобный и онкоцитарный. Следует отметить: несмотря на то что клеточный полиморфизм в той или иной степени свойственен всем ГИСО, при эпителиоидном типе гистологического строения опухоли он наиболее выражен. С данным типом строения ГИСО сопряжено более агрессивное течение заболевания [13].

Существенный вклад в понимание патогенеза и конкретизацию классификации был внесен в 1998 г. исследованиями, выявившими гиперэкспрессию клетками ГИСО тирозинкиназного рецептора c-Kit (CD117) и его безлигандную активацию [14]. Это явление представляет собой главный механизм неопластической трансформации, приводящей к развитию данных новообразований.

Ген КИТ кодирует белок c-Kit, который выступает в качестве трансмембранного рецептора фактора роста стволовых клеток. Мутации гена КИТ могут наблюдаться в экзонах 9, 11, 13 или 17, кодиру-



ющих внеклеточный или внутриклеточный домены рецептора [15]. Помимо этого аналогичные, но при этом взаимоисключающие, мутации позже были выявлены в 5% ГИСО со стороны гена, кодирующего рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа (PDGFRA). Следует отметить, что в 10–15% ГИСО отсутствуют мутации генов KIT и PDGFRA – это так называемый дикий тип.

К прочим маркерам относятся: молекула, условно названная DOG-1 (присутствует в 87% ГИСО), протеинкиназа тэта (80%), CD34 (60–70%), а также актин гладкомышечных клеток (30–40%). Некоторые ГИСО также дают положительные результаты иммуногистохимических анализов на белок S100 (5%), десмин (1–2%) и кератин (1–2%) [1–3, 16–19].

Иммуногистохимическое исследование должно быть выполнено без демаскировки антигенов, так как это может привести к ложноположительному результату CD117-окрашивания. В сложных диагностических случаях морфологический диагноз следует подтверждать в референс-лабораториях. В табл. 1 приведены иммуногистохимические маркеры, наиболее характерные для ГИСО, хотя по своей специфичности они несколько уступают окраске на CD117.

Объективными признаками неблагоприятного прогноза являются повышение индекса пролиферации по экспрессии маркера Ki-67 (более 10% ядер, экспрессирующих Ki-67) и утрата опухолевыми клетками экспрессии маркеров нейрогенной и гладкомышечной дифференцировок.

Дифференциальная диагностика ГИСО проводится с опухолями, которые можно разделить на две группы: опухоли, экспрессирующие CD117, и опухоли, которые не экспрессируют CD117 [20, 21]. К первой группе относятся такие опухоли, как меланома, ангиосаркома, злокачественные глиомы, мелкоклеточный рак легких, саркома Капоши и реактивная нодулярная фиброзная псевдоопухоль ЖКТ. Особенности клинической

картины в совокупности с определением различных иммуногистохимических маркеров (CD34, CD31, виментин, SMA, десмин, MSA, CD99 и др.) позволяют в случае обнаружения опухолей из этой группы поставить правильный диагноз. Во вторую группу входят лейомиомы, лейомиосаркомы, шванномы и другие опухоли ЖКТ. Отсутствие экспрессии CD117 позволяет исключить диагноз ГИСО (табл. 2).

В случае диагностики CD117-негативных опухолей или опухолей редкой локализации (сальники, матка, забрюшинное пространство) необходимо проведение молекулярно-генетического анализа, позволяющего установить гистогенез опухоли. Выполнение данного вида исследования возможно при фиксации образцов опухоли в формалине. А заморозка тканевых образцов позволит использовать в будущем новые молекулярные методы патоморфологической диагностики [22].

В соответствии с Международной онкологической классификацией выделяют доброкачественные, с неуточненным прогнозом и злокачественные ГИСО. Существует мнение как о потенциальной злокачественности всех ГИСО, так и о доброкачественном характере опухолей размером до 2 см и с минимальной митотической активностью. В то же время описаны случаи рецидивов и метастазирования ГИСО любых размеров.

Таблица 4. Риск прогрессирования ГИСО в зависимости от митотического индекса, размера и локализации опухоли

Митотический индекс (митозы в 50 полях зрения)	Размер, см	Риск рецидива заболевания, %			
		Желудок	Двенадцатиперстная кишка	Тонкая/тощая кишка	Прямая кишка
≤ 5	≤ 2	0	0	0	0
	> 2, ≤ 5	1,9	8,3	4,3	8,5
	> 5, ≤ 10	3,6	*	24	*
	> 10	10	34	52	57
> 5	≤ 2	*	*	*	54
	> 2, ≤ 5	16	50	73	52
	> 5, ≤ 10	55	*	85	*
	> 10	86	86	90	71

\* – нет точных данных.

Таблица 1. Иммуногистохимическое исследование ГИСО

Маркер	Встречаемость, %
CD117	90
Виментин	80
CD34	60–70
SMA	30–40
DOG-1	87
S100	5
Нейронспецифическая эналаза	5

Таблица 2. Иммуногистохимические особенности дифференциальной диагностики ГИСО

Нозологическая форма	Маркер
Шваннома	S100 (+), c-Kit (-)
Гладкомышечные опухоли	Десмин (+), актин (+), c-Kit (-)
Одиночная фиброма	CD34 (+), c-Kit (-/+)
Меланома (мтс)	S100 (+), c-Kit (-/+), тирозиназа (+), мелан-А (+)
Липосаркома дифференцированная	MDM2 (+), CD34 (+), c-Kit (-)
Веретенноклеточная карцинома	Кератин (+), c-Kit (-)

Таблица 3. Оценка злокачественного потенциала ГИСО

Уровень риска	Размеры опухоли	Митотический индекс
Высокий	Не имеет значения	≥ 10/50
	≥ 10 см	Не имеет значения
	≥ 5 см	≥ 5/50
Средний	5–10 см	≤ 5/50
	≤ 5 см	6–10/50
Низкий	2–5 см	≤ 5/50
Крайне низкий	≤ 2 см	≤ 5/50





Таблица 5. Клиническое значение различных мутаций гена KIT

Сайт мутации	% всех мутаций	Клиническое значение
Экзон 9 (KIT) (внеклеточный домен)	5–15	Многие опухоли тонкой кишки чувствительны к иматинибу, но меньше, чем при мутации в 11-м экзоне, эффективна эскалация иматиниба до 800 мг
Экзон 11 (KIT) (внутриклеточный домен)	60–70	Встречается при всех локализациях, хороший эффект на иматиниб
Экзон 13	1	Иматиниб эффективен
Экзон 17	1	Иматиниб эффективен
PDGFRA, экзон 12	1	Опухоли локализуются в желудке, иматиниб эффективен
PDGFRA, экзон 14	< 1	Крайне редкие случаи
PDGFRA, экзон 18	5	Чаще опухоли желудка, вариант D842 не чувствителен к иматинибу
Дикий тип	10–15	Только 40% отвечают на иматиниб, выражена первичная резистентность
GIST у детей	3	Мутации в генах KIT и PDGFRA отсутствуют
Триада Карнея	< 1	Мутации в генах KIT и PDGFRA отсутствуют
GIST в сочетании с нейрофиброматозом	< 1	Мутации чаще отсутствуют, возможна мутация в гене NF1

Дифференцируя ГИСО по степени злокачественности, ряд авторов опираются на систему критериев, предложенную Федерацией французских национальных онкологических центров (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer – FNCLCC), разработанную для гистологической градации сарком, в совокупности с оценкой выраженности клеточного полиморфизма, показателями клеточности опухоли, наличием инвазии в слизистую оболочку и очагов некроза. В то же время Объединенная рабочая группа Национальных институтов здоровья США

(GIST workshop, National Institutes of Health), созданная для изучения ГИСО, рекомендует использовать систему определения «риска агрессивности», учитывающую только размеры опухоли и число митозов в 50 репрезентативных полях зрения при увеличении в 400 раз (табл. 3) [23].

Вместе с тем в руководствах Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) и Национальной всеобщей онкологической службы США (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) (табл. 4) подчеркивается,

что еще большей прогностической значимостью обладает локализация первичного опухолевого очага [24]. В частности, об этом свидетельствует то, что ГИСО с локализацией в желудке имеют лучший прогноз, чем ГИСО тонкой или прямой кишки. Кроме того, руководством ESMO признается важность разрыва капсулы опухоли (как спонтанного, так и при выполнении хирургической резекции) в качестве неблагоприятного прогностического фактора, учитываемая сопровождающая его контаминацию брюшины [22].

Последние данные и кооперированные клинические исследования говорят о том, что сайт мутации имеет большое клиническое значение, так как позволяет прогнозировать эффективность таргетной терапии первой линии (табл. 5) [25].

В ряде работ было продемонстрировано наличие взаимосвязи между анатомическим расположением первичной ГИСО, ее гистологическим строением и наличием специфических мутаций [26, 27, 28].

Таким образом, в современной клинической практике с целью оценки агрессивности опухоли необходимо применять анализ совокупности прогностических факторов, таких как гистологический тип опухоли, частота митозов, размер и локализация новообразования, разрыв капсулы опухоли при проведении хирургического лечения и сайт генной мутации. ☺

## Литература

- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics // Pol. J. Pathol. 2003. Vol. 54. № 1. P. 3–24.
- Анурова О.А. Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) / Материалы выездной школы 16–18.10.2006 «Актуальные проблемы диагностики и лечения стромальных опухолей ЖКТ (GIST)» // Современная онкология. 2007. Экстра-выпуск. С. 79–99.
- Казанцева И.А. Морфологические особенности ГИСО / Материалы выездной школы 16–18.10.2006 «Актуальные проблемы диагностики и лечения стромальных опухолей ЖКТ (GIST)» // Современная онкология. 2007. Экстра-выпуск. С. 50–79.
- Sakurai S., Fukasawa T., Chong J.M. et al. C-kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors (tumors of interstitial cells of Cajal) // Jpn. J. Cancer Res. 1999. Vol. 90. № 12. P. 1321–1328.
- Mucciari C., Rossi G., Bertolini F. et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study // BMC Cancer. 2007. Vol. 7. P. 230.
- Nilsson B., Bümming P., Meis-Kindblom J.M. et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in western Sweden // Cancer. 2005. Vol. 103. № 4. P. 821–829.



7. Tryggvason G., Gíslason H.G., Magnússon M.K., Jónason J.G. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study // *Int. J. Cancer*. 2005. Vol. 117. № 2. P. 289-293.
8. Corless C.L., Heinrich M.C. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas // *Annu. Rev. Pathol.* 2008. Vol. 3. P. 557-586.
9. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis // *Virchows Arch.* 2001. Vol. 438. № 1. P. 1-12.
10. Mazur M.T., Clark H.B. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis // *Am. J. Surg. Pathol.* 1983. Vol. 7. № 6. P. 507-519.
11. Серяков А.П. Гастроинтестинальные стромальные опухоли // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010. Т. 20. № 4. С. 49-57.
12. Blay J.Y., Bonvalot S., Casali P. et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. № 4. P. 566-578.
13. Singer S., Rubin B.P., Lux M.L. et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 18. P. 3898-3905.
14. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors // *Science*. 1998. Vol. 279. № 5350. P. 577-580.
15. Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S. et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach // *Hum. Pathol.* 2006. Vol. 37. № 12. P. 1527-1535.
16. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006. Vol. 130. № 10. P. 1466-1478.
17. Miettinen M., Makhlof H., Sobin L.H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up // *Am. J. Surg. Pathol.* 2006. Vol. 30. № 4. P. 477-489.
18. Rubin B.P., Heinrich M.C., Corless C.L. Gastrointestinal stromal tumour // *Lancet*. 2007. Vol. 369. № 9574. P. 1731-1741.
19. Стилиди И.С., Архири П.П., Никулин М.П. и др. Клинико-морфологические факторы прогноза у больных стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта // *Фарматека*. 2010. № 6. С. 50-54.
20. Demetri G.D., Benjamin R., Blanke C.D. et al. NCCN Task Force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – expansion and update of NCCN clinical practice guidelines // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2004. Vol. 2. Suppl. 1. P. S1-S26.
21. Orosz Z., Tornóczy T., Sápi Z. Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 136 cases // *Pathol. Oncol. Res.* 2005. Vol. 11. № 1. P. 11-21.
22. ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. 2010. P. 147-153.
23. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach // *Hum. Pathol.* 2002. Vol. 33. № 5. P. 459-465.
24. Dematteo R.P., Gold J.S., Saran L. et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) // *Cancer*. 2008. Vol. 112. № 3. P. 608-615.
25. Debiec-Rychter M., Sciort R., Le Cesne A. et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours // *Eur. J. Cancer*. 2006. Vol. 42. № 8. P. 1093-1103.
26. Sakurai S., Hasegawa T., Sakuma Y. et al. Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene // *Hum. Pathol.* 2004. Vol. 35. № 10. P. 1223-1230.
27. Wardelmann E., Hrychyk A., Merkelbach-Bruse S. et al. Association of platelet-derived growth factor receptor alpha mutations with gastric primary site and epithelioid or mixed cell morphology in gastrointestinal stromal tumors // *J. Mol. Diagn.* 2004. Vol. 6. № 3. P. 197-204.
28. Wasag B., Debiec-Rychter M., Pauwels P. et al. Differential expression of KIT/PDGFRα mutant isoforms in epithelioid and mixed variants of gastrointestinal stromal tumors depends predominantly on the tumor site // *Mod. Pathol.* 2004. Vol. 17. № 8. P. 889-894.

Онкология

### Gastrointestinal stromal tumors: contemporary classification, differential diagnosis and prognostic factors

A.G. Kornilova<sup>1</sup>, L.M. Kogoniya<sup>1</sup>, V.S. Mazurin<sup>1</sup>, S.V. Mordanov<sup>2</sup>, O.S. Oksenyuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Contact person: Anush Grigoryevna Kornilova, doc.kornilova@mail.ru

Contemporary classification, differential diagnostics and prognostic factors for gastrointestinal stromal tumors are outlined.

**Key words:** gastrointestinal stromal tumors, classification, prognostic factors



# Модификаторы биологических реакций (иммуномодуляторы, интерфероны, интерлейкины) в терапии злокачественных опухолей

Е.В. Артамонова

Адрес для переписки: Елена Владимировна Артамонова, artamonovae@mail.ru

*В статье обсуждаются возможности применения иммуностимулирующих лекарственных средств у онкологических больных. Возможность проведения иммунокорректирующей терапии в данной группе пациентов обусловлена тем, что прогрессирующая опухоль вызывает серьезные изменения в иммунном ответе, которые усугубляются химио- или лучевой терапией. Однако коррекция нарушений иммунитета должна быть обоснована, проводится под строгим иммунологическим контролем и с использованием препаратов, механизм действия которых хорошо изучен и направлен на стимуляцию именно подавленного звена иммунной системы.*

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, иммуностимулирующие лекарственные средства, иммуномодуляторы, интерфероны, интерлейкины

## Введение

Модификаторы биологических реакций, или, как их иногда называют в отечественной литературе, иммуностимулирующие лекарственные средства, могут применяться в онкологии:

- для «базисной» иммунотерапии опухолей с целью получения непосредственного противоопухолевого эффекта или предотвращения рецидивов заболевания;
- для профилактики и лечения сопутствующих инфекционных осложнений, а также снижения

побочных эффектов традиционного лечения (химиотерапии или лучевой терапии).

Применение интерферонов (ИФН) или интерлейкинов в качестве противоопухолевых препаратов (например, в терапии распространенного рака почки или в адъювантной терапии меланомы) широко рассматривается в специальной литературе, посвященной соответствующим заболеваниям. В данной статье мы обсудим особенности этих лекарственных средств, а также общие вопросы,

связанные с иммунокорректирующими мероприятиями у онкологических больных.

Необходимо отметить, что цитокины (ИФН и интерлейкины) являются препаратами биологического происхождения, а по мнению экспертов Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA), получение дженериков (то есть полных аналогов) биологических макромолекул невозможно. В настоящее время в отношении биофармацевтических препаратов рекомендовано использование термина «биосимиляр» (схожий, но не идентичный оригинальному препарату). Некоторые из этих лекарственных средств имеют уникальные характеристики, поэтому в ряде случаев использование торговых наименований является оправданным.

Иммунная система представляет собой сложную многоуровневую систему разных типов клеток, в которых реализуется комплекс реакций распознавания «свой – чужой». Данный комплекс состоит как из стимулирующих, так и ингибирующих компонентов, включая многочисленные механизмы иммунологической толерантно-



ти, без которой собственные ткани организма будут быстро разрушены в результате аутоиммунной атаки [1]. Однако раковые клетки являются производными нормальных клеток самого организма, поэтому отличить одни от других клеткам иммунной системы весьма непросто. Кроме того, успешному выживанию опухолей способствуют приобретенные ими механизмы ускользания от иммунологического надзора [2].

Нормальное функционирование иммунной системы подразумевает целую серию многоуровневых комплексных взаимодействий, причем одной экспрессии опухолеассоциированных антигенов и распознавания их иммунной системой для развития полноценного иммунного ответа недостаточно [3]. Т-клеточный ответ начинается с презентации опухолеассоциированного антигена антигенпрезентирующей клеткой в виде комплекса «пептид – молекула антигена тканевой совместимости» (human leucocyte antigens – HLA, или главный комплекс гистосовместимости: major histocompatibility complex – MHC). Второй сигнал обеспечивается взаимодействием костимулирующего рецептора CD28 на поверхности Т-лимфоцита с молекулами B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86) на поверхности антигенпрезентирующей клетки. Поверхностные молекулы CD28 и антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (Cytolytic T-lymphocyte associated Antigen – CTLA4) обеспечивают стимулирующие (CD28) или подавляющие (CTLA4) модулирующие сигналы на ранних стадиях иммунного ответа. CD28 запускает и поддерживает Т-клеточный ответ в значительной мере путем индукции и усиления экспрессии активирующих цитокинов [4–7]. Однако блокада иммунного ответа, по крайней мере частично, осуществляется с помощью иммуносупрессивных цитокинов. Например, адаптивные Tregs (regulatory Foxp3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T-cells – регуляторные Foxp3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Т-клетки) могут секретировать такие

иммуносупрессивные цитокины, как интерлейкин 10 и трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta). Таким образом, активация Т-лимфоцитов модулируется стимулирующими и ингибирующими сигналами, опосредованными в том числе различными цитокинами, которые вместе координируют ответ иммунной системы [8, 9].

Одним из важных факторов появления и дальнейшей прогрессии опухоли является механизм ускользания опухолевых клеток от надзора иммунной системы. Существует несколько типов доказанных механизмов ускользания от иммунного надзора [10]:

- утрата опухолевыми клетками некоторых типов молекул HLA первого класса, необходимых для распознавания антигенных пептидов опухолевых клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами;
- отсутствие экспрессии на опухолевых клетках молекул ко-стимуляции CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2), которые распознаются корецептором CD28 (без сигнала, поступающего с корецептора, вместо активации развивается энергия Т-лимфоцитов);
- индукция опухолевым антигеном образования антител, «защищающих» злокачественные клетки от действия цитотоксических Т-лимфоцитов;
- выделение опухолевыми клетками растворимых форм мембранных антигенов или синтез секреторных вариантов антигенов, «перехватывающих» эффекторы иммунной системы;
- отбор тех вариантов мутаций, на которые факторы специфической защиты не реагируют.

Не менее важно (особенно при использовании модификаторов биологических реакций с целью иммунокоррекции у конкретного больного) установить вариант элиминационного дефицита иммунной системы, который может быть относительным (количество мутированных клеток превышает элиминационные возможности иммунной системы) или абсолютным (нарушение функциони-

вания самой иммунной системы). Так, развитие опухолевого процесса с определенно установленным канцерогеном чаще обусловлено относительным элиминационным дефицитом иммунной системы. Появление спонтанных опухолей на фоне неизменных количественных и качественных параметров иммунной системы (что встречается достаточно часто) связано, вероятно, с механизмами ускользания опухолевых клеток от иммунологического надзора. Спонтанные опухоли на фоне нарушенных характеристик иммунного статуса могут свидетельствовать о наличии абсолютного элиминационного дефицита.

С одной стороны, различные отклонения в системе иммунологического надзора играют важнейшую роль в развитии опухолей. Выделяют недостаточность распознавания ассоциированных с опухолью специфических антигенов, иммунологическую толерантность; ускользание опухоли от иммунного ответа, иммунологический дефицит хозяина, неправильное функционирование эффекторных механизмов иммунного ответа. С другой стороны, сами методы лечения злокачественных новообразований, такие как химиотерапия или лучевая терапия, связаны с развитием иммуносупрессии, что обосновывает необходимость ее коррекции.

### **Иммунотропные лекарственные средства: общая характеристика**

По своей направленности различают три вида воздействия иммунотропных лекарственных средств на иммунную систему.

1. Иммуномодулирующее, при котором уровень нормально функционирующих звеньев иммунной системы не меняется или колеблется в нормальных пределах, а дефектно функционирующие звенья как при различных иммунодефицитах вторичного характера, так и при гиперергических иммунопатологических состояниях возвращаются к нормальному уровню функционирования.

Онкология





2. Иммунодепрессивное, угнетающее активность различных звеньев иммунной системы.
3. Иммуностимулирующее, повышающее активность как поврежденных (депрессивных), так и неповрежденных звеньев иммунной системы.

Существует две классификации иммуотропных лекарственных средств в зависимости от происхождения и механизма действия. По происхождению все иммуотропные лекарственные средства подразделяют на экзогенные, эндогенные и химически чистые [11]. В подавляющем большинстве экзогенные лекарственные средства – это вещества микробного (в основном бактериального или грибкового) происхождения. В настоящее время в распоряжении иммунологов имеется достаточно большое число таких препаратов: Пирогенал, Рибомунил, нуклеинат натрия и др. К иммуотропным лекарственным средствам эндогенного происхождения относятся иммунорегуляторные пептиды (Тактивин, Миелопид, Тимоген и др.) и цитокины, включая рекомбинантные цитокины, а также колониестимулирующие факторы, с успехом применяемые у онкологических больных. В третью группу включены синтетические аналоги препаратов первых двух групп, а также вещества, полученные в результате направленного химического синтеза, например, полиэлектролиты, Полиоксидоний и др. Иммуномодуляторной активностью обладают и препараты на основе природных факторов (экстракты растений и т.д.).

В целом свыше 40 лекарственных средств, оказывающих иммуномодулирующее действие, разрешены к применению в России. Это в основном цитокины, экстракты тимуса и синтетические препараты.

### Иммуномодуляторы

Иммуномодуляторы – это лекарственные средства, которые обладают иммуотропной активностью и в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную им-

мунную защиту). Необходимость применения иммуномодуляторов в онкологии связана не только с патогенетическими особенностями заболеваний, но и с методами их лечения: химио- и лучевая терапия, а также любые оперативные вмешательства индуцируют или усугубляют вторичную иммунную недостаточность.

По механизму действия можно выделить иммуномодуляторы с преимущественным воздействием на Т-, В-системы иммунитета и фагоцитоз. Следует иметь в виду, что любой иммуномодулятор, преимущественно влияющий на фагоцитоз, гуморальный или клеточный иммунитет, помимо действия на этот компонент иммунитета будет оказывать в той или иной степени эффект и на другие компоненты иммунной системы [12].

Несмотря на то что многие солидные опухоли характеризуются экспрессией целого ряда опухолеассоциированных антигенов (муцин 1, раковоэмбриональный антиген и т.д.) в сочетании с различными нарушениями иммунного статуса, иммуномодуляторы в настоящее время не входят в стандарты лечения злокачественных новообразований, так как не решают основных задач по получению непосредственного противоопухолевого эффекта или профилактике рецидивов опухоли. Тем не менее препараты данного класса могут оказаться чрезвычайно полезными для снижения побочных эффектов традиционной противоопухолевой терапии, а также для профилактики и лечения сопутствующих инфекционных осложнений. Кроме того, интенсивное адъювантное лечение нередко приводит к выраженной токсичности, увеличению интервалов между курсами лечения и сокращению их числа, что в свою очередь не только ухудшает качество жизни, но и снижает показатели выживаемости пациентов [13]. Иммуномодуляторы могут уменьшить частоту побочных эффектов и помочь провести запланированную терапию в полном объеме.

Азоксимера бромид (торговое название Полиоксидоний) Азоксимера бромид – сополимер N-окси-1,4-этиленпиперазин и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазоний бромида.

*Механизм действия и фармакологические эффекты.* Препарат представляет собой высокомолекулярное (молекулярная масса 100 kD) физиологически активное соединение, обладающее иммуностимулирующим, бактерицидным, мембраностабилизирующим и антиоксидантным свойствами [14]. Он взаимодействует практически со всеми клетками иммунной системы, но проникает внутрь только нейтрофилов и моноцитов и практически не поступает в лимфоциты. Взаимодействие азоксимера бромида с нейтрофилами и моноцитами приводит к изменению их функциональной активности с усилением синтеза цитокинов и фагоцитоза. Способность препарата стимулировать бактерицидные свойства нейтрофилов связана с активацией кислородо-независимых механизмов бактерицидности. Важно отметить, что азоксимера бромид индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов только при их исходно низких или средних уровнях и не влияет или даже несколько понижает их выработку при исходно повышенных уровнях. При взаимодействии с мононуклеарами периферической крови он также усиливает цитотоксичность естественных киллеров (natural killer – NK-клетки) в случае исходно пониженной их активности, а на нормальные или повышенные уровни цитотоксичности не воздействует. Антиоксидантные свойства препарата связаны с его полимерной природой, которая и определяет высокие адсорбционные свойства. Кроме того, азоксимера бромид повышает устойчивость мембран клеток и обладает выраженным антиоксидантным действием, снижая токсичность лекарственных препаратов при их совместном применении [15].





**Фармакокинетика.** После приема внутрь препарат в виде таблеток быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, биодоступность составляет примерно 50%. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови достигается через 3 часа после приема, распределяется в основном в межклеточной жидкости. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 18 часов. Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения обладает высокой биодоступностью (89%);  $C_{max}$  в крови после в/м введения достигается через 40 минут. Действующее вещество быстро распределяется по всем органам и тканям.  $T_{1/2}$  при в/в введении составляет 25,4 часа, при в/м введении – 36,2 часа. Суппозитории также обладают высокой биодоступностью (не менее 70%),  $C_{max}$  в крови достигается через 1 час после введения,  $T_{1/2}$  составляет 36,2 часа. В организме препарат гидролизует до олигомеров, которые выводятся преимущественно почками. Кумулятивный эффект отсутствует.

**Место в терапии.** Для применения в онкологии азоксимера бромида рекомендован:

- в процессе и после химио- и лучевой терапии опухолей для снижения иммуносупрессивного, нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов;
- в комплексной терапии для коррекции иммунной недостаточности в процессе и после химио- и лучевой терапии опухолей.

**Переносимость и побочные эффекты.** О побочном действии таблеток и суппозиториев не сообщалось, возможна болезненность в месте инъекции при в/м введении.

**Противопоказания.** Для всех лекарственных форм – повышенная индивидуальная чувствительность, беременность и лактация (клинический опыт отсутствует), дополнительно для таблеток – детский возраст до 12 лет, для суппозиториев – детский возраст до 6 лет.

**С осторожностью.** Для всех лекарственных форм – острая почечная недостаточность; дополнительно для таблеток – непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозогалактозная мальабсорбция; для лиофилизата – детский возраст до 6 месяцев (клинический опыт применения ограничен).

**Взаимодействие.** Не установлено. Возможно применение со многими лекарственными средствами, в том числе с антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, бронхолитиками, глюкокортикостероидами, цитостатиками и бета-адреносиметиками.

**Способ применения и дозы (в онкологии).** До и на фоне химиотерапии для снижения иммунодепрессивного, гепато- и нефротоксического действия химиотерапевтических средств – по 6–12 мг через день курсом не менее 10 инъекций, далее частота введения определяется врачом в зависимости от переносимости и длительности химио- и лучевой терапии.

Для профилактики иммунодепрессивного влияния опухоли, коррекции иммунодефицита после химио- и лучевой терапии, после хирургического удаления опухоли показано длительное применение препарата (от 2–3 месяцев до 1 года) по 6–12 мг 1–2 раза в неделю.

Для больных, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, онкологических, имеющих приобретенный дефект иммунной системы – ВИЧ, подвергшихся облучению, показана длительная (от 2–3 месяцев до 1 года) поддерживающая терапия суппозиториями (взрослым – по 12 мг, детям старше 6 лет – по 6 мг 1–2 раза в неделю).

В составе комплексной терапии на фоне химио- и лучевой терапии по 1 суппозиторию ежедневно за 2–3 дня до начала курса терапии, далее частота введения суппозиториев определяется врачом в зависимости от переносимости и длительности химио- и лучевой терапии.

Иммуномодуляторы могут способствовать снижению побочных эффектов традиционной противоопухолевой терапии, с успехом использоваться в профилактике и лечении сопутствующих инфекционных осложнений, уменьшать частоту побочных эффектов и позволить провести запланированную терапию в полном объеме.

Влияние азоксимера бромида на переносимость адъювантной химиотерапии или химиолучевой терапии у больных раком молочной железы было изучено в рандомизированном исследовании [16]. После выполнения радикальной операции пациенткам проводили 4 курса химиотерапии по схеме FAC (фторурацил, адриабластин, циклофосфан) в стандартных дозах с интервалом 3 недели ± лучевая терапия на область молочной железы и зоны регионарного метастазирования ± лучевая кастрация. В основной группе ( $n=31$ ) в интервалах между курсами FAC применяли азоксимера бромид по 6 мг в/м через день с 3-го по 19-й день цикла (9 инъекций), в контрольной группе ( $n=31$ ) дополнительная терапия не использовалась. Было показано, что иммуномодулятор существенно не влиял на «плотность дозы» химиопрепаратов, однако снижал частоту инфекционных осложнений у указанной категории пациенток. Лучевая терапия проводилась параллельно с лекарственным лечением и заканчивалась за 7–10 дней до третьего курса химиотерапии, среднее число лейкоцитов перед третьим курсом FAC было выше в основной группе ( $4333,3 \pm 481,7$ ) по сравнению с контрольной ( $3133,3 \pm 300,0$ ) ( $p=0,046$ ). У больных с исходно сниженными показателями иммунного статуса



В нескольких контролируемых исследованиях у больных с опухолями (рак желудка и пищевода, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, гипернефроидный рак, рак легкого) применение Галавита до и после хирургических вмешательств значительно уменьшало частоту осложнений и ускоряло реабилитацию больных.

азоксимера бромид обеспечивал нормализацию содержания CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, а также CD16<sup>+</sup> клеток. Отмечено положительное влияние иммуномодуляторов на показатели качества жизни больных [17]. Побочных эффектов от приема препарата не выявлено.

### Мурамилпептиды

Более полувека для стимуляции иммунного ответа у экспериментальных животных используется адьювант Фрейнда, главным действующим началом которого являются убитые микобактерии туберкулеза, однако в лечебных целях он не применяется из-за тяжелой токсичности. В конце 1970-х гг. было установлено, что основной его эффект связан с небольшим структурным участком пептидогликановой цепи стенки микобактерии – мурамилдипептидом. На его основе в Японии, Франции, США был синтезирован целый ряд препаратов, которые обладают более выраженным по сравнению с мурамилдипептидом иммуностимулирующим эффектом и медленнее выводятся из организма. Некоторые из них проходят в настоящее время II фазу клинических испытаний. Ромуртид разрешен для применения в Японии у онкологических больных с лейкопенией, возникшей в результате лучевой или химиотерапии.

### Глюкозаминилмурамилдипептид (торговое название Ликопид)

В институте биоорганической химии РАН выделен другой повторяющийся фрагмент клеточной стенки практически всех известных бактерий – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), который превосходит мурамилдипептид в отношении иммунорегулирующей активности. На основе ГМДП создано еще одно перспективное для практической онкологии лекарственное средство мурамилдипептидного ряда – Ликопид. Ликопид (4-О-(2-ацетиламино-2-дезоксид-бета-D-глюкопиранозил)-N-ацетилмурамил]-L-аланил-D-альфа-глутамиламид) является синтетическим аналогом ГМДП.

**Механизм действия и фармакологические эффекты.** Иммуностимулирующий препарат, биологическая активность которого обусловлена наличием специфических центров связывания (рецепторов) к ГМДП, локализованных в эндоплазме фагоцитов и Т-лимфоцитов. Главной мишенью ГМДП в организме являются клетки моноцитарно-макрофагальной системы. В результате их стимуляции запускаются все звенья антибактериальной и противовирусной иммунной защиты организма: фагоцитоз, цитотоксическая активность макрофагов, НК-клеток и Т-лимфоцитов, а также гуморальный иммунитет. При этом воздействие препарата на организм человека в наибольшей степени приближено к процессу естественной иммунорегуляции. Фармакологическое действие осуществляется посредством усиления выработки интерлейкинов 1, 6, 12, фактора некроза опухолей альфа, ИФН-гамма. Препарат повышает активность НК-клеток. Кроме того, ГМДП способен стимулировать лейкопоз за счет активации моноцитами/макрофагами выработки колоние-стимулирующих факторов [18, 19, 20, 21].

**Фармакокинетика.** Биодоступность составляет 7–13%, T<sub>1/2</sub> – 4,29 часа. C<sub>max</sub> в плазме крови достигается через 1,5 часа после

приема. Препарат активных метаболитов не образует, выводится из организма в неизменном виде в основном через почки.

**Место в терапии.** Препарат применяется для комплексной терапии состояний, сопровождающихся вторичными иммунодефицитами. Отдельно зарегистрированного показания для использования в онкологии нет, однако имеются данные о целесообразности применения ГМДП у больных раком молочной железы в процессе проведения адъювантной химиотерапии [22]. Изученный режим – по 10 мг внутрь 1 раз в день в течение 10 дней в интервалах между курсами химиотерапии по схеме FAC.

**Противопоказания.** Индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, беременность и лактация, аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения, состояния, сопровождающиеся лихорадкой выше 38 °С.

**Побочные эффекты.** В начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры (не выше 37,9 °С), что не является показанием к отмене препарата.

**Взаимодействие.** Препарат усиливает действие антибиотиков из группы полусинтетических пенициллинов, фторхинолонов, цефалоспоринов, полиеновых производных, отмечается синергизм в отношении противовирусных и антигрибковых лекарств. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикостероиды уменьшают биологический эффект препарата. Нецелесообразно совместное назначение препарата с сульфаниламидами, тетрациклинами.

### Мурамилтрипептид фосфатидилэтанолламин

Несмотря на то что развитие опухоли связано с тем или иным нарушением в функционировании иммунной системы, считается, что применение иммуномодуляторов не улучшает показатели выживаемости пациентов. Однако в большинстве случаев препараты данного класса применялись



в комплексной терапии диссеминированных форм заболевания. Возможно, перспективным окажется использование иммуномодуляторов у радикально пролеченных пациентов (для борьбы с так называемой минимальной резидуальной болезнью и профилактики рецидивов опухоли). Первым успешным исследованием такого рода стало исследование Группы, занимающейся вопросами детской онкологии (Children's Oncology Group), в котором оценили эффективность применения иммуномодулятора мурамилтрипептида в дополнение к различным режимам химиотерапии остеогенной саркомы у детей [23].

Мурамилтрипептид фосфатидилэтаноламин представляет собой синтетический аналог мурамилдипептида – фрагмента клеточной стенки бактерий (препараты этой группы обсуждались выше). В доклинических испытаниях цитостатики не снижали стимулирующий эффект мурамилтрипептида в отношении цитотоксичности макрофагов [24]. В проспективное рандомизированное исследование было включено 662 больных остеосаркомой без клинически определяемых метастазов. Было установлено, что применение иммуномодулятора достоверно увеличивало общую выживаемость пациентов (отношение рисков 0,71, 95% доверительный интервал 0,52–0,96). Показатели шестилетней общей выживаемости составили 70% для химиотерапии и 78% для химиотерапии и приема иммуномодулятора ( $p=0,03$ ) [23].

**Аминодигидрофталазиндион натрия** (торговое название Галавит)

**Механизм действия и фармакологические эффекты.** Галавит – производное аминофталагидразида – обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Иммуномодулирующие свойства обусловлены способностью препарата избирательно воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток, прежде всего моноцитов/

макрофагов, нейтрофилов, НК-клеток, повышая или понижая их функционально-метаболическую активность в зависимости от исходных значений. Галавит регулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, стимулирует синтез эндогенных ИФН альфа и гамма, повышает уровень иммуноглобулинов классов G, M, A и их аффинитет [25–29]. Противовоспалительные свойства обусловлены способностью препарата на 6–8 часов обратимо ингибировать синтез гиперактивированными макрофагами провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкинов 1 и 6, активных форм кислорода и других провоспалительных цитокинов), определяющих степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации. Нормализация функционального состояния макрофагов/моноцитов приводит к снижению выраженности интоксикационного синдрома, продолжительности воспалительного процесса [30]. Антиоксидантный механизм действия препарата реализуется несколькими путями:

- прямое антиоксидантное действие: химическая инактивация реакционных соединений (перекись водорода, гипохлорит-ион);
- двойное: буферное окислительно-восстановительное действие;
- опосредованное антиоксидантное действие: двухфазное воздействие на антиоксидантные ферменты (стимуляция в ранние сроки с последующим компенсаторным снижением);
- обратимое ингибирование (на 6–8 часов) синтеза гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода и перекисных радикалов [31, 32].

**Фармакокинетика.** Препарат выводится преимущественно почками. После в/м инъекции  $T_{1/2}$  составляет 30–40 минут; применения *per rectum* – 40–60 минут; сублингвально – 30 минут. Основные фармакологические эффекты наблюдаются в течение 72 часов.

**Место в терапии.** Препарат показан в качестве иммуномодулиру-

ющего и противовоспалительного средства в комплексной терапии взрослых и подростков с 12 лет (в/м инъекции, суппозитории ректальные, таблетки сублингвальные), с 6 лет (суппозитории ректальные), включая послеоперационные гнойно-септические осложнения и их профилактику (в том числе у онкологических больных). Рекомендуемый режим применения препарата для коррекции иммунодефицита у онкологических больных при хирургическом вмешательстве – по 100 мг 1 раз в день 5 инъекций до операции, 5 инъекций после операции по 100 мг через день и 5 инъекций по 100 мг с интервалом 72 часа (курс до 20 инъекций).

Л.И. Коробкова и соавт. [33] оценили эффективность проведения полихимиотерапии по схеме FАС у больных диссеминированным раком молочной железы на фоне применения Галавита. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании было показано, что применение препарата приводит к улучшению показателей иммунного статуса, позволяет повысить переносимость химиотерапии и общую резистентность организма, а также качество жизни пациенток.

В нескольких контролируемых исследованиях у больных с опухолями (рак желудка и пищевода, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, гипернефроидный рак, рак легкого) применение Галавита до и после хирургических вмешательств значительно уменьшало частоту осложнений и ускоряло реабилитацию больных. В иммунном статусе происходило увеличение исходно сниженных показателей Т-клеточного иммунитета:  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ , иммунорегуляторного индекса  $CD4^+/CD8^+$ , а также повышение числа  $CD20^+$  В-лимфоцитов и лимфоцитов, экспрессирующих антигены активации HLA-DR и CD38. В результате наблюдалось восстановление исходно сниженной фагоцитарной функции нейтрофилов у онкологических пациентов, что является



неблагоприятным фактором развития гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

В метаанализе 4 исследований с участием онкологических больных (n=308) на фоне применения Галавита в комплексной терапии после хирургических вмешательств частота гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде сократилась до 15,7% (против 40,3% в группе контроля;  $p < 0,01$ ), а статистический показатель – среднее число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход (number need to treat – NNT), – составил 4 [34].

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, беременность, лактация.

**Побочные эффекты.** Аллергические реакции.

**Взаимодействия.** При одновременном применении возможно снижение курсовых доз антибиотиков.

**Тилорон (торговые названия Амиксин, Лавомакс, Тилаксин)**

Тилорон (2,7-Бис-[2-(диэтиламино)этокси]-9Н-флуорен-9-он (и в виде дигидрохлорида) – препарат синтетического происхождения, обладающий противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

**Механизм действия и фармакологические эффекты.** Индуцирует в организме синтез ИФН, повышает концентрацию интерлейкина 2, а также стимулирует стволовые клетки костного мозга и нормализует иммунорегуляторный индекс. **Фармакокинетика.** После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 60%. Связывание с белками плазмы – около 80%. Не подвергается биотрансформации.  $T_{1/2}$  составляет 48 часов. Выводится в неизменном виде с фекалиями (70%) и мочой (9%). Не кумулирует в организме. **Место в терапии.** В эксперименте получены данные о противо-

опухолевой активности тилорона [35], однако широких исследований у онкологических больных не проводилось, и в настоящее время препарат разрешен для клинического применения как противовирусное иммуностимулирующее средство.

#### Прочие препараты

Для лечения вторичных иммунодефицитных состояний, в том числе у онкологических больных, широко используются препараты тимуса (Тактивин и Тималин), которые представляют собой полипептиды, получаемые путем экстракции из тимуса крупного рогатого скота, а также синтетический тимомиметик аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан).

Имеются сообщения об использовании иммуномодулятора натрия дезоксирибонуклеата (Деринат) для коррекции миелосупрессии во время проведения химиолучевой терапии у онкологических больных. Препарат представляет собой натриевую соль двухспиральной высокоочищенной деполимеризованной нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты с молекулярной массой 270–500 kD. Иммуномодулирующее действие препарата проявляется в увеличении количества Т-лимфоцитов, НК-клеток, воздействии на гуморальное звено иммунитета, повышении адгезии, а также увеличении числа и активности нейтрофилов и макрофагов [36]. Показано, что его применение по окончании комплексной терапии рака молочной железы приводит к восстановлению числа лейкоцитов и нормализации исходно пониженных иммунологических показателей [37]

Необходимо отметить, что с точки зрения доказательной медицины эффективность таких препаратов, как Тималин и Тимоген, и прочих иммуномодуляторов, получивших широкое распространение в российской врачебной практике, в клинических исследованиях не доказана. Ни один из «стимуляторов»

иммунитета вроде левамизола, тилорона и др. не имеет убедительных доказательств полезности, включая и онкологическую практику, так как их широкомасштабные рандомизированные исследования до сегодняшнего дня не проводились. Тем не менее ведущие специалисты-иммунологи считают необходимым проведение коррекции вторичных иммунодефицитов различного генеза, в том числе с помощью различных иммуномодуляторов [38, 39]. В любом случае вопрос о применении иммуномодуляторов у онкологических больных является до конца не изученным. Наиболее сложно правильно оценить целесообразность назначения иммунокорректирующего лечения и его эффективность. По мнению специалистов-иммунологов, наиболее целесообразно назначать иммуномодуляторы при вторичных иммунодефицитах, проявляющихся в виде хронических, вялотекущих, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов любой локализации. Наличие таких процессов говорит о существовании в иммунной системе того или иного дефекта и, следовательно, служит основанием для назначения иммуномодуляторов. Как правило, иммуномодуляторы используют в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противовирусными или противогрибковыми средствами. Предпочтительно начинать применение иммуномодуляторов с первого дня назначения этиотропных средств. Лечение иммуномодуляторами желательно проводить под контролем оценки параметров иммунной системы.

#### Интерфероны

ИФН представляет собой низкомолекулярный белок (20–40 kD) глобулиновой природы. ИФН был открыт в 1957 г. А. Isaaks и Y. Lindenmann как гликопротеид, синтезируемый клеткой в ответ на проникновение в нее вируса (интерференция – препятствование, отталкивание).





ИФН и иммунная система действуют в тесной взаимосвязи: клетки иммунной системы выявляют чужеродные белки, а ИФН, синтезируемые ими и многими другими неиммунными клетками, вместе со многими другими защитными факторами обеспечивают постоянство нуклеинового состава организма. В целом ИФН обладает различными биологическими эффектами, включая противовирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее (как у цитокинов) действие. Выделяют два основных типа ИФН. Продукция ИФН 1 типа осуществляется в основном лейкоцитами, фибробластами и др. и индуцируется непосредственно вирусами или опухолевыми клетками. ИФН 2 типа вырабатывается Т-лимфоцитами в ответ на стимуляцию различными антигенами. В основе противовирусного действия ИФН лежит блокада фундаментальных процессов репарации нуклеиновых кислот и белков нуклеокапсида (к действию ИФН чувствительны практически все вирусы, в том числе цитолитические, интегрирующие, медленные, включая ВИЧ). Антипролиферативное действие обусловлено множеством эффектов, включая ингибирование трансляции, подавление экспрессии ростовых факторов, усиление деградации внутриклеточной информационной рибонуклеиновой кислоты и др. ИФН оказывает обратимое блокирующее действие на дифференцировку нормальных и злокачественных клеток, причем эффект является дозозависимым: высокие дозы ИФН блокируют клеточную дифференцировку, а низкие могут способствовать ее активации. Необходимо понимать, что противоопухолевая активность ИФН связана не только с антипролиферативным, но и с иммуномодулирующим действием, и с иммунобиологической точки зрения ИФН должен рассматриваться прежде всего как иммуномодулятор. ИФН играет важную роль в развитии реакций неспецифического кле-

точного иммунитета. Иммунорегуляторное действие ИФН связано с активацией макрофагально-фагоцитарной системы, стимуляцией экспрессии HLA первого и второго класса (утрата молекул HLA является одним из важных механизмов избегания опухолью иммунологического надзора), активацией NK-клеток, Т-лимфоцитов, модуляцией дифференцировки В-клеток. Иммуномодуляторные эффекты ИФН неоднозначны: он может тормозить или усиливать антителообразование, а влияние на активность субпопуляций иммунокомпетентных клеток зависит от дозы ИФН и времени его введения относительно фазы иммунного ответа [40]. Кроме того, ИФН участвует в процессах ангиогенеза, взаимодействуя с эндотелиальными клетками сосудов. Одним из интересных эффектов ИФН является уменьшение выраженности фиброза. Необходимо также остановиться на побочных эффектах интерферона. Основным является гриппоподобный синдром, который может оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, почки и центральную нервную систему. Антипролиферативный эффект может проявляться в том числе действием на систему кроветворения, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, а взаимодействие ИФН с опиатными рецепторами иногда приводит к нейротоксичности и дисфункции центральной нервной системы. В настоящее время для клинического применения разрешено большое количество препаратов ИФН. По типу активного комплекса эти препараты делятся на ИФН-альфа (в организме продуцируется Т- и В-лейкоцитами), ИФН-бета (вырабатывается фибробластами) и ИФН-гамма (выделяется Т-лимфоцитами и NK-клетками). Наиболее изученным и широко применяемым, в том числе и в онкологии, является ИФН-альфа. ИФН-бета в онкологии не используется (показание – рассеянный склероз).

В комплексной терапии онкологических заболеваний, а также для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у онкологических больных представляется перспективным применение препаратов, содержащих релиз-активные антитела к ИФН-гамма (Анаферон/Анаферон детский).

### Интерферон-альфа

По технологии получения различают природные (первого поколения) и рекомбинантные (второго поколения) ИФН. Природные ИФН имеют лейкоцитарное происхождение и, как производные крови, потенциально небезопасны с точки зрения контаминации вирусами человека. Однако препараты природного происхождения имеют определенные преимущества с точки зрения иммуномодулирующего действия, так как представляют собой физиологически сбалансированное сочетание различных подтипов ИФН. Рекомбинантный ИФН представляет собой отдельный подтип ИФН, так как является продуктом одного гена и в основном обладает теми же свойствами, что и человеческий лейкоцитарный ИФН, включая противовирусную, иммуномодулирующую и антипролиферативную активность.

Лекарственные формы ИФН включают инъекционные растворы, лиофилизаты, суппозитории, глазные капли, мази и гели, аэрозоли, интраназальные растворы, таблетированные формы, липосомы.

К отечественным препаратам ИФН-альфа первого поколения относится ИФН лейкоцитарный человеческий сухой (различные производители). Российскими препаратами второго поколения (рекомбинантный человеческий ИФН-альфа-2) являются Реаферон (лиофилизированный порошок для инъекций), Реаферон-ЕС-Ли-



пинт (лиофилизированный порошок, заключенный в липосомы, для перорального применения), Гриппферон (капли в нос), свечи Виферон и Кипферон, мази Виферон, Инфагель и Интерген. Кроме того, в Российской Федерации зарегистрировано большое количество импортных препаратов (все для инъекций), например Вэлферон, представляющих собой смесь подтипов человеческого ИФН-альфа, а также рекомбинантные ИФН-альфа-2b Реальдирон, Интрон А, ПегИнтрон (пегилированный ИФН-альфа-2b, отличается значительно более длительным периодом полувыведения), Роферон-А (ИФН-альфа-2a).

Основной целью применения ИФН-альфа в онкологии является получение прямого противоопухолевого эффекта. Препарат используется в лечении распространенного почечно-клеточного рака, меланомы, хронического миелолейкоза, волосатоклеточного лейкоза, миеломной болезни, лимфом, тромбоцитоза, связанного с миелопролиферативными заболеваниями, саркомы Капоши, карциноида и др. Для коррекции иммунодефицита удобно и безопасно назначать ИФН-альфа интраназально, перорально или ректально.

### Интерферон-гамма

В последние годы большое внимание уделяется изучению ИФН-гамма, который продуцируется

различными клетками, включая Т-хелперы 1 типа (CD4), клетки иммунологической памяти (CD45RO), Т-киллеры (CD8), NK-клетки (CD16, CD56), дендритные клетки (CD23, CD35), В-лимфоциты (CD22, CD23). Секретция ИФН-гамма происходит в результате воздействия практически любых антигенов. Для образования ИФН-гамма В-лимфоцитами в ряде случаев необходим интерлейкин 1. Интерлейкин 2 индуцирует синтез ИФН-гамма NK-клетками. Рецепторы к ИФН-гамма имеются на поверхности почти всех клеток организма, но наиболее высокоаффинные рецепторы расположены на Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, моноцитах, NK-клетках, фибробластах, нейтрофилах, эндотелиальных и клетках гладкой мускулатуры. В результате взаимодействия с рецепторами ИФН-гамма:

- индуцирует дифференцировку миелоидных клеток костного мозга (они приобретают рецепторы Fc-гамма-R для связывания иммуноглобулина типа G) и активирует антителозависимую клеточную цитотоксичность, осуществляемую зрелыми гранулоцитами;
- усиливает противоопухолевую активность макрофагов;
- усиливает противоопухолевое действие цитотоксических лимфоцитов, повышает неспецифическую активность NK-клеток;
- является одним из факторов дифференцировки В-лимфоцитов (может либо усиливать, либо подавлять В-клеточный ответ), индуцирует экспрессию молекул HLA первого и второго классов.

М.Е. Абрамов и соавт. [41] изучили ИФН-гамма (торговое название Ингарон) в сочетании с химиотерапией в лечении онкологических больных. В исследуемую группу входили больные диссеминированной меланомой, местнораспространенным раком молочной железы, раком шейки матки, которым проводилась полихимиотерапия в различных режимах. ИФН-гамма вводили по 500 тыс. ЕД

подкожно ежедневно в течение 5 дней до начала химиотерапии, затем в той же дозе 3 раза в неделю в течение интервала между курсами. Показано улучшение иммунологических показателей в процессе проведения химиотерапии. Кроме того, полученные данные могут свидетельствовать о важной роли ИФН-гамма в повышении результативности химиотерапии при злокачественных опухолях.

В комплексной терапии онкологических заболеваний, а также для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у этих больных представляется перспективным применение препаратов, содержащих релиз-активные антитела к ИФН-гамма (Анаферон/Анаферон детский).

Ключевой механизм действия релиз-активных антител к ИФН-гамма (Р-А к ИФН-гамма) заключается во влиянии на функциональное состояние системы ИФН. С помощью метода ядерно-магнитного резонанса было показано, что Р-А к ИФН-гамма вызывают конформационные изменения в молекуле ИФН-гамма. В результате конформационных изменений молекулы ИФН-гамма становятся более реактивными, что проявляется в повышении функциональной активности и увеличении эффективности взаимодействий молекул ИФН-гамма со своими рецепторами. Аналогичные пространственные изменения происходят в рецепторах к ИФН-гамма (положительная аллостерическая модуляция). В подтверждение данного феномена в радиолигандных исследованиях *in vitro* было выявлено, что Р-А к ИФН-гамма усиливают взаимодействие ИФН-гамма с его рецептором [42, 43].

Как было показано в экспериментальных и клинических исследованиях, прием препаратов Р-А к ИФН-гамма повышает уровень вирус-индуцированной продукции ИФН-гамма и ИФН-альфа. По мере элиминации вируса из организма стимулирующее влияние Анаферона/Анаферона детского на продукцию эндогенных ИФН

Интерлейкин 2 широко использовался в иммунотерапии злокачественных опухолей с целью получения непосредственного противоопухолевого эффекта при раке почки и меланоме, но с появлением таргетной терапии интерес к клиническому применению интерлейкина 2 в онкологии значительно утерян.



прекращается, и к моменту выздоровления уровни ИФН-гамма и ИФН-альфа понижаются до нормальных значений, что предотвращает развитие последствий гиперстимуляции (побочные эффекты) и состояние гипореактивности. В отсутствие вируса (период выздоровления и профилактический прием) прием препаратов Р-А к ИФН-гамма повышает по сравнению с плацебо показатели так называемой индуцированной продукции ИФН-гамма и ИФН-альфа. Это способствует более надежной защите пациентов, перенесших ОРВИ, в случае контакта с другими вирусами [44, 45].

В клинической практике отсутствуют прямые указания на применение препаратов Р-А к ИФН-гамма для лечения онкологических пациентов, однако в условиях экспериментальной модели карциномы легких Льюис у животных Р-А к ИФН-гамма, применяемые в комбинации с циклофосфаном, значительно потенцировали антиметастатический эффект циклофосфана, хотя и не оказывали влияния на рост опухолевого узла. Кроме того, при применении Р-А к ИФН-гамма на фоне хирургического удаления опухолевого узла препарат отменял стимуляцию метастазирования, вызванную удалением опухоли [46, 47].

Следует отметить, что применение релиз-активных препаратов, в частности препаратов Р-А к ИФН-гамма, не сопровождается токсическими эффектами. В исследовании хронической токсичности не зарегистрировано патологического влияния препаратов на органы и системы экспериментальных животных. Показано полное отсутствие повреждающего действия препаратов в исследованиях генотоксичности, репродуктивной токсичности, аллергизирующих свойств и иммунотоксичности. Напротив, согласно имеющимся экспериментальным данным, Анаферон детский обладает антимутagenными свойствами [48], что также указывает на перспективы его применения в онкологической практике.

Кроме того, накоплен значительный клинический опыт применения препаратов Р-А к ИФН-гамма для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у взрослых и детей (от 1 месяца и старше) из групп риска (пациенты с бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, пациенты с вторичной иммунной недостаточностью на фоне туберкулеза, инфекционного мононуклеоза, ВИЧ-инфекции, иммунокомпromетированные пациенты с ювенильным ревматоидным артритом, системными васкулитами) [49–57].

### Интерлейкины

Интерлейкины – группа цитокинов, которые синтезируются в основном лейкоцитами и участвуют в регуляции гемопоэза (интерлейкины 3, 5, 9, 11, 12, 13, 14), иммунного ответа, обеспечивая созревание, пролиферацию и функциональную активность иммунокомпетентных клеток (интерлейкины 1, 2, 5, 6, 8, 15, 18), воспаления (интерлейкины 1, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 15, 16, 18), апоптоза (интерлейкины 3, 5, 6, 7, 9, 12), ангиогенеза (интерлейкины 1, 4, 8, 13), нейрогенеза (интерлейкины 1, 3, 6, 9, 11) и др.

Интерлейкин 2 – основной цитокин, запускающий иммунный ответ и активирующий факторы, которые участвуют в противоопухолевой защите (фактор роста и дифференцировки Т-лимфоцитов и НК-клеток). Среди прямых иммунотропных эффектов интерлейкина 2 можно выделить:

- активацию клональной пролиферации Т-лимфоцитов;
- стимуляцию клеточной дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов;
- стимуляцию клональной пролиферации В-лимфоцитов;
- увеличение синтеза плазматическими клетками всех изотипов иммуноглобулинов;
- увеличение функциональной активности мононуклеарных фагоцитов;
- образование лимфокин-активированных киллеров;

- уменьшение спонтанного апоптоза Т-хелперов.

Кроме того, интерлейкин 2 препятствует формированию иммунологической толерантности (в случае сформировавшейся толерантности может способствовать ее преодолению), непосредственно воздействует на антигенпрезентирующие клетки, улучшая процессинг и презентацию антигенов, а также интенсифицирует образование эозинофилов и тромбоцитов и подавляет эритроидный и миелоидные ростки кроветворения. Таким образом, интерлейкин 2 является важным медиатором в основном клеточного иммунитета, однако в результате интегрального влияния его можно назвать ключевым медиатором иммунной системы, обеспечивающим адекватную иммунореактивность.

Очевидно, что спектр биологических эффектов интерлейкина 2 обеспечивает повышенное внимание к нему не только иммунологов и онкологов, но и других специалистов. В настоящее время разработано несколько препаратов рекомбинантного интерлейкина 2, наиболее распространенные из которых – альдеслейкин (торговое название Пролейкин, вырабатывается с использованием *Escherichia coli*) и Ронколейкин – дрожжевой рекомбинантный интерлейкин 2. Интерлейкин 2 широко использовался в иммунотерапии злокачественных опухолей с целью получения непосредственного противоопухолевого эффекта при таких заболеваниях, как рак почки и меланомы. В настоящее время это единственный вид системного лечения, который обеспечивает примерно 5% длительных полных регрессий при метастатическом раке почки (при условии применения высоких доз у специально отобранного контингента больных с небольшими метастазами в легкие) [58–63]. Однако проведенные клинические исследования оставили нерешенными достаточно большое число вопросов: высокие дозы интерлейкина 2 характеризуются высокой токсичностью;



сниженные дозы дают меньшую частоту нежелательных явлений, особенно гипотензии, однако не имеют преимуществ перед альтернативными режимами химиотерапии в отношении выживаемости и качества жизни [64, 65]. Аналогичные данные были получены в отношении метастатической меланомы в исследованиях I–II фазы: у небольшого числа предварительно леченных больных (0–8%) были зарегистрированы полные регрессии, однако подтверждения увеличения общей выживаемости в рандомизированных исследованиях не получено. В любом случае с появлением и развитием эффективной таргетной терапии интерес к клиническому применению интерлейкина 2 в онкологии значительно утерян. Интегративные эффекты интерлейкина 2 делают его важным компонентом коррекции иммунной недостаточности. Как мы уже го-

ворили ранее, в основе вторичной иммунной недостаточности лежит отсутствие необходимого для адекватных проявлений иммунореактивности количества клеток или их функциональная несостоятельность. Еще один значимый механизм развития вторичной иммунной недостаточности – дисбаланс компонентов систем иммунореактивности, в наибольшей степени проявляющийся в регуляторном звене иммунного гомеостаза. Имеются данные об эффективном применении Ронколейкина в составе комплексной терапии септических состояний различной этиологии [66].

### Заключение

Необходимо отметить обоснованность интереса клиницистов-онкологов к иммуностропным лекарственным средствам. Очевидно, что прогрессирующая опухоль вызывает серьезные из-

менения в иммунном ответе. Эти изменения усугубляются проводимой химио- или лучевой терапией, и с этих позиций включение иммуномодуляторов в комплекс лечения онкологических больных является оправданным. В то же время, по мнению З.Г. Кадагидзе [39], целесообразность иммуно-реабилитационных мероприятий в настоящее время требует четких обоснований:

- необходимость выявления у больного стойких нарушений функционирования различных звеньев иммунной системы;
- коррекция нарушений иммунитета должна проводиться с использованием препаратов, механизм действия которых хорошо изучен и направлен на стимуляцию именно подавленного звена иммунной системы;
- лечение необходимо проводить под строгим иммунологическим контролем. ☺

### Литература

1. Peggs K.S., Quezada S.A., Korman A.J. et al. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy // *Curr. Opin. Immunol.* 2006. Vol. 18. № 2. P. 206–213.
2. Perales M.A., Blanchere N.E., Engelhorn M.E. et al. Strategies to overcome immune ignorance and tolerance // *Semin. Cancer Biol.* 2002. Vol. 12. № 1. P. 63–71.
3. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade // *Science.* 1996. Vol. 271. № 5256. P. 1734–1736.
4. Chambers C.A., Allison J.P. CTLA-4: the costimulatory molecule that doesn't: regulation of T-cell responses by inhibition // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1999. Vol. 64. P. 303–312.
5. Lenschow D.J., Walunas T.L., Bluestone J.A. CD28/B7 system of T cell costimulation // *Annu. Rev. Immunol.* 1996. Vol. 14. P. 233–258.
6. June C.H., Bluestone J.A., Nadler L.M. et al. The B7 and CD28 receptor families // *Immunol. Today.* 1994. Vol. 15. № 7. P. 321–331.
7. Allison J.P. CD28-B7 interactions in T-cell activation // *Curr. Opin. Immunol.* 1994. Vol. 6. № 3. P. 414–419.
8. Chambers C.A., Kuhns M.S., Egen J.G. et al. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy // *Annu. Rev. Immunol.* 2001. Vol. 19. P. 565–594.
9. Mueller D.L., Jenkins M.K., Schwartz R.H. Clonal expansion versus functional clonal inactivation: a costimulatory signaling pathway determines the outcome of T cell antigen receptor occupancy // *Annu. Rev. Immunol.* 1989. Vol. 7. P. 445–480.
10. Ярилин А.А. Основы иммунологии: учебник. М.: Медицина, 1999.
11. Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // *Клиническая медицина.* 1996. № 8. С. 7–12.
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* 2000. № 1. С. 9–16.
13. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332. № 14. P. 901–906.
14. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизм действия и клиническое применение / сост. Б.В. Пинегин, А.С. Сараф. М.: Иммфарма, 2000.
15. Применение иммуномодулятора Полиоксидоний в онкологии: сборник статей. М., 2006.
16. Манзюк Л.В., Артамонова Е.В., Кадагидзе З.Г. и др. Результаты применения иммуномодулятора Полиоксидоний у больных раком молочной железы // *Современные достижения и проблемы патогенеза, диагностики и лечения важнейших заболеваний. Материалы научно-практической конференции.* М., 2004. С. 730–734.
17. Комарова Л.Е., Манзюк Л.В., Артамонова Е.В. и др. Влияние иммуномодулятора Полиоксидоний на качество жизни больных раком молочной железы // *Материалы VI Всероссийского съезда онкологов.* М., 2005. Т. 2. С. 334–335.
18. Иммуномодулятор Ликопид в комплексном лечении заболеваний. Сборник научных статей. Обнинск, 2002.



# Включи иммунитет!



## ГАЛАВИТ®

- ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
- ПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
- ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА НА ФОНЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ



## ГАЛАВИТ® – ИММУНОМОДУЛЯТОР С ДОКАЗАННЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

ГАЛАВИТ® – способствует:

- снижению количества осложнений
- снижению летальности
- сокращению длительности пребывания в стационаре

ГАЛАВИТ® – обеспечивает:

- адекватную коррекцию иммунопатологических нарушений и эндогенной токсемии
- уменьшение частоты послеоперационных пневмоний и послеоперационных панкреатитов
- снижение частоты послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений

Способ применения:

ГАЛАВИТ® показан для взрослых и детей с 6 лет

**Суппозитории ректальные**  
**Порошок для приготовления инъекций**

Оптимальная схема «три пятерки»

- Первые пять доз ежедневно - 100 мг/сут. в/м или ректально
- Последующие пять доз - 100 мг/сут. через 48 часов ректально или в/м
- Последние пять доз - 100 мг/сут. через 72 часа ректально или в/м

Перед назначением препарата следует ознакомиться с инструкцией

реклама

За более подробной информацией  
обращаться в ООО «Сэлвим» тел: +7 495 269 03 43

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



19. Иммуномодулятор Ликопид в комплексном лечении заболеваний. Сборник научных статей. Ч. II. М., 2004.
20. Пинегин Б.В., Ханукова Л.М., Рабинович О.Ф. и др. Новые аспекты клинического применения ликопида при заболеваниях, связанных с нарушениями иммунитета // Медицинская иммунология. 1999. № 3–4. С. 127–128.
21. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. 1999. № 1. С. 14–17.
22. Феденко А.А. Влияние некоторых иммуномодуляторов на иммунную систему и переносимость адъювантной химио- или химиолучевой терапии у больных раком молочной железы: автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
23. Meyers P.A., Schwartz C., Krailo M. et al. Osteosarcoma: the addition of muramil tripeptide to chemotherapy improves overall survival: a report from the Children's Oncology Group // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 4. P. 633–638.
24. Kleinerman E.S., Meyers P.A., Raymond A.K. et al. Combination therapy with ifosfamide and liposome-encapsulated muramil tripeptide: tolerability, toxicity, and immune stimulation // J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol. 1995. Vol. 17. № 3. P. 181–193.
25. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора Галавит // Цитокины и воспаление. 2005. № 3. С. 95–99.
26. Щербакова О.А., Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. Галавит в комплексной терапии больных хроническим рецидивирующим фурункулезом с измененными показателями аффинности иммуноглобулинов // Иммунология. 2003. № 4. С. 245–249.
27. Латышева Т.В., Щербакова О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «Галавит» // Российский аллергологический журнал. 2004. № 1. С. 77–81.
28. Галавит: клинические исследования / Центр современной медицины «Медикор». М.: Димитрейд График Групп, 2002.
29. Барышникова М.А., Ахматова Н.К., Карамзин А.М. Иммуномодулирующая активность сублингвальной формы Галавита // Российский биотерапевтический журнал. 2007. № 2. С. 55–58.
30. Винник Ю.С., Первова О.В., Черданцев Д.В. и др. Иммунокоррекция с применением Галавита и Цитофлавина при деструктивном панкреатите // Сибирское медицинское обозрение. 2005. № 4. С. 37–40.
31. Подколзин А.А., Донцов В.И. Галавит – новый иммуномодулятор с биоактивирующим и регенерирующим эффектом // Профилактика старения. 2001. № 4. С. 81–83.
32. Мрикаев Б.М. Разработка физико-химических клеточных и молекулярных моделей изучения эффектов и механизмов действия нового отечественного иммуномодулятора «Галавит» (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
33. Коробкова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б. и др. Роль иммуномодулятора Галавит в онкологической и хирургической практике // Российский биотерапевтический журнал. 2004. Т. 3. № 3. С. 75–78.
34. Черноусов Ф.А., Винницкий Л.И. Профилактика послеоперационных осложнений с применением иммуномодулятора Галавита: метаанализ исследований // Consilium medicum. Хирургия. 2012. № 2. С. 25–31.
35. Вайнсон А.А., Габитов А.Г., Мещерикова В.В. и др. Противоопухолевая и иммуномодулирующая активность Амиксина // Российский биотерапевтический журнал. 2002. Т. 1. № 2. С. 26–31.
36. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых. М.: Научная книга, 2005.
37. Шардаков В.И. Применение Дерината в лечении онкологических больных // Российский биотерапевтический журнал. 2006. Т. 5. № 1. С. 7.
38. Караулов А.В. Вторичные иммунодефицитные состояния: молекулярно-биохимические механизмы развития и методы коррекции // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. № 1. С. 24–25.
39. Кадагидзе З.Г. Иммуномодуляторы в онкологии // Материалы V Российской онкологической конференции. М., 2001. С. 114.
40. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практическая онкология. 2003. Т. 4. № 3. С. 131–139.
41. Абрамов М.Е., Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г. и др. Ингарон (интерферон-гамма) в сочетании с химиотерапией в лечении онкологических больных // Фарматека. 2006. № 11. С. 38–42.
42. Тарасов С.А. Экспериментальная фармакология Анаферона детского: спектр противовирусной активности и механизмы действия: дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2012.
43. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза // Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44. № 3. С. 54–76.
44. Сизякина Л.П., Мельникова О.М. Иммуномодулирующие эффекты Анаферона детского, проявляющиеся при лечении детей с рецидивирующими респираторными инфекциями // Фармакотерапевтический альманах. 2009. Вып. 3. С. 52–62.
45. Жавберт Е.С., Дугина Л.Ю., Эпштейн О.И. Иммунотропные свойства Анаферона и Анаферона детского // Антибиотики и химиотерапия. 2013. № 5. С. 17–23.
46. Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Зуева Е.П. и др. Экспериментальное изучение противоопухолевого действия препарата Анаферон в условиях карциномы легких Льюис // Пятая международная конференция «Клинические исследования лекарственных средств». М., 2005. С. 157–159.
47. Бородавкина М.В., Дугина Ю.Л., Зуева Е.П. и др. Экспериментальное изучение противоопухолевого действия препарата Анаферон в условиях карциномы легких Льюис // Материалы XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2006. С. 75–76.
48. Воронова О.Л., Рогозина О.П. Исследование мутагенных свойств лекарственных препаратов, содержащих сверхмалые дозы антител к эндогенным регуляторам



- функций // VI международная конференция «Клинические исследования лекарственных средств». М., 2007. С. 38–39.
49. Княжеская Н.П. Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2012. № 3. С. 66–73.
  50. Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Голикова Е.В. Неспецифическая профилактика острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. 2007. Т. 86. № 2. С. 76–79.
  51. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Зеленская В.В. и др. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой // Доктор.Ру. 2013. № 9. С. 17–22.
  52. Савченко А.Ю., Чугаев Ю.П. Влияние Анаферона детского на внутрибольничную заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями у детей раннего возраста, больных туберкулезом // Педиатрия. 2008. № 1. С. 129–132.
  53. Вавилова В.П., Кочемасова О.И., Караульнова Т.А. и др. Реализация новых технологий в программе профилактики гриппа и других ОРВИ у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза // Детские инфекции. 2009. № 3. С. 53–58.
  54. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Джангавадзе Н.Д. Лечение и профилактика острых респираторных заболеваний у детей, рожденных от ВИЧ-позитивных женщин // Фармакотерапевтический альманах. 2009. Вып. 2. С. 98–104.
  55. Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Михайлова Е.В. Анаферон в профилактике ОРВИ у детей-реконвалесцентов инфекционного мононуклеоза // Детские инфекции. 2009. № 2. С. 49–53.
  56. Соболева Н.Г. Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом // Педиатрия. 2009. № 2. С. 92–96.
  57. Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Генне Н.А. Ретроспективная оценка опыта применения Анаферона для профилактики и лечения ОРВИ у детей из групп риска, находящихся на стационарном лечении // Доктор.Ру. 2010. № 5. С. 16–20.
  58. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M. et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone // N. Engl. J. Med. 1987. Vol. 316. № 15. P. 889–897.
  59. Fisher R.I., Coltman C.A. Jr., Doroshow J.H. et al. Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. A phase II clinical trial // Ann. Intern. Med. 1988. Vol. 108. № 4. P. 518–523.
  60. Weiss G.R., Margolin K.A., Aronson F.R. et al. A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 1992. Vol. 10. № 2. P. 275–281.
  61. Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L. et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2 // JAMA. 1994. Vol. 271. № 12. P. 907–913.
  62. Fyfe G., Fisher R.I., Rosenberg S.A. et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy // J. Clin. Oncol. 1995. Vol. 13. № 3. P. 688–696.
  63. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.I. et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 1. P. 133–141.
  64. Yang J.C., Topalian S.L., Parkinson D. et al. Randomized comparison of high-dose and low-dose intravenous interleukin-2 for the therapy of metastatic renal cell carcinoma: an interim report // J. Clin. Oncol. 1994. Vol. 12. № 8. P. 1572–1576.
  65. Sleijfer D.T., Janssen R.A., Buter J. et al. Phase II study of subcutaneous interleukin-2 in unselected patients with advanced renal cell cancer on an outpatient basis // J. Clin. Oncol. 1992. Vol. 10. № 7. P. 1119–1123.
  66. Ронколейкин в онкологической практике: сборник статей. СПб.: Альтернативная полиграфия, 2003.

### Biological reaction modifiers (immunomodulators, interferons, interleukins) in therapy of malignant tumors

Ye.V. Artamonova

N.N. Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact person: Yelena Vladimirovna Artamonova, artamonovae@mail.ru

*Opportunities for application of immunotropic pharmaceuticals in cancer patients are discussed. Possibility to conduct immunocorrecting therapy in such cohort of patients is due to the fact that progressing tumor seriously affects immune response which is further deteriorated by chemotherapy or radiation therapy. However, correction of disturbed immunity must be properly substantiated to be conducted under strict immunologic control by using drugs with well-studied mode of action resulting in targeted stimulation of impaired arm of immune system.*

**Key words:** malignant tumors, immunotropic pharmaceuticals, immunomodulators, interferons, interleukins

Онкология



# Применение бевацизумаба и пеметрекседа в первой линии терапии и в поддерживающей терапии немелкоклеточного рака легкого: обсуждение клинических случаев

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Д.А. Богомолов,  
И.Д. Климова, С.С. Сидорова, Е.А. Лихова

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, dyuyu558@mail.ru

*В статье разбираются клинические случаи, иллюстрирующие эффект назначения цисплатина, пеметрекседа, бевацизумаба в качестве первой линии терапии у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, с последующим переводом на поддерживающую терапию (бевацизумаб + пеметрексед) до прогрессирования заболевания.*

*Поддерживающая терапия пеметрекседом и бевацизумабом используется у пациентов, получавших эти препараты с эффектом в первой линии терапии, хорошо переносится и приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению со стандартными схемами лечения.*

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, цисплатин, пеметрексед, бевацизумаб

## Введение

Актуальность проблемы рака легкого в Иркутской области связана с ростом заболеваемости, высокой смертностью и неудовлетворительными результатами лечения. Рак легкого занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости мужчин Иркутской области – 49,29% (в общем по России – 39,19%), он же остается лидером среди причин смертности от злокачественных опухолей – 39,0% (в общем по России – 35,28%) [1, 2]. Более 60% больных немелкокле-

точным раком легкого обращаются с распространенным опухолевым процессом в III или IV стадии заболевания [1, 2]. При стандартной терапии платиновыми режимами данная группа пациентов имеет медиану выживаемости 8–10 месяцев, а время до прогрессирования составляет 4–6 месяцев [3].

В связи с неизлечимостью заболеванием и в целом непродолжительным выживанием больных распространенным немелкоклеточным раком легкого основными целями лечения являются максималь-

ное продление жизни, облегчение симптомов заболевания и сохранение качества жизни [4]. Очевидно, что терапия должна быть короткой по продолжительности, чтобы уменьшить потенциальную токсичность. Рекомендуется не более 4–6 циклов, в зависимости от эффекта от лечения, с последующим переводом на поддерживающую терапию [5].

Комбинация «пеметрексед + цисплатин» наиболее эффективна при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого [4]. Использование бевацизумаба в первой линии лечения и поддерживающей терапии немелкоклеточного рака легкого увеличивает медиану общей выживаемости и выживаемости до прогрессирования [4].

Рассмотрим клинические случаи пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, которые демонстрируют эффективность использования в первой линии терапии препаратов (бевацизумаб + пеметрексед + цисплатин) до 4 курсов с последующим переводом на поддерживающую терапию (бевацизумаб + пеметрексед) до прогрессирования заболевания [6, 7].





### Клинические случаи

**Случай 1.** Мужчина, пенсионер, курильщик с 40-летним стажем, возраст 68 лет. Впервые обратился в клинику в ноябре 2009 г. с жалобами на кашель с отхождением слизистой мокроты, осиплость голоса, одышку при небольшой физической нагрузке, похудание за 1 год на 10 кг.

При фибробронхоскопии выявлена опухоль верхнедолевого бронха левого легкого с распространением на междолевую шпору и дистальную часть левого главного бронха. Цитологически: картина аденокарциномы. Гистологически: немелкоклеточная карцинома легкого G3. Результаты компьютерной томографии: верхняя доля левого легкого в ателектазе и представлена образованием треугольной формы, при этом верхнедолевой бронх конически сужен за счет перибронхиального роста опухоли, центральный рак левого верхнедолевого бронха с множественными метастазами в паренхиму легких, лимфатические узлы, тело пятого поясничного позвонка.

Проведено четыре курса полихимиотерапии по схеме: бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 21 день, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 21 день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 21 день. На фоне лечения кашель и одышка купировались, на контрольной компьютерной томографии – верхняя доля левого легкого расправлена, ателектаз купирован (рис. 1). Учитывая эффект на фоне первой линии химиотерапии, пациент переведен на поддерживающую терапию «бевацизумаб + пеметрексед» в прежних дозах.

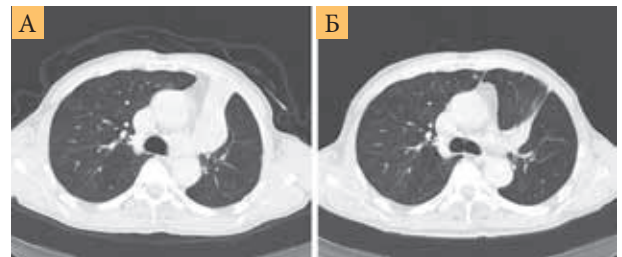
В декабре 2012 г. перенес операцию по поводу гангренозного аппендицита, разлитого гнойного перитонита. Были выполнены аппендэктомия, санация и дренирование брюшной полости. Это не повлияло на основное лечение, после месячного перерыва химиотерапия была продолжена без коррекции доз.

Ситуация на январь 2014 г.: пациент жив, с момента постановки диагноза немелкоклеточного рака легких IV стадии прошло более 4 лет без прогрессирования, масса

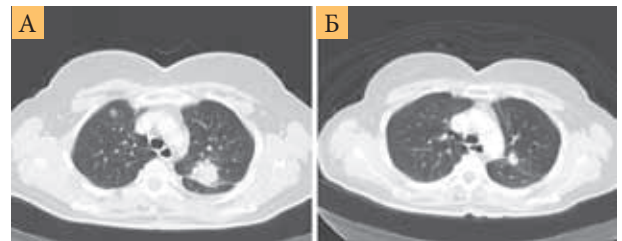
тела стабильная (62 кг). Всего проведено 70 курсов паллиативной полихимиотерапии, сохраняются жалобы на осиплость голоса. Состояние по шкале общего состояния онкологического больного Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) – 1. Пациент продолжает наблюдаться, придерживается активного образа жизни, не курит, ведет домашнее хозяйство (20 голов скота). Гематологической токсичности за весь период лечения не зафиксировано. Планируется продолжение терапии бевацизумабом и пеметрекседом до прогрессирования.

**Случай 2.** Женщина, работает медицинской сестрой, никогда не курила, возраст 52 года. Обратилась в январе 2010 г. с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке, осиплость голоса, кашель со скудной мокротой, иногда с прожилками крови, заложенность носа, похудание на 6 кг за 6 месяцев. Из анамнеза – жалобы с октября 2009 г., в декабре 2009 г. обследована в областной клинической больнице, где была выполнена операция – торакотомия, биопсия опухоли верхней доли левого легкого, атипичная резекция нижней доли левого легкого. Гистологически: бронхоальвеолярный рак. Направлена в онкодиспансер. При обследовании по компьютерной томографии: периферический рак верхней доли левого легкого, множественные метастазы в паренхиму левого легкого.

Проведено четыре курса полихимиотерапии по схеме: бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 21 день, пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 21 день, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 21 день. На фоне лечения практически все симптомы заболевания купированы, сохраняется одышка при значительной физической нагрузке. На мультиспиральной компьютерной томографии констатирована стабилизация заболевания. Пациентка продолжает работать, одна воспитывает внучку. Переведена на поддерживающую терапию «бевацизумаб + пеметрексед» в прежних дозах.



**Рис. 1.** Результаты компьютерной томографии, показывающие эффект на химиотерапии первой линии цисплатином, пеметрекседом и бевацизумабом: декабрь 2009 (А), март 2010 (Б)



**Рис. 2.** Результаты компьютерной томографии, показывающие частичную регрессию первичного очага на химиотерапии пеметрекседом и бевацизумабом: январь 2010 (А), январь 2014 (Б)

Ситуация на январь 2014 г.: пациентка жива, проведено 70 курсов паллиативной полихимиотерапии, рентгенологически подтверждена частичная регрессия опухоли (рис. 2). Масса тела стабильная (57 кг). Сохраняются жалобы на одышку при значительной физической нагрузке. Состояние по шкале ECOG – 1. Пациентка продолжает работать и ведет активный образ жизни. За 4 года терапии нежелательные явления лечения, отмеченные пациенткой, были связаны с сопутствующей патологией – тяжелым декомпенсированным сахарным диабетом, диабетической нефропатией. Проведено несколько стационарных курсов лечения в эндокринологическом стационаре. Гематологической и негематологической токсичности зафиксировано не было. Планируется продолжение терапии бевацизумабом и пеметрекседом до прогрессирования.

**Случай 3.** Мужчина, работает преподавателем в университете, курильщик с 20-летним стажем, возраст 41 год. Впервые пациент поступил в декабре 2009 г. с жало-

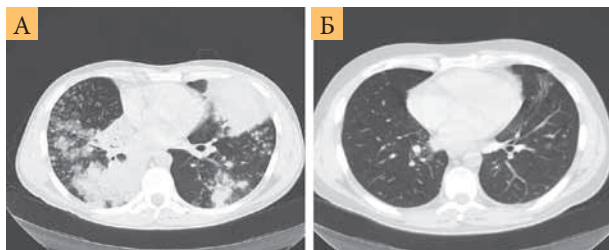


Рис. 3. Результаты компьютерной томографии, показывающие регрессию метастазов в легкие на химиотерапии пеметрекседом и бевацизумабом: январь 2010 (А), декабрь 2013 (Б)

бами на кашель с обильным выделением слизистой мокроты, одышку при небольшой физической нагрузке, общую слабость по вечерам, утомляемость, потливость. При фибробронхоскопии выявлен рак верхней доли правого легкого. Гистологически: бронхоальвеолярный рак. Результаты компьютерной томографии: справа практически все сегменты легочной паренхимы с признаками легочной инфильтрации. Слева инфильтрация больше распространена субплеврально. В корне справа наличие увеличенных пакетов лимфатических узлов  $72 \times 21$  мм, сдавливающих просвет верхнедолевого бронха и прорастающих сосуды корня правого легкого. На фоне инфильтрации легочной паренхимы прослеживаются множественные полости распада и просветы бронхов. В головном мозге, брюшной полости и малом тазу метастазов не выявлено.

Проведено четыре курса полихимиотерапии по схеме: бевацизумаб  $7,5$  мг/кг в/в 1 раз в 21 день, пеметрексед  $500$  мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 21 день, цисплатин  $75$  мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в 21 день. На фоне лечения кашля и бронхореи нет, одышка возникает только при значительной нагрузке. Масса тела  $75,5$  кг ( $+3,5$  кг с начала терапии). Пациент продолжает работать, ведет активный образ жизни. На компьютерной томографии констатирована частичная регрессия опухоли. Пациент переведен на поддерживающую терапию «бевацизумаб + пеметрексед» в прежних дозах.

Ситуация на январь 2014 г.: пациент жив, с момента постановки диагноза немелкоклеточного рака легких

IV стадии прошло более 4 лет без прогрессирования (рис. 3). Проведено 69 курсов паллиативной полихимиотерапии. Масса тела составляет  $92,0$  кг ( $+20$  кг с начала лечения), дозы препаратов были своевременно пересчитаны. Сохраняются жалобы на одышку при значительной физической нагрузке. Состояние по шкале ECOG – 1. Пациент продолжает работать. За весь период наблюдения и лечения не наблюдалось ни гематологической, ни негематологической токсичности. Планируется продолжение терапии бевацизумабом и пеметрекседом до прогрессирования, контрольное обследование (мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и малого таза) каждые 3 месяца.

## Обсуждение

Рассмотренные клинические случаи иллюстрируют потенциальный благоприятный эффект в отношении отдаленных результатов лечения при назначении бевацизумаба и пеметрекседа в первой линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого. Все пациенты продолжают получать пеметрексед и бевацизумаб в поддерживающей терапии в течение четырех лет с продолжающейся частичной ремиссией. Данная схема лечения позволяет не только увеличить медиану общей выживаемости, но и значительно продлить время до прогрессирования и сохранить качество жизни и социальный статус больного.

При выборе и проведении терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого следует учитывать, что заболевание на этой стадии является неизлечимым. Именно поэтому основными задачами лечения являются увеличение продолжительности жизни больных (одни и двухлетняя выживаемость), улучшение качества жизни (облегчение симптомов заболевания, профилактика и лечение осложнений терапии), сбалансированность терапевтического эффекта (в том

числе выживаемости) с качеством жизни пациентов [4].

С появлением препаратов пеметрексед и бевацизумаб поддерживающая терапия неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого сыграла огромную роль в увеличении медианы выживаемости и времени до прогрессирования [4]. В комбинации цисплатина и пеметрекседа общая эффективность составила 45% при медиане времени до прогрессирования 10,9 месяцев [8]. Клинически значимые преимущества в выживаемости доказаны при аденокарциноме и крупноклеточном раке при использовании комбинации пеметрекседа и цисплатина в качестве первой линии терапии с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом при медиане выживаемости в 16,9 месяцев [9]. Анализ результатов лечения 862 больных немелкоклеточным раком легкого комбинацией «пеметрексед/цисплатин» показал увеличение общей выживаемости более одного года у пациентов с аденокарциномой [10] с наименьшей гематологической токсичностью [11]. Распространенный немелкоклеточный рак легкого характеризуется быстрым прогрессированием, поэтому такое преимущество знаменует новый этап в лечении пациентов с распространенным раком легкого [5]. Важно, что достигнутое улучшение не требует длительной индукционной химиотерапии [5]. По данным международного клинического исследования ECOG1594, проведение более четырех курсов химиотерапии в первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого увеличивает токсичность без изменения общей выживаемости [3, 5]. Больным после четырех курсов индукционной терапии с достигнутой ремиссией или стабилизацией может быть рекомендована поддерживающая терапия пеметрекседом в комбинации с бевацизумабом либо без него (если препараты применяли в первой линии) при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого [4].



# Аденокарцинома легкого IIIB-IV стадии? EGFR- и ALK-статус – отрицательный или неизвестный?

## АЛИМТА®.\*



PRIX GALIEN RUSSIA

Лучшее фармацевтическое вещество

**Торговое название препарата:** АЛИМТА®

Международное непатентованное название (МНН): пеметрексед

### Показания к применению

- Местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого;
- Злокачественная мезотелиома плевры.

### Противопоказания

- Пиперчувствительность к пеметрекседу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- Миелосупрессия (абсолютное количество нейтрофилов <1 500/мкл, тромбоцитов <100 000/мкл);
- Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина <45 мл/мин);
- Беременность, период лактации;
- Детский возраст (отсутствие данных по безопасности и эффективности);
- Одновременное применение с вакциной для профилактики желтой лихорадки.

### Способ применения и дозы

**Местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого**

**Первая линия терапии. Комбинированное лечение с цисплатином:**  
Рекомендованная доза препарата АЛИМТА® – 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Цисплатин вводят в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> на фоне гидратации приблизительно через 30 минут после введения препарата АЛИМТА® в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

**Поддерживающая химиотерапия у пациентов с отсутствием прогрессирования после первой линии терапии на основе производных платины. Монотерапия:**

Рекомендованная доза препарата АЛИМТА® – 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

**Вторая линия терапии. Монотерапия:**

Рекомендованная доза препарата АЛИМТА® – 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

**Злокачественная мезотелиома плевры**

**Комбинированное лечение с цисплатином:**

Рекомендованная доза препарата АЛИМТА® – 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Цисплатин вводят в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> на фоне гидратации приблизительно через 30 минут после введения препарата АЛИМТА® в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

### Особые указания

Миелосупрессия является дозозимитирующей токсичностью пеметрекседа. Перед каждым введением пеметрекседа необходимо проводить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.

Для оценки функции почек и печени необходимо периодически проводить биохимический анализ крови. Назначение фолиевой кислоты и витамина B12 снижает токсичность пеметрекседа. Назначение дексаметазона (или его аналога) в дозе 4 мг 2 раза/сутки за 1 день до начала лечения пеметрекседом, в день введения и на следующий день после введения пеметрекседа снижает частоту и выраженность дерматологических реакций. Следует рассмотреть возможность дренирования выпота перед началом лечения пеметрекседом, однако это не является обязательным условием. Во время терапии пеметрекседом и как минимум в течение 6-ти месяцев после необходимо использовать надежные методы контрацепции. Влияние пеметрекседа на способность управлять транспортными средствами не изучено.

### Побочное действие

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии пеметрекседом в качестве поддерживающей терапии у пациентов с отсутствием прогрессирования после первой линии (местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина B12, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥10 %), часто (<10 % и ≥1 %), нечасто (<1 % и ≥0,1 %), редко (<0,1 %):  
Со стороны системы кровообращения: очень часто – анемия; часто – лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.  
Со стороны органов пищеварения: очень часто – тошнота, анорексия; часто – рвота, воспаление слизистых оболочек/стоматит, диарея, запор, повышение активности АЛТ и АСТ.  
Со стороны кожи и кожных придатков: часто – сыпь/шелушение, алопеция, кожный зуд; нечасто – мультиформная эритема.  
Со стороны периферической нервной системы: часто – сенсорная и моторная нейропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – повышение концентрации сывороточного креатинина, снижение клубочковой фильтрации, почечная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – суправентрикулярная аритмия.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость; часто – отеки, болевой синдром, фебрильная нейтропения, присоединение вторичных инфекций, лихорадка без нейтропении, конъюнктивит, повышенное слезоотделение, головокружение; нечасто – аллергические реакции, тромбоэмболия легочной артерии.

### Форма выпуска

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

По одному флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.

### Условия хранения

При температуре 15-25 °С в местах, недоступных для детей. Приготовленный раствор: при температуре 2-8 °С не более 24 часов.

### Срок годности

3 года.  
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**ALIMTA®**  
pemetrexed





Немаловажен и вопрос переносимости химиотерапевтического лечения: отсутствие гематологической и негематологической токсичности в рассмотренных клинических случаях позволило сохранить качество жизни и социальный статус пациентов на протяжении всего периода лечения. Преимущества режима «цисплатин + пеметрексед» в первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого по комбинированному показателю безопасности и выжи-

ваемости, наблюдавшиеся в анализе выживаемости без лекарственно-обусловленных токсических эффектов III и IV степени, позволяют говорить о благоприятном соотношении клинической пользы и риска при использовании этой комбинации у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого [11].

### Заключение

Следует отметить, что поддерживающая терапия пеметрек-

седом и бевацизумабом хорошо переносится и приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению со стандартными схемами терапии, предлагая, таким образом, новый вариант терапии для пациентов с распространенным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, у которых не отмечено прогрессирования после химиотерапии первой линии. ☺

### Литература

1. Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М., 2013.
2. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2013 // [www.iood.ru](http://www.iood.ru)
3. Артамонова Е.В. Поддерживающая терапия при распространенном НМПЛ. «ЗА» // [www.rosoncweb.ru/events/2012/11/13/video/amfiteatr/13/12/](http://www.rosoncweb.ru/events/2012/11/13/video/amfiteatr/13/12/)
4. Горбунова В.А. Практические рекомендации RUSSCO: НМПЛ // [www.rosoncweb.ru/events/2012/11/13/video/seliger/15/11/](http://www.rosoncweb.ru/events/2012/11/13/video/seliger/15/11/)
5. Peters S., Adjei A.A., Gridelli C. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. vii56–64.
6. Bankhead Ch., Writer St. ECCO-ESMO: two drugs better for NSCLC maintenance // [www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ECCO-ESMO/28755](http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ECCO-ESMO/28755)
7. West Dr. Follow-up on AVAPERL Trial of Maintenance Alimta/Avastin vs. Avastin Alone // [www.cancergrace.org/lung/2011/12/21/follow-up-on-avaperl-trial-of-maintenance-alimtaavastin-vs-avastin-alone/](http://www.cancergrace.org/lung/2011/12/21/follow-up-on-avaperl-trial-of-maintenance-alimtaavastin-vs-avastin-alone/)
8. Алимта при лечении немелкоклеточного рака легкого // *Вестник хирургии Армении им. Г.С. Тамазяна.* 2012 // [www.med-practic.com/rus/1063/19483/Алимта%20при%20лечении%20немелкоклеточного%20%20рака%20легкого/article.more.html](http://www.med-practic.com/rus/1063/19483/Алимта%20при%20лечении%20немелкоклеточного%20%20рака%20легкого/article.more.html)
9. Paz-Ares L.G., de Marinis F., Dediu M. et al. PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 23. P. 2895–2902.
10. Rossi A., Ricciardi S., Maione P. et al. Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer // *Lung Cancer.* 2009. Vol. 66. № 2. P. 141–149.
11. Scagliotti G.V., Park K., Patil S. et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study // *Eur. J. Cancer.* 2009. Vol. 45. № 13. P. 2298–2303.

### Administration of bevacizumab and pemetrexed as a first line therapy and maintenance therapy of patients with non-small cell lung carcinoma: clinical case discussion

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, D.A. Bogomolov, I.D. Klimova, S.S. Sidorova, Ye.A. Likhova  
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Chair of Oncology

Contact person: Denis Yuryevich Yukalchuk, [dyuyu558@mail.ru](mailto:dyuyu558@mail.ru)

*Here we discuss clinical cases of using cisplatin, pemetrexed, bevacizumab as a first line therapy in patients with nonsquamous non-small cell lung carcinoma followed by using a maintenance therapy (bevacizumab + pemetrexed) until disease progression. Maintenance therapy with pemetrexed and bevacizumab is administered to patients with response or disease stabilization after first line therapy. Maintenance treatment is well tolerated and resulted to significant increase of progression free survival as well as overall survival in comparison with standard therapeutic protocols.*

**Key words:** non-small cell lung carcinoma, chemotherapy, cisplatin, pemetrexed, bevacizumab





# НОДГО

*Общие усилия во благо детей!*

**Национальное общество детских  
гематологов и онкологов**

## **V Межрегиональное совещание НОДГО**

**«Достижения и перспективы детской гематологии-онкологии»**

**5-8 июня 2014 года**

**Место проведения: г. Москва, город Московский, Научно-методический центр профсоюза  
работников агропромышленного комплекса.**

**Подробная информация и регистрация на сайте [nodgo.org](http://nodgo.org)**

### **Темы V Межрегионального совещания НОДГО:**

1. Фундаментальные основы в диагностике и лечении гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний у детей
2. Информационные технологии в детской гематологии-онкологии и иммунологии, в том числе принципы регистрации и мониторинга злокачественных новообразований у детей и подростков
3. Эпидемиологические основы и организация службы детской гематологии-онкологии в регионах РФ
4. Современные диагностические технологии в детской гематологии-онкологии и иммунологии
5. Мультидисциплинарные подходы к лечению отдельных форм гематологических и онкологических заболеваний у детей и подростков
6. Принципы хирургического лечения в детской гематологии-онкологии
7. Медико-социальные аспекты, психология и психиатрия в детской гематологии-онкологии
8. Новые направления в лечении гематологических и онкологических заболеваний у детей

### **В рамках совещания состоятся:**

- лекции иностранных коллег
- постерная сессия
- подведение итогов конкурсов НОДГО

**Будем рады видеть вас на одном из самых интересных событий в российском медицинском сообществе!**

**Президент НОДГО, профессор Алексей Александрович Масчан**



# Новые возможности терапии химиорезистентного рака молочной железы

Е.В. Артамонова

Адрес для переписки: Елена Владимировна Артамонова, artamonovae@mail.ru

*В обзорной статье рассматриваются возможности современной химиотерапии интенсивно предлеченного метастатического рака молочной железы. На основании данных клинических исследований показано, что полусинтетический аналог эпотилона В второго поколения иксабепилон эффективен в качестве монотерапии при прогрессировании рака молочной железы после терапии антрациклинами, таксанами и капецитабином, а в комбинации с капецитабином – для лечения антрациклин-таксанрезистентных опухолей.*

**Ключевые слова:** метастатический рак молочной железы, антрациклин-таксанрезистентность, иксабепилон

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием и в настоящее время рассматривается как хронический процесс, требующий длительного лечения с периодической заменой одних видов терапии на другие. По данным метаанализа 75 рандомизированных клинических исследований III фазы, опубликованных в 1998–2007 гг., медиана общей выживаемости (ОВ) больных мРМЖ от начала химиотерапии (ХТ) первой линии составляет 20,7 месяца; от начала гормонотерапии первой линии – 31,1 месяца [1], то есть более половины пациенток погибают в срок до 3 лет от момента выявления метастазов. Необходимо отметить, что в последние годы ситуация начала

коренным образом улучшаться. Объединенный анализ исследований по ХТ мРМЖ продемонстрировал увеличение медианы ОВ за 20 лет на 5,6 месяца [2], двухлетняя выживаемость больных с первично метастатическим раком молочной железы (РМЖ) увеличилась с 36,2% в 1990–1995 гг. до 40,1% в 1996–2000 гг. и до 44,2% в 2001–2007 гг. [3]. Если еще несколько лет назад показатель пятилетней выживаемости при мРМЖ в общей популяции составлял 20% [4], то, по последним данным Американского онкологического общества (American Cancer Society – ACS) [5], 5 лет живут уже 27% пациентов. Очевидно, что расширение арсенала цитостатиков за счет появления новых препаратов с уникальными механизмами действия дает врачу дополнительные воз-

можности и увеличивает шансы больных на длительный контроль заболевания. Одним из таких новых вариантов выбора является иксабепилон – наиболее изученный представитель нового класса антимицротрубчаточковых агентов эпотилонов.

## Антрациклин-таксанрезистентный мРМЖ

Антрациклины и таксаны являются основой лечения РМЖ. Они широко используются в адъювантных программах, а также в первой линии ХТ метастатической формы болезни, однако лечебная тактика при дальнейшем прогрессировании до настоящего времени четко не определена (особенно это касается гормоннезависимых и HER-2-негативных подвариантов).

Так как кроме увеличения продолжительности жизни важнейшей целью лечения мРМЖ является улучшение ее качества, вопрос, лечить дальше или не лечить, продолжает оставаться предметом жарких дискуссий. В рандомизированном проспективном одноцентровом исследовании оценили качество жизни интенсивно предлеченных больных мРМЖ (n = 252) при проведении очередной линии ХТ в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией. Использованы опросники Европейской организации



исследования и лечения рака EORTC QLQ-C30 и QLQ-BR23. Показатели качества жизни были достоверно выше в группе ХТ ( $p=0,008$ ), что связывают с более успешным контролем симптомов болезни в результате применения цитостатиков [6]. Не рекомендовано продолжение ХТ при отсутствии ответа на 3 последовательные линии лечения [7].

#### Определение резистентности

Полного единства мнений по поводу этого термина при мРМЖ до сих пор не существует. Большинство исследователей относят к химиорезистентным формам случаи прогрессирования до 6 месяцев (реже до 12 месяцев) после окончания адъювантной терапии или до 3 месяцев (иногда до 6 месяцев) после применения препарата по поводу метастатической формы болезни [8]. Выделяют:

- истинную (первичную) резистентность, при которой наилучшим ответом на терапию является прогрессирование (нередко к первично-резистентным случаям относят также прогрессирование на самом лечении или в срок до 3 месяцев от последнего введения препарата независимо от наилучшего ответа);
- приобретенную (вторичную) резистентность, то есть прогрессирование после полной или частичной регрессии или стабилизации.

Иногда используется термин «рефрактерность» (прогрессирование на фоне терапии или в срок до 3 месяцев после ее окончания), в некоторые исследования предлеченного антрациклинами мРМЖ включались в том числе пациентки с невозможностью продолжения терапии антрациклинами из-за достижения предельно допустимой дозы.

#### Основные механизмы развития резистентности

Антрациклины (ингибиторы топоизомеразы II) нарушают процессы репликации и репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), что приводит

к апоптозу опухолевых клеток, опосредованному геном супрессии опухолей p53 и каспазными механизмами. Кроме того, антрациклины индуцируют апоптоз путем активации окислительных процессов и формирования свободных радикалов.

Таксаны («митотические яды») обратимо связываются с бета-субъединицей тубулина, димеры которого образуют микротрубочки, и блокируют деполимеризацию. В результате образуется избыток дефектных микротрубочек, что приводит к остановке митоза с последующим арестом клеточного цикла и апоптозом опухолевой клетки [9].

Важную роль в развитии химиорезистентности опухоли играют белки семейства ABC (adenosine triphosphate-binding cassette – ABC) [10]:

- Р-гликопротеин (P-gp), кодируемый геном MDR1;
- белок множественной лекарственной устойчивости 1 (multidrug-resistance-associated protein 1 – MRP1);
- белок резистентности РМЖ (breast cancer resistance protein – BCRP), кодируемый геном MXR [11, 12].

Основной представитель семейства ABC – Р-гликопротеин – осуществляет АТФ-зависимый транспорт токсических веществ, включая цитостатики и их метаболиты, через клеточную мембрану. Гиперэкспрессия Р-гликопротеина (или гена MDR1) приводит к усиленному выведению препарата из клетки с помощью Р-гликопротеиновой помпы и снижению концентрации цитостатика в самой клетке, обеспечивая устойчивость и к антрациклинам, и к таксанам [13, 14, 15].

Антрациклинрезистентность может быть также связана с гиперэкспрессией BCRP, активацией антиоксидантных защитных механизмов, мутациями топоизомераз II, а также гиперэкспрессией связанных с транскрипцией механизмов репарации ДНК или нарушениями апоптотического сигнального пути [16, 17, 18, 19, 20].

Таксаны связываются с бета-субъединицей микротубулина, поэтому устойчивость к ним может быть опосредована мутациями гена бета-тубулина или гиперэкспрессией бета-тубулина III типа, а также гиперэкспрессией ассоциированных с микротрубочками белков или изменениями этапных митотических сигнальных белков [21, 22, 23, 24].

#### Лечение антрациклин-таксанрезистентного мРМЖ

В специальной литературе широко обсуждаются различные варианты «терапии спасения» мРМЖ, предлеченного антрациклинами и таксанами, однако в реальной жизни этот выбор не так уж и велик. Многие из предлагаемых опций или не подтвердили свою полезность с точки зрения доказательной медицины (такие как метромная терапия, некоторые цитостатики, которые не оценивались в больших клинических исследованиях у данной категории пациенток, например, иринотекан, препараты платины, этопозид и др.), или не доступны на практике (к этой категории относятся пегилированный липосомальный доксорубин, альбуминсвязанный паклитаксел, новые таргетные препараты, проходящие клинические исследования I–II фазы, включение в которые рекомендуется экспертами, и т.д.).

К наиболее эффективным и практически значимым препаратам большинство экспертов относят капецитабин, гемцитабин и винорелбин; в некоторых случаях может обсуждаться повторное применение таксанов или антрациклинов; важной опцией и вариантом выбора терапии интенсивно предлеченного мРМЖ является новый цитостатик иксабепилон.

Классические цитостатики в режиме моно- или комбинированной терапии Одним из важнейших вопросов планирования лечебной тактики при РМЖ является выбор между комбинацией цитостатиков и монотерапией. В адъювантных ре-

Онкология

жихах полихимиотерапия более эффективна, однако в отношении метастатической формы болезни ответ не столь очевиден. Показано, что комбинации обеспечивают большую частоту объективного ответа, однако не имеют преимуществ по продолжительности жизни [25, 26, 27], по крайней мере начиная со второй линии лечения.

Исследования по ХТ антрациклин-таксанрезистентного мРМЖ подтвердили сложившееся мнение. Комбинация гемцитабина с винорелбином превосходила монотерапию винорелбином по частоте объективного ответа (36% и 26% соответственно,  $p=0,093$ ) и медиане выживаемости без прогрессирования (медианы времени до прогрессирования (ВДП) 6,0 месяцев против 4,0 месяцев, отношение рисков (ОР) 0,66,  $p=0,002$ ), однако медианы ОВ были одинаковыми (16,4 месяца и 15,9 месяца соответственно, ОР 1,04,  $p=0,804$ ) [28]. У пациентов комбинированной группы отмечалась большая гематологическая токсичность (частота нейтропении 3–4-й степени составила 44% и 61% соответственно,  $p=0,0074$ ), и этот факт необходимо учитывать при выборе лечебной тактики.

Сравнение комбинации гемцитабина и винорелбина с последовательным применением этих препаратов у данной категории пациенток [29] также продемонстрировало двукратное увеличение частоты ответа в первой группе (26% против 12,5%,  $p=0,106$ ), однако время до неудачи лечения и продолжительность жизни были одинаковыми (медианы ОВ 10,6 месяца и 8,9 месяца соответственно,  $p=0,434$ ). К сожалению, у больных с первичной антрациклин- и таксанрезистентностью эффектов при применении гемцитабина с винорелбином не зарегистрировано, а медиана ВДП составила всего 1,4 месяца [30]. Возможно, индивидуализировать лечебную тактику помогут полученные недавно данные о предиктивном значении определяемого

иммуногистохимически подтипа РМЖ в отношении эффективности комбинации гемцитабина с карбоплатином у интенсивно предлеченных пациенток [31].

В целом после обсуждения имеющихся на сегодняшний день данных на VI Европейской конференции по лечению РМЖ (6<sup>th</sup> European Breast Cancer Conference) при метастатической форме болезни предпочтение было отдано последовательному использованию цитостатиков в монорежимах [32]. Эта стратегия рекомендована при отсутствии признаков быстрого прогрессирования и угрожающих жизни висцеральных метастазов. Наиболее часто для терапии предлеченного антрациклинами и таксанами мРМЖ применяется капецитабин, который обеспечивает от 19 до 28% объективных ответов и позволяет достичь контроля роста опухоли в 57–63% случаев. Медиана ВДП колеблется от 3,0 до 4,6 месяца, медиана ОВ – от 10,4 до 15,2 месяца [33, 34, 35, 36, 37, 38]. Гемцитабин после антрациклинов и таксанов продемонстрировал от 12 до 30% объективных ответов с медианой ВДП 2,2 месяца [39], винорелбин оказался эффективен в 25% случаев, медиана ВДП составила 6,0 месяцев [40].

Прямое сравнение двух цитостатиков у пациентов с мРМЖ после таксанов (и антрациклинов) показало, что монотерапия капецитабином превосходит монотерапию гемцитабином по частоте объективного ответа (15,5% и 4,3%,  $p=0,043$ ) и медиане ВДП (4,6 месяца и 2,2 месяца соответственно,  $p=0,031$ ) [41]. Анализ результатов последующих линий лечения при прогрессировании на монотерапии доцетакселом [42] продемонстрировал, что капецитабин достоверно увеличивает показатели выживаемости по сравнению с другими цитостатиками (ОР 0,5,  $p=0,0046$ , медиана ОВ 21,0 месяца против 12,3 месяца). В отличие от капецитабина применение винорелбина после доцетаксела не дало какого-либо выигрыша в ОВ (ОР 1,014,  $p=0,94$ ,

медиана ОВ 13,5 месяца и 12,6 месяца соответственно). По результатам исследования капецитабин был признан наиболее активным препаратом для монотерапии мРМЖ, предлеченного антрациклинами и таксанами [42], однако дальнейшая тактика оставалась неопределенной.

Иксабепилон – представитель класса эпотилонов

*Механизм действия эпотилонов.* По своему происхождению природные эпотилоны А и В относятся к антибиотикам группы макролидов и представляют собой новый класс антимикротрубочковых агентов. В отличие от таксанов эпотилоны блокируют полимеризацию тубулина, что в результате также приводит к стабилизации микротрубочек и остановке митоза с последующим апоптозом и гибелью опухолевой клетки [43]. В доклинических исследованиях препараты нового класса продемонстрировали высокую активность в отношении различных клеточных линий и перевиваемых опухолей [44]. Важнейшей особенностью эпотилонов является их эффективность при наличии нарушений, которые вызывают развитие множественной лекарственной устойчивости, включая резистентность к антрациклинам и таксанам [45].

На сегодняшний день в клинической практике широко применяется только иксабепилон – полусинтетический аналог эпотилона В второго поколения. Несмотря на некоторую схожесть механизма действия с таксанами, иксабепилон сохраняет активность против таксанрезистентных опухолей [46, 47], так как взаимодействует с микротрубочками при наличии мутаций бета-тубулина или гиперэкспрессии бета-тубулина III типа [48, 49]. Кроме того, иксабепилон не является субстратом для Р-гликопротеиновой помпы и сохраняет эффективность при гиперэкспрессии Р-гликопротеина, а также высокой экспрессии MDR1 и MRP1 матричной рибонуклеиновой кислоты [48, 49].





*Клинические исследования иксабепилона при антрациклин-и/или таксанрезистентном мРМЖ (II фаза).* При прогрессировании РМЖ после применения антрациклинов эффективность монотерапии иксабепилоном составила 57%, контроль роста опухоли (объективный ответ + стабилизация) достиг 83%, медиана ВДП – 5,5 месяца [50]. В другой подгруппе больных антрациклинрезистентным мРМЖ (а 17% пациентов адъювантно получали еще и таксаны) частота объективного ответа на иксабепилон достигла 41,5%; медиана длительности ответа составила 8,2 месяца, медиана ОВ – 22 месяца [51]. У больных с местнораспространенным или метастатическим таксанрезистентным РМЖ эффективность иксабепилона колебалась от 12 до 22% (включая 3% полных регрессий), контроль роста опухоли достигал 53–58%, медиана ОВ – 7,9 месяца [52, 53]. Необходимо отметить, что контингент больных в этих программах был достаточно тяжелым: большинство (84–85%) имели висцеральные метастазы, до 77% – поражение 2 и более органов, до 86% ранее получили 2 и более режима ХТ, в одном из исследований у 73% пациентов прогрессирование было зарегистрировано в течение 1 месяца от последнего введения таксана. Основными видами токсичности были периферическая нейропатия и нейтропения, частота нейтропении 3–4-й степени составила 54–58%, однако фебрильная нейтропения или инфекционные осложнения регистрировались редко [50, 51, 52, 53]. Периферическая нейропатия является кумулятивным и дозолимитирующим нежелательным явлением, при введении препарата 1 раз в 3 недели она регистрировалась в основном после 4-го курса и носила обратимый характер. Частота сенсорной нейропатии 3-й степени в приведенных выше исследованиях колебалась от 0 до 20%, моторной нейропатии – от 0 до 4–5%. *Комбинация иксабепилона и капецитабина в терапии РМЖ, ре-*

*зистентного к антрациклинам и таксанам.* Монотерапия капецитабином является вариантом выбора для мРМЖ, предпочтительного антрациклинами и таксанами, однако в ряде клинических ситуаций (при быстром прогрессировании, симптомном течении заболевания, наличии массивных висцеральных метастазов) комбинированные режимы имеют определенные преимущества. Именно поэтому в нескольких исследованиях II–III фазы оценили эффективность и переносимость комбинации капецитабина с иксабепилоном при антрациклин-таксанрезистентном мРМЖ. Основой для создания этой комбинации послужили экспериментальные данные, согласно которым препараты, стабилизирующие микротрубочки (в том числе иксабепилон), повышают экспрессию тимидинфосфорилазы, что приводит к синергизму с капецитабином [54, 55]. Эти сведения были подтверждены в процессе проведения I фазы клинических испытаний [56]. Во второй фазе комбинация иксабепилона с капецитабином продемонстрировала обнадеживающую эффективность при мРМЖ после таксанов и антрациклинов с частотой объективного ответа 30% и контролем роста опухоли 62% [57]. На последнем этапе в двух больших рандомизированных исследованиях III фазы (основное – CA163-046 и подтверждающее – CA163-048) сравнили комбинацию иксабепилона с капецитабином и капецитабин в монорежиме у больных мРМЖ с прогрессированием после антрациклинов и таксанов. Оба исследования имели одинаковый дизайн, больные комбинированной группы получали иксабепилон по 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 3 часов в первый день и капецитабин по 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут с 1-го по 14-й день каждые 3 недели, в контрольной группе назначали капецитабин в большей дозе (по 2500 мг/м<sup>2</sup>/сут с 1-го по 14-й день каждые 3 недели). В основном исследовании CA163-046 (n = 752) использованы жест-

кие критерии установления химиорезистентности, в качестве первичной конечной точки принята выживаемость без прогрессирования (ВБП) болезни [58]. Главной целью подтверждающего исследования CA163-048 (n = 1221) была ОВ [59]. В обеих программах сравниваемые группы были абсолютно сбалансированными по основным характеристикам, включая возраст, общее состояние, предшествующее лечение, а также вид резистентности (первичная или приобретенная) и рецепторный статус опухоли. В первом исследовании (CA163-046), по данным независимой радиологической оценки, у больных антрациклин-таксанрезистентным мРМЖ медиана ВБП при применении иксабепилона с капецитабином составила 5,8 месяца и была на 40% больше, чем при назначении одного капецитабина – 4,2 месяца (ОР 0,75, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,88, p = 0,0003) [58]. Подгрупповой анализ показал, что преимущества в ВБП регистрировались в различных популяциях независимо от возраста, длительности заболевания, наличия висцеральных метастазов, количества пораженных органов и биологических характеристик опухоли: иксабепилон обеспечивал увеличение ВБП у больных с положительными гормональными рецепторами, HER-2-положительным статусом опухоли, а также трижды негативным мРМЖ [58]. Частота объективного ответа в комбинированной группе была в 2,5 раза выше (35% и 14% соответственно, ОР 3,2, p < 0,0001), медиана ОВ при применении иксабепилона увеличилась на 1,8 месяца (12,9 месяца и 11,1 месяца соответственно; ОР 0,9, 95% ДИ 0,77–1,05, p = 0,1936) [58]. Основными нежелательными явлениями 3–4-й степени для комбинированной терапии по сравнению с капецитабином в монорежиме были: нейтропения (68% и 11%), периферическая полинейропатия (21% и 0%) и усталость (9% и 3% соответственно). В подавляющем большинстве слу-

ОНКОЛОГИЯ

чаев нейротоксичность проявлялась сенсорными нарушениями, однако у 5% пациентов отмечалась периферическая моторная нейропатия. Сенсорная нейропатия носила кумулятивный характер и была обратимой, однако при 2-й степени и выше требовала редукции дозы или пропуска очередного введения.

Во втором исследовании (CA163-048) были получены сходные данные [59], подтвердившие преимущества комбинации перед монотерапией в отношении ВВП (медианы ВВП 6,2 месяца и 4,1 месяца соответственно, ОР 0,79, 95% ДИ 0,69–0,9,  $p=0,0005$ ) и частоты объективного ответа (43,5% и 28,8% соответственно). Отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни (медианы ОВ 16,4 месяца и 15,6 месяца соответственно, ОР 0,9, 95% ДИ 0,78–1,03,  $p=0,1162$ ).

Таким образом, оба исследования показали, что включение иксабепилона достоверно увеличивает ВВП болезни и частоту объективного ответа по сравнению с монотерапией капецитабином. В комбинированной группе также отмечалась тенденция к улучшению общей выживаемости. По результатам двух исследований III фазы комбинация иксабепилона с капецитабином была одобрена для лечения РМЖ, прогрессирующего после применения таксанов и антрациклинов.

Позднее эти данные были включены в объединенный анализ, представленный J. Jassem и соавт. [60]. По результатам лечения 1273 пациенток комбинация иксабепилона с капецитабином, по сравнению с капецитабином в монорежиме, достоверно увеличивала ВВП (медианы 5,6 месяца и 4,2 месяца соответственно, ОР 0,8, 95% ДИ 0,73–0,88,  $p < 0,0001$ ) и частоту объективного ответа (для комбинации – 42%, включая 3% полных регрессий, для одного капецитабина – 25%, включая 2% полных регрессий). Отмечена тенденция к увеличению ОВ ( $p=0,0861$ ). Данные по токсичности соответствовали предыдущим публикациям.

Кроме того, в этой же работе оценили результаты лечения в прогностически неблагоприятной подгруппе с ранним (до 12 месяцев) прогрессированием РМЖ после окончания неoadъювантной или адъювантной химиотерапии ( $n=239$ ) [60]. Включение иксабепилона позволило в 2 раза продлить медиану ВВП (5,6 месяца и 2,8 месяца соответственно, ОР 0,58, 95% ДИ 0,45–0,76,  $p < 0,0001$ ), частоту объективного ответа (46% и 24% соответственно) и на 2,6 месяца увеличить продолжительность жизни (медиана ОВ 15,1 месяца и 12,5 месяца соответственно, ОР 0,84, 95% ДИ 0,65–1,1,  $p=0,2081$ ).

Таким образом, объединенный анализ подтвердил целесообразность применения комбинации иксабепилона с капецитабином при прогрессировании РМЖ после антрациклинов и таксанов. Известно, что назначение комбинированного режима у интенсивно предлеченных больных сопряжено с высоким риском гематологической токсичности. Так, в одном из исследований комбинацию гемцитабина с цисплатином при антрациклин-таксанрезистентном РМЖ применили в исходно сниженных дозах [61]. Тем не менее дальнейшая редукция доз потребовалась в 70% случаев.

С учетом выраженной токсичности стандартных доз препаратов и комбинированных режимов у интенсивно предлеченных пациенток, V. Valero и соавт. [62] оценили влияние редукции дозы иксабепилона на клинические исходы. Из 1973 больных, включенных в два исследования III фазы, 566 получили 4 и более курса ХТ комбинацией иксабепилона с капецитабином и имели измеряемые очаги. В подгруппе с ранней (в течение первых 4 курсов) редукцией дозы иксабепилона отмечены такие же показатели эффективности лечения, как и в подгруппе больных, у которых доза не снижалась или снижалась позднее. Частота объективного ответа у больных с ранней редук-

цией и без нее составила соответственно 62,6% (95% ДИ 55,8–69,0) и 55,3% (95% ДИ 49,9–60,6), медиана ВВП – 7,2 месяца (95% ДИ 6,6–8,0) и 7,0 месяцев (95% ДИ 6,5–7,5, ОР 0,98, 95% ДИ 0,83–1,17).

Проведенное исследование показало, что иксабепилон обладает гибким режимом дозирования при использовании его в комбинации с капецитабином, а ранняя редукция дозы иксабепилона не снижает эффективность лечения.

*Иксабепилон в терапии мРМЖ после таксанов, антрациклинов и капецитабина.* Терапевтические опции для больных мРМЖ с прогрессированием после антрациклинов, таксанов и капецитабина до последнего времени практически отсутствовали, однако с появлением иксабепилона ситуация коренным образом изменилась. Эффективность монотерапии иксабепилоном в такой интенсивно предлеченной популяции оценили в исследовании II фазы ( $n=126$ ). Все пациентки полностью отвечали критериям таксан- и капецитабинрезистентности, 38% были антрациклинрезистентными, остальные набрали предельно допустимую дозу; 48% больных ранее получили 3 и более линии ХТ [63].

По данным независимой радиологической оценки, при антрациклин-таксан-капецитабинрезистентном мРМЖ монотерапия иксабепилоном обеспечила 61,5% контроля роста опухоли, включая 11,5% частичных регрессий и 50% стабилизаций. В 14,3% случаев стабилизации продолжались более 6 месяцев.

По данным исследователей, эффективность иксабепилона среди всех 126 больных, получивших лечение по протоколу, достигла 18% частичных регрессий, однако некоторые из них не были подтверждены независимым радиологом (в том числе по техническим причинам). Из 13 больных с подтвержденными частичными регрессиями 9 ранее не ответили на капецитабин, который применялся либо в монотерапии, либо в комбинации с доцетакселом;

# БОЛЬШЕ ВРЕМЕНИ. БОЛЬШЕ НАДЕЖДЫ.



НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
Эпотилоны - новый класс противоопухолевых препаратов<sup>2</sup>

## Икземпра®

- Икземпра® – первый представитель нового класса эпотилонов и их аналогов<sup>1</sup>
- Икземпра® активна в отношении опухолевых клеток, резистентных к таксанам<sup>3</sup>

### Показания к применению<sup>3</sup>:

Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы при неэффективности предшествующей терапии:

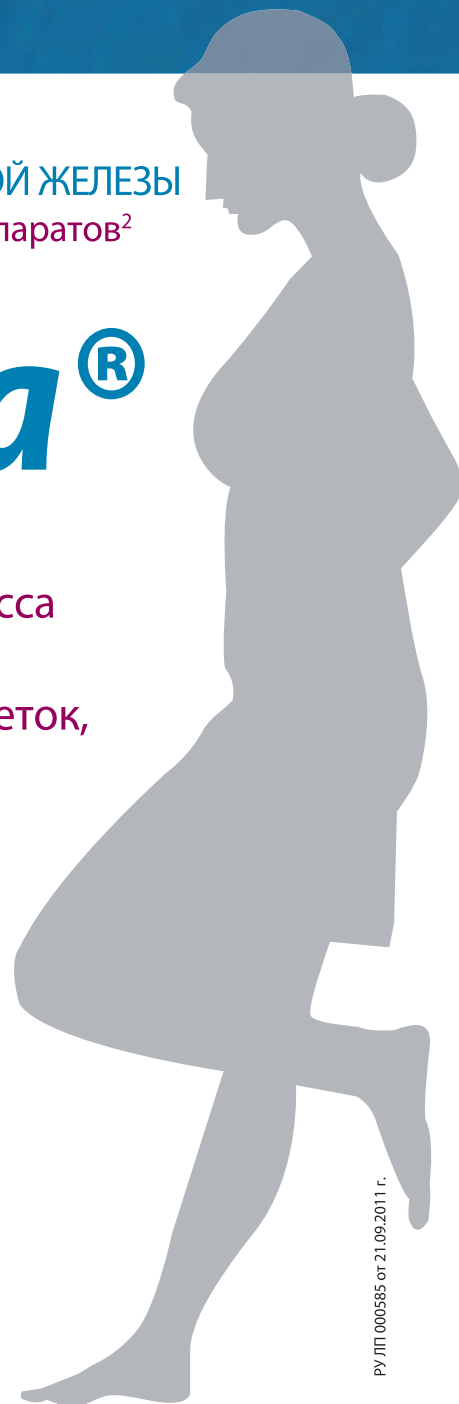
- в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами, при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами,
- в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами.

### Состав<sup>3</sup>:

1 флакон лиофилизата содержит активное вещество : иксабепилон 15 мг или 45 мг ;  
1 флакон прилагаемого растворителя содержит 8,0 мл или 23,5 мл : макрогола глицерилрицинолеат (Кремофор EL) 4,0 или 11,75 мл, этанол 4,0 или 11,75 мл.

  
**IXEMPRA™**  
(ixabepilone) for injection

На правах рекламы



РУ/ЛП 000585 от 21.09.2011 г.

1. Conlin A et al. Nat Rev Drug Disc 2007;6:953–954.  
2. EMEA, European public assessment report (EPAR), Abraxane, EPAR summary for the public. Nov. 2007.  
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Икземпра, ЛП-000585 от 07.11.2012 г.



Bristol-Myers Squibb

Россия, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 9  
тел.: +7(495)755-92-67 факс: +7(495)755-92-62

12 пациенток с объективным ответом на иксабепилон ранее получали таксаны по поводу мРМЖ, у 9 ответа на таксаны не зарегистрировано. Таким образом, эффективность иксабепилона не зависела от ответа на предшествующие цитостатики. Медиана ОВ составила 8,6 месяца.

Нежелательные явления 3–4-й степени включали периферическую сенсорную нейропатию (14%), утомляемость/астению (13%), мигалии (8%) и стоматиты/мукозиты (6%). Явления полинейропатии были обратимыми и разрешались в среднем через 5,4 недели.

Таким образом, иксабепилон продемонстрировал высокие результаты у больных с антрациклин-таксан-капецитабинрезистентным РМЖ и был рекомендован для применения у данной категории пациенток. Эффективность иксабепилона не зависела от ответа на предшествующие цитостатики.

### Заключение

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что лекарственная резистентность (первичная или приобретенная) является основной причиной неудач лечения РМЖ. С учетом этого факта появление нового активного цитостатика с уникальным механизмом действия расширяет наши возможности и позволяет обеспечить длительный контроль заболевания, увеличив шансы пациенток на продление жизни.

Иксабепилон является представителем нового класса противоопухолевых агентов – эпотилонов. Эти препараты эффективны в том числе при развитии множественной лекарственной устойчивости [63, 65], что подтверждено многочисленными данными клинических исследований.

У больных с антрациклин-таксанрезистентным мРМЖ добавление иксабепилона к капецитабину достоверно увеличивает частоту

объективного ответа и выживаемость без прогрессирования болезни по сравнению с монотерапией капецитабином. Так как переносимость химиотерапии у интенсивно предлеченных пациенток, как правило, ухудшается, а комбинации обладают несколько большей токсичностью по сравнению с монорежимами, заслуживает особого внимания то, что редукция дозы иксабепилона не снижает эффективность проводимого комбинированного лечения. Монотерапия иксабепилоном является вариантом выбора при прогрессировании РМЖ после антрациклинов, таксанов и капецитабина.

Выигрыш от иксабепилона регистрируется в различных подгруппах, включая и трижды негативную форму заболевания.

На территории Российской Федерации препарат зарегистрирован в октябре 2011 г. и стал практически доступен с июля 2012 года. ☺

### Литература

1. Saad E., Katz A., Machado K., Buysse M. Post-progression survival (PPS) and overall survival (OS) according to treatment type in contemporary phase III trials in advanced breast cancer (ABC) // SABCS. 2009. Abstr. 5116.
2. Gennari A., Conte P., Rosso R. et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies // Cancer. 2005. Vol. 104. № 8. P. 1742–1750.
3. Dawood S.S., Haaland B., Albarracin C.T. et al. Is the proportion of patients with synchronous stage IV breast cancer surviving >2 years increasing over time? // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 15S. Pt 1. P. 12s. Abstr. 524.
4. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 30. P. 4891–4898.
5. American Cancer Society. Cancer: Facts & Figures 2011. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiology-surveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>
6. Karamouzis M.V., Ioannidis G., Rigatos G. Quality of life in metastatic breast cancer patients under chemotherapy or supportive care: a single-institution comparative study // Eur. J. Cancer Care (Engl.). 2007. Vol. 16. № 5. P. 433–438.
7. NCCN Guidelines. Version 3.2013. Invasive Breast Cancer BINV-20. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
8. Pivot X., Asmar L., Buzdar A.U. et al. A unified definition of clinical anthracycline resistance breast cancer // Br. J. Cancer. 2000. Vol. 82. № 3. P. 529–534.
9. Jordan M.A., Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs // Nat. Rev. Cancer. 2004. Vol. 4. № 4. P. 253–265.
10. Giaccone G., Pinedo H.M. Drug resistance // Oncologist. 1996. Vol. 1. № 1–2. P. 82–87.
11. Giai M., Biglia N., Sismondi P. Chemoresistance in breast tumors // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 1991. Vol. 12. № 5. P. 359–373.
12. Sparreboom A., Danesi R., Ando Y. et al. Pharmacogenomics of ABC transporters and its role in cancer chemotherapy // Drug Resist. Updat. 2003. Vol. 6. № 2. P. 71–84.
13. Dumontet C., Sikic B.I. Mechanisms of action of and resistance to antitubulin agents: microtubule dynamics, drug transport, and cell death // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17. № 3. P. 1061–1070.
14. Trock B.J., Leonessa F., Clarke R. Multidrug resistance in breast cancer: a meta-analysis of MDR1/gp170 expression and its possible functional significance // J. Natl. Cancer Inst. 1997. Vol. 89. № 13. P. 917–931.
15. Mechetner E., Kyshtoobayeva A., Zonis S. et al. Levels of multidrug resistance (MDR1) P-glycoprotein expression by human breast cancer correlate with in vitro resistance to taxol and doxorubicin // Clin. Cancer Res. 1998. Vol. 4. № 2. P. 389–398.
16. Valkov N.I., Sullivan D.M. Drug resistance to DNA topoisomerase I and II inhibitors in human leukemia, lymphoma, and multiple myeloma // Semin. Hematol. 1997. Vol. 34. № 4. Suppl. 5. P. 48–62.





17. Lage H., Diotel M. Involvement of the DNA mismatch repair system in antineoplastic drug resistance // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 125. № 3–4. P. 156–165.
18. Fedier A., Schwarz V.A., Walt H. et al. Resistance to topoisomerase poisons due to loss of DNA mismatch repair // *Int. J. Cancer.* 2001. Vol. 93. № 4. P. 571–576.
19. O'Donovan N., Crown J., Stunell H. et al. Caspase 3 in breast cancer // *Clin. Cancer Res.* 2003. Vol. 9. № 2. P. 738–742.
20. Aas T., Borresen A.L., Geisler S. et al. Specific P53 mutations are associated with de novo resistance to doxorubicin in breast cancer patients // *Nat. Med.* 1996. Vol. 2. № 7. P. 811–814.
21. Paradiso A., Mangia A., Chiriatti A. et al. Biomarkers predictive for clinical efficacy of taxol-based chemotherapy in advanced breast cancer // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. Suppl. 4. P. iv14–iv19.
22. Martello L.A., Verdier-Pinard P., Shen H.J. et al. Elevated levels of microtubule destabilizing factors in a Taxol-resistant/dependent A549 cell line with an alpha-tubulin mutation // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. № 6. P. 1207–1213.
23. Kamath K., Wilson L., Cabral F., Jordan M.A. BetaIII-tubulin induces paclitaxel resistance in association with reduced effects on microtubule dynamic instability // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 12902–12907.
24. Kavallaris M., Burkhart C.A., Horwitz S.B. Antisense oligonucleotides to class III beta-tubulin sensitize drug-resistant cells to Taxol // *Br. J. Cancer.* 1999. Vol. 80. № 7. P. 1020–1025.
25. Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. № 10. P. 3439–3460.
26. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 12. P. 2812–2823.
27. Albain K.S., Nag S., Calderillo-Ruiz G. et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 14S. Abstr. 510.
28. Martín M., Ruiz A., Muñoz M. et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial // *Lancet Oncol.* 2007. Vol. 8. № 3. P. 219–225.
29. Park I.H., Ro J., Lee K.S. et al. Phase II study of gemcitabine in combination with vinorelbine versus gemcitabine followed by vinorelbine for metastatic breast cancer // *Invest. New Drugs.* 2010. Vol. 28. № 5. P. 659–669.
30. Kim H.J., Kim J.S., Seo M.D. et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated advanced breast cancer // *Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 40. № 2. P. 81–86.
31. Nelli F., Moscetti L., Natoli G. et al. Gemcitabine and carboplatin for pretreated metastatic breast cancer: the predictive value of immunohistochemically defined subtypes // *Int. J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 18. № 2. P. 343–349.
32. Cardoso F., Bedard P.L., Winer E.P. et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy // *J. Natl. Cancer Inst.* 2009. Vol. 101. № 17. P. 1174–1181.
33. Fumoleau P., Largillier R., Trillet-Lenoir V. et al. Capecitabine (Xeloda) in patients with advanced breast cancer (ABC), previously treated with anthracyclines and taxanes: results of a large phase II study // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 21. P. 62a. Abstr. 247.
34. Maung K., O'Shaughnessy J.A., Sledge G.W. Capecitabine/bevacizumab compared to capecitabine alone in pretreated metastatic breast cancer: results of a phase III study // *Clin. Breast Cancer.* 2003. Vol. 3. № 6. P. 375–377.
35. Blum J.L., Jones S.E., Buzdar A.U. et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. № 2. P. 485–493.
36. Blum J.L., Dieras V., Lo Russo P.M. et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients // *Cancer.* 2001. Vol. 92. № 7. P. 1759–1768.
37. Reichardt P., Von Minckwitz G., Thuss-Patience P.C. et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda®) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy // *Ann. Oncol.* 2003. Vol. 14. № 8. P. 1227–1233.
38. Wist E.A., Sommer H.H., Ostenstad B. et al. Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer // *Acta Oncol.* 2004. Vol. 43. № 2. P. 186–189.
39. Silvestris N., Cinieri S., La Torre I. et al. Role of gemcitabine in metastatic breast cancer patients: a short review // *Breast.* 2008. Vol. 17. № 3. P. 220–226.
40. Zelek L., Barthier S., Riofrio M. et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma // *Cancer.* 2001. Vol. 92. № 9. P. 2267–2272.
41. Seidman A.D., Brufsky A., Ansari R.H. et al. Phase III trial of gemcitabine plus docetaxel (GD) compared to capecitabine plus docetaxel (CD) with planned crossover to the alternate single agent in metastatic breast cancer (MBC) // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 15S. Abstr. 1000.
42. Miles D., Vukelja S., Moiseyenko V. et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial // *Clin. Breast Cancer.* 2004. Vol. 5. № 4. P. 273–278.
43. Lee F.Y., Borzilleri R., Fairchild C.R. et al. BMS-247550: a novel epothilone analog with a mode of action similar to paclitaxel but possessing superior antitumor efficacy // *Clin. Cancer Res.* 2001. Vol. 7. № 5. P. 1429–1437.
44. Goodin S., Kane M.P., Rubin E.H. Epothilones: mechanism of action and biologic activity // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 10. P. 2015–2025.
45. Lee J.J., Swain S.M. Development of novel chemotherapeutic agents to evade the mechanisms of multidrug resistance (MDR) // *Semin. Oncol.* 2005. Vol. 32. № 6. Suppl. 7. P. S22–S26.
46. Fojo A.T., Menefee M. Microtubule targeting agents: basic mechanisms of multidrug resistance (MDR) // *Semin. Oncol.* 2005. Vol. 32. № 6. Suppl. 7. P. S3–S8.

ОНКОЛОГИЯ

47. Orr G.A., Verdier-Pinard P., McDaid H., Horwitz S.B. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules // *Oncogene*. 2003. Vol. 22. № 47. P. 7280–7295.
48. Kowalski R.J., Giannakakou P., Hamel E. Activities of the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells resistant to paclitaxel (Taxol(R)) // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. № 4. P. 2534–2541.
49. McDaid H.M., Mani S., Shen H.J. et al. Validation of the pharmacodynamics of BMS-247550, an analogue of epothilone B, during a phase I clinical study // *Clin. Cancer Res.* 2002. Vol. 8. № 7. P. 2035–2043.
50. Denduluri N., Low J.A., Lee J.J. et al. Phase II trial of ixabepilone, an epothilone B analog, in patients with metastatic breast cancer previously untreated with taxanes // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 23. P. 3421–3427.
51. Roché H., Yelle L., Cognetti F. et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 23. P. 3415–3420.
52. Low J.A., Wedam S.B., Lee J.J. et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in metastatic and locally advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 12. P. 2726–2734.
53. Thomas E., Tabernero J., Fornier M. et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 23. P. 3399–3406.
54. Puglisi F., Andreatta C., Valent F. et al. Anthracyclines and taxanes induce the upregulation of thymidine phosphorylase in breast cancer cells // *Anticancer Drugs*. 2007. Vol. 18. № 8. P. 883–888.
55. Lee F.Y., Camuso A., Castenada S. et al. Preclinical efficacy evaluation of ixabepilone (BMS-247550) in combination with cetuximab or capecitabine in human colon and lung carcinoma xenografts // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. Abstr. 12017.
56. Thomas E., Bunnell C.A., Vahdat L.T. et al. A phase I study of BMS-247550 in combination with capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with a taxane and an anthracycline // *Breast Cancer Res. Treat. Suppl.* 2003. Abstr. 350.
57. Bunnell C., Vahdat L., Schwartzberg L. et al. Phase I/II study of ixabepilone plus capecitabine in anthracycline-pretreated/resistant and taxane-resistant metastatic breast cancer // *Clin. Breast Cancer*. 2008. Vol. 8. № 3. P. 234–241.
58. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K. et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 33. P. 5210–5217.
59. Hortobagyi G.N., Perez E., Vrdoljak E. et al. Analysis of overall survival among patients with metastatic breast cancer receiving either ixabepilone plus capecitabine or capecitabine alone and review of results from two randomized phase III trials // *ASCO. Breast*. 2008. Abstr. 186.
60. Jassem J., Fein L., Karwal M. et al. Ixabepilone plus capecitabine in advanced breast cancer patients with early relapse after adjuvant anthracyclines and taxanes: a pooled subset analysis of two phase III studies // *Breast*. 2012. Vol. 21. № 1. P. 89–94.
61. Sánchez-Escribano Morcuende R., Alés-Martínez J.E., Aramburo González P.M. Low dose gemcitabine plus cisplatin in a weekly-based regimen as salvage therapy for relapsed breast cancer after taxane-anthracycline-containing regimens // *Clin. Transl. Oncol.* 2007. Vol. 9. № 7. P. 459–464.
62. Valero V., Vrdoljak E., Xu B. et al. Maintenance of clinical efficacy after dose reduction of ixabepilone plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-resistant metastatic breast cancer: a retrospective analysis of pooled data from 2 phase III randomized clinical trials // *Clin. Breast Cancer*. 2012. Vol. 12. № 4. P. 240–246.
63. Perez E.A., Lerzo G., Pivot X. et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 23. P. 3407–3414.
64. Lee J.J., Swain S.M. The epothilones: translating from the laboratory to the clinic // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14. № 6. P. 1618–1624.
65. Rivera E., Gomez H. Chemotherapy resistance in metastatic breast cancer: the evolving role of ixabepilone // *Breast Cancer Res.* 2010. Vol. 12. Suppl. 2. P. S2.

**New opportunities for therapy of chemoresistant breast cancer**

Ye.V. Artamonova

N.N. Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact person: Yelena Vladimirovna Artamonova, artamonovae@mail.ru

*Here opportunities of contemporary chemotherapy for intensively pretreated metastatic breast cancer are reviewed. Based on the data from clinical studies it has been shown that ixabepilone, a semisynthetic second-generation epothilone B analogue, is effective as a monotherapy of progressing breast cancer after anthracyclines, taxanes, and capecitabine, whereas if it is used in combination with capecitabine – for therapy of anthracycline-taxane-resistant tumors.*

**Key words:** metastatic breast cancer, anthracycline- and/or taxane-resistance, ixabepilone

**23-25 ИЮНЯ**

**В ПЕРИОД БЕЛЫХ НОЧЕЙ**



## **Уважаемые коллеги!**

**В июне 2013 года в Санкт-Петербурге состоялся ежегодный Всероссийский межрегиональный конгресс «Балтийский медицинский форум», который собрал более 1000 представителей здравоохранения России.**

**От имени Организационного комитета приглашаю вас принять участие в работе Конгресса «Балтийский медицинский форум» в июне 2014 года.**

**Целью Конгресса является обсуждение стандартов оказания медицинской помощи, инноваций высокотехнологичных методов лечения, последних новостей доказательной медицины, исследований в области внутренних болезней, клинической фармакологии, радиологии. В первую очередь Конгресс будет полезен представителям различных терапевтических специальностей, фармакологам, радиологам, работающим в стационарах и поликлиниках всех регионов России.**

**Для организаторов здравоохранения будет полезным семинар, посвященный вопросам организации закупок, правоприменительной практике перехода в 2014 году на**

**федеральную контрактную систему, который проведут профессиональные юридические консультанты, сотрудники ФАС (Федеральной антимонопольной службы).**

**Мы приглашаем к участию в Конгрессе в качестве докладчиков ученых, представителей практической медицины всех регионов России.**

**Организационный комитет Конгресса принимает тезисы к публикации. По завершении работы Конгресса официальным зарегистрированным участникам будут выдаваться дипломы за подписью президента Конгресса для предоставления на аккредитацию в рамках накопительной системы.**

**Уверен, что ваше участие в Балтийском медицинском форуме даст возможность получить новые знания, поделиться своим практическим опытом и что приобретенные знания послужат во благо наших пациентов.**

**Президент Всероссийского межрегионального конгресса «Балтийский медицинский форум»**

**д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, проректор по клинической работе Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главный терапевт Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга**

**Мазуров Вадим Иванович**

**Место проведения:**

**конгресс-центр «Московский» гостиницы «Holiday Inn»**

**г. Санкт-Петербург, Московский проспект, 97А**

**Контакты: тел. +7 (812) 313 92 90, email: admin@baltmedforum.ru**





№1\*

# \*Первый российский аналог соматостатина Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы<sup>1</sup>

## Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

- 60%\*** снижение уровня ПСА<sup>2</sup>
- 88%\*** отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.<sup>2</sup>
- 80%\*** уменьшение или отсутствие болевого синдрома<sup>2</sup>
- 85%\*** объективный положительный ответ на лечение<sup>1</sup>



Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

\* – % количества пациентов.

1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов, С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва, 2009

2. И.Г. Русаков, А. А. Грицкевич «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/

Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения». Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ  
115419 Москва, 2-ой Рошинский проезд, 8  
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34  
E-mail: info@pharm-sintez.ru  
www.pharm-sintez.ru

