

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, гематологии и радиологии

№ 2

ИЮНЬ 2009

Лечение хронических лейкозов

Терапия операбельного и метастатического
рака молочной железы

Лекарственное лечение метастазов рака почки

Тема номера:

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Атаковать опухоль

Спасти пациента



Компания Байер Шеринг Фарма получила приз «Платиновая Унция» в номинации «За инновационные разработки, представленные на российский рынок»



ЗАО «АО Шеринг» — полномочный представитель компании Bayer Schering Pharma в России

Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. . . . (495) 231 12 00

- Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10
- Северо-Западный филиал (812) 331 36 00
- Поволжский филиал (843) 267 61 27
- Южный филиал (863) 268 86 47
- Уральский филиал (343) 378 41 26
- Сибирский филиал (383) 222 18 97
- Дальневосточный филиал (4212) 75 56 96

www.bayerscheringpharma.ru



Нексавар®
(сорафениб) таблетки
СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Информация о препарате НЕКСАВАР (NEKAVAR)

Регистрационный номер: № ЛСР-000093. Торговое название препарата: Нексавар. Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Состав: 1 таблетка содержит действующее вещество: сорафениб тозилат - 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба оснований) вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия гидроксид, гипромеллоза (5 SF), маннит сахарид, натрия лаурисульфат, гипромеллоза (15 SF) состав оболочки: гипромеллоза, карбонат кальция, диоксид титана, оксид железа красный. Описание: Крупные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета, с одной стороны таблетки выделены логотип компании, с другой стороны - цифра 200. Фармакологическая группа: противоопухолевый препарат, ингибитор тирозинкиназы. Код АТХ: L01XE05. Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, метастатический рак. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертонии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии с использованием химиотерапии и др. Лекарственная форма: Таблетки. Способ применения и дозы: Рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 раза в сутки), либо в промежутки между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей умеренное количество жира. Таблетки запивают стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может

требовать временного прекращения или уменьшения дозы сорафениба. При необходимости дозы сорафениба может быть снижена до 400-200 мг один раз в сутки. Побочное действие: Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении Нексавара, распределяются по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (>10%), часто (>1-10%), нечасто (>1-1000 до <1/100), Со стороны системы кровообращения: очень часто - лейкопения, лимфоцитоз; часто - анемия, нейтропения, тромбоцитопения; нечасто - нарушение свертываемости крови. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - повышение (включая кровотечения из ротовой полости, желудочно-кишечные, респираторные, дигитальный тракт, носовые, лобковый локтевой, гениталий), приливы крови к лицу; часто - повышение артериального давления; нечасто - гипертонический криз, ишемия миокарда или инфаркт миокарда. Со стороны дыхательной системы: часто - одышка; нечасто - пневмония. Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - кожная сыпь, эритема, акроцианоз; редко - синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, синдром токсического эпидермального некролиза; часто - сухость кожи, шелушение кожи; нечасто - фотодерматит, эритема, мультиформная эритема. Со стороны системы пищеварения: очень часто - диарея, тошнота; часто - мукозит, стоматит, сухость слизистой ротовой полости, диспепсия, дисфагия, рвота, анорексия, запор; нечасто - гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит, панкреатит; повышение уровня билирубина (включая желтуху). Со стороны нервной системы: часто - головная боль, парестезия, депрессия; нечасто - тремор (как правило в руках). Со стороны органов зрения: нечасто - конъюнктивит. Со стороны органов слуха и зрения: часто - зрительная дисфункция; нечасто - гинекитизация. Аллергические реакции: нечасто - кожные реакции и зуд. Другие: Нарушения лабораторных показателей: очень часто - гипонатриемия, увеличение уровня лактата и аммиака; часто - транзиторное повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ); нечасто - депрессия,

гипонатриемия, транзиторное повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение международного нормализованного отношения (МНО), гипотиреозидоз. Прочие: очень часто - астения, повышенная утомляемость; часто - триггеровый синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела; нечасто - образование вторичных инфекций. Особые указания: Лечение сорафенибом следует проводить под наблюдением специалиста имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Во время терапии сорафенибом необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты). Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме сорафениба были кожные реакции в области конечностей (пальцы-ногти/пальцы стоп/пальцы рук) и сыпь. В большинстве случаев они были I и II степени тяжести и преходящими, планым образом, в течение первых шести недель лечения сорафенибом. Для лечения кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с противовоспалительным действием. При необходимости временно прекращают лечение или снижают дозу сорафениба или, в тяжелых или повторившихся случаях кожных реакций, временно сорафенибом отменяют. У больных, получавших лечение сорафенибом, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкой или умеренной характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения сорафенибом следует регулярно контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать его повышение антигипертензивной терапией. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии или при повышении гипертонического кризиса, несмотря на проведение адекватной антигипертензивной терапии, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом. Сорафениб может привести к увеличению риска кровотечения. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровоте-

ния, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом. При совместном назначении варфарина и сорафениба у некоторых пациентов отмечались редкие эпизоды кровоточивости или повышения Международного Нормализованного Отношения (МНО). При совместном назначении варфарина и сорафениба необходимо регулярное определение протромбинового времени, МНО, клинических признаков кровоточивости. В случае проведения хирургических вмешательств рекомендуется временное прекращение терапии сорафенибом с позиций предосторожности. Клинические наблюдения, касающиеся возобновления приема сорафениба после хирургических вмешательств, очень немногочисленны. Поэтому решение о возобновлении терапии сорафенибом после хирургических вмешательств должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны. При возникновении ишемии или инфаркта миокарда следует временно или постоянно прекратить терапию сорафенибом. С осторожностью назначают сорафениб вместе с препаратами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием CYP3A4 (карборн, триаколат). Во время и как минимум в течение 2-х месяцев после терапии сорафенибом необходимо использовать надежные методы контрацепции. Форма выпуска: Таблетки покрытые пленочной оболочкой по 200 мг. По 28 таблеток в блистере из ППЧ. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Условия хранения: При температуре не выше 25 С хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. Не использовать по истечении срока годности. Байер Хелсбор АГ, D-51368 Лейпциг, Германия



НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ РАМН
РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР им. Н.Н. БЛОХИНА РАМН



II ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС



ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В ОНКОЛОГИИ

17 сентября 2009 г., Москва

Место проведения: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва, Каширское шоссе, 23, конференц-зал

В программе конференции

- Проблемы психопатологии и психосоматики в онкологии
- Клиника и систематика психосоматических расстройств в онкологии
- Реалии и возможности превентивных исследований в онкопсихиатрии
- Эпидемиология психосоматических расстройств в онкологии
- Нозогенные реакции у онкологических больных
- Тревожно-депрессивные расстройства в онкогинекологии
- Нозогенные реакции в гастроонкологии, у больных раком предстательной железы
- Суицидальное поведение больных злокачественными новообразованиями
- Фармакотерапия психических расстройств в онкологии

Участие в конференции бесплатное.

Дополнительная информация по тел.: (495) 234-07-34, (495) 611-46-77 (компания МЕДФОРУМ)

Начало конференции: 10:00



Информационные спонсоры

Организатор выставочной экспозиции

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



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

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

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

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

Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Эффективная фармакотерапия
Доказательная медицина
Качественная клиническая практика

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

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (8500 экз.)

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

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

Специализированное распространение:

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

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:

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



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, гематологии и радиологии

Редакция журнала

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

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

выпускающий редактор **В. Павлова**
(e-mail: redaktor@webmed.ru)

ответственный секретарь **О. Разговорова**

корректор **Ю. Морозова**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

набор **Е. Виноградова**

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

менеджер по организации конференций **Е. Битева**

Редакционный совет

Научный редактор номера
д.м.н., профессор **А.М. Гарин**

М.А. Волкова (Москва)

В.А. Горбунова (Москва)

В.В. Дворниченко (Иркутск)

А.И. Карачунский (Москва)

С.В. Козлов (Самара)

М.Р. Личиницер (Москва)

В.И. Невожай (Владивосток)

Н.И. Переводчикова (Москва)

И.В. Поддубная (Москва)

Ю.С. Сидоренко (Ростов-на-Дону)

С.А. Тюляндин (Москва)

Р.Ш. Хасанов (Казань)

В.Б. Шаманский (Екатеринбург)

Контактная информация

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

Тираж 8500 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции

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

№ 2 июнь 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: таргетная терапия

Н.И. Переводчикова, В.А. Горбунова

Таргетные препараты и их клиническое использование:
введение в проблему **6**

хронические лейкозы

М.А. Волкова

Терапия хронических лейкозов в XXI веке **14**

рак почки

С.Л. Гуторов, Е.И. Чичиков

Современное лекарственное лечение метастазов рака почки **22**

рак молочной железы

И.П. Ганьшина

Трастузумаб в терапии операбельного и метастатического
рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 **26**

Найдены гены, ответственные за проникновение раковых клеток в мозг

У мышей найдены три гена, позволяющие объяснить, каким образом раковые клетки молочной железы преодолевают естественный барьер и попадают в мозг, сообщили американские исследователи из Онкологического центра в Нью-Йорке.

Ранее ученым уже удалось выяснить, что два гена (COX2 и HB-EGF) способствовали распространению раковых клеток к легким. По мнению специалистов, третий ген (ST6GALNAC5) оказывает влияние на формирование липкой оболочки у раковых клеток, что позволяет им задерживаться в кровеносных сосудах мозга достаточно долго, чтобы просочиться через них и проникнуть в ткани мозга.

Когда рак распространяется от молочных желез к мозгу, раковые клетки должны пройти через так называемый кровяной барьер мозга. Новое исследование

пролило свет на то, каким образом раковые клетки преодолевают защитный барьер мозга, сообщили ученые.

Специалисты провели эксперимент на мышах, которым ввели раковые клетки, взятые у женщин, рак груди которых распространился в мозг. Исключили из эксперимента мышей, у которых могла развиться опухоль мозга. Затем исследователи проанализировали, какие гены в клетках мышей и человека были самыми активными.

Ученые пришли к выводу, что гены COX2 и HB-EGF делают раковые клетки более активными и агрессивными, а ген ST6GALNAC5, возможно, вызывает химическую реакцию, которая приводит к образованию липкой поверхности раковых клеток за пределами молочной железы, помогая тем самым преодолеть естественный защитный барьер мозга.

Источник: www.medicinform.net

Раннее выявление рака молочной железы на МРТ

Проведение магнитно-резонансной томографии позволяет выявить изменения, характерные для рака молочной железы, не выявляемые при проведении маммографии и ультразвукового исследования. Эти данные представлены на ежегодной конференции American Roentgen Ray Society.

Обследованы 434 женщины, которым были проведены ультразвуковое исследование, маммография и МРТ молочных желез с целью выявления ранних признаков рака молочной железы. В результате в 66 случаях обнаружения рака молочной железы этот диагноз был подтвержден данными МРТ во всех 66 случаях, на маммографии рак был выявлен в 54 из 66 случаев, а при проведении ультразвукового исследования выявление рака молочной железы составило 57 из 66 случаев. При МРТ выявляли очаги поражения 4 мм в диаметре. Все случаи выявления поражения, присущего раку молочной железы, были подтверждены результатами биопсии. Таким образом, проведение МРТ в определенных случаях оказывается более информативным, чем маммография и сонография.

Источник: www.medlinks.ru

Испытан принципиально новый препарат для лечения рака простаты

Новое лекарство от рака предстательной железы успешно прошло расширенный этап клинических исследований. В результате исследования, в котором участвовали 512 мужчин со злокачественными новообразованиями простаты, препарат Provenge доказал свою эффективность.

Лекарство Provenge является представителем нового класса активных клеточных иммунологических препаратов, разрабатываемых персонально для каждого конкретного больного. Для создания лекарства у пациента берутся клетки иммунной системы, которые активируются после контакта с белками пораженных раком клеток простаты. Provenge разработан для лечения рака предстательной железы на поздних стадиях, когда злокачественные образования у больного уже не реагируют на прием гормональных препаратов.

Предыдущее исследование Provenge показало, что у пациентов, принимавших препарат, продолжительность жизни была в среднем на четыре с половиной месяца больше. Из 127 больных раком простаты после трех лет в живых остались 34% мужчин, принимавших лекарство, и 11% получавших плацебо.

Источник: www.medlinks.ru

Разработан тест на рак молочной железы при помощи материнского молока

Анализ клеток из грудного молока кормящих матерей может послужить простым и быстрым способом выявления риска рака груди, считают ученые Университета Массачусетса (США). Предполагается, что в материнском молоке находятся метилированные гены, указывающие на потенциальные раковые изменения в грудной области. Тест будет предназначаться для молодых женщин, благодаря чему появится возможность диагностировать болезнь своевременно.

Рак груди очень редко диагностируется среди молодых девушек и женщин детородного возраста, но медики не знают причины, почему в большинстве случаев у женщин среднего и пожилого возраста изменения в грудных клет-

ках влекут за собой опасные дефекты и развивают опухоль. Таким образом, ранее обнаружение изменений в ДНК (процесс метилирования) грудной ткани станет одним из ключевых методов ранней диагностики и предотвращения рака молочной железы, уверены врачи.

Грудное молоко содержит миллионы клеток для изучения из всех желез в груди, что значительно расширяет охват оценки риска заболевания. Чем раньше будет определен риск рака, тем раньше начнется лечение, которое на ранних этапах проходит гораздо легче, эффективнее и безопаснее для общего здоровья, утверждают терапевты.

Источник: www.rakpobedim.ru

Полирезистентность опухолевых клеток можно приостановить

Руководитель исследования и участник Партнерской программы по нанотерапевтическим стратегиям в борьбе с полирезистентными опухолевыми клетками, финансируемой Национальным институтом рака (США), доктор Mansoor Amiji из Северо-восточного университета (США) и его коллега доктор Srinivas Ganta создали наноэмульсию, состоящую из паклитаксела и куркумина.

Паклитаксел – это растительный алкалоид и широко используемое противоопухолевое средство, куркумин – полифенольное соединение и основной куркуминоид, входящий в состав корня куркумы (*Curcuma longa*) и известный своими противоопухолевыми, противоокислительными, противоамилоидными и противовоспалительными свойствами.

Ученые смешали оба препарата с льняным маслом, лецитином (эмульгатором, получаемым из яичных желтков) и биологически совместимым полимером полиэтиленгликолем. Чтобы отслеживать перемещение наноэмульсии по орга-

низму, к смеси был также добавлен флюоресцентный краситель. Ультразвуковая обработка смеси в течение 10 минут привела к образованию устойчивых нанокпель, которые хорошо поглощались выращенными в культуре опухолевыми клетками.

Эффективность полученного нанопрепарата, особенно в отношении полирезистентных опухолевых клеток, превосходила таковую при использовании как паклитаксела и куркумина по отдельности, так и вместе. Биохимическое исследование показало, что один из компонентов куркумина служит ингибитором Р-гликопротеида – мембранного белка-переносчика, отвечающего за выведение лекарственных средств из клеток. С его помощью опухолевые клетки могли обезопасить себя от воздействия препаратов. Кроме того, и паклитаксел, и куркумин обладают способностью запускать апоптоз поврежденных клеток.

Источник: Солвей Фарма

Пациенты с раком страдают больше, если мало спят

Ученые уверены, что решение проблем со сном позволит уменьшить страдания больных с раковыми опухолями. Новое исследование, опубликованное в журнале клинического лечения сна *Clinical Sleep Medicine*, доказывает, что проблемы сна приводят к повышению болевых ощущений и общей утомляемости таких людей.

Автор исследования Эдвард Степански рассказал, что у больных раком нарушение сна является скорее причиной боли, чем ее следствием. Исследование включало анализ демографических, клинических и иных данных 11445 больных раком. 74% из них – женщины. Средний возраст участников составил 61,5 лет. Наиболее распространенной формой рака был рак молочной железы. Около 25% пациентов за прошедший месяц подверглись химиотерапии.

Степански заявил, что сон может улучшить познавательная поведенческая терапия (СВТ). Он уверен, что данная терапия может снизить болевые ощущения пациентов.

Источник: www.rakpobedim.ru

Стволовые клетки могут помочь при лечении рака легких

Стволовые клетки в поврежденных легких активируются и помогают восстанавливать нарушения их функций, выяснили врачи Университета Кембриджа. Выводы, сделанные британскими медиками, обеспечивают новое понимание функционирования легких на клеточном уровне и позволят в дальнейшем разработать эффективный тест для выявления ранней стадии опухоли у людей, подверженных высокому риску заболевания.

Главная роль стволовых клеток заключается в восстановлении тканей, но по сравнению с нормальными клетками они достаточно редки. Онкологи применили уникальный метод отображения легких, чтобы изучить и идентифицировать местоположение стволовых клеток в легочной ткани в организме лабораторных мышей и определить их воздействие на здоровые и поврежденные легкие. Оказалось, что стволовые клетки неактивны при замещении погибших клеток в случае, если легкие нормально работают или болезнь протекает стабильно. Было замечено, что эти клетки играют важную роль только при лечении серьезных повреждений дыхательных путей. Предполагается, что травмы легочной ткани служат катализатором для активации стволовых клеток. Клиницисты надеются, что полученные результаты приведут к совершенствованию способов ранней диагностики рака легких.

Источник: www.medlinks.ru

Выявлена новая роль нестероидных антиандрогенов в лечении рака

Два нестероидных антиандрогена, называемых MDV3100 и RD162, могут оказывать полезны для лечения резистентного к кастрации рака предстательной железы, объясняют доктор Чарлз Л. Совирс (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York) и коллеги.

В скрининговом исследовании новых препаратов для лечения рака предстательной железы ученые идентифицировали MDV3100 и RD162, диарилтиогидантоиновые составы, которые сохраняли активность против злокачественных новообразований даже при повышении экспрессии андрогеновых рецепторов.

Как оказалось, оба агента связывались с андрогенными рецепторами с большей аффинностью, чем бикалутамид (Casodex), антиандроген первого поколения.

Дальнейший анализ показал, что препараты уменьшают интернализацию андрогеновых рецепторов и связанную транскрипционную активность.

Тестируя в крысиной модели человеческого резистентного к кастрации рака, авторы обнаружили, что RD162 и MDV3100 способствовали регрессу опухоли. Кроме того, в I-II фазе исследования MDV3100 применение препарата у 30 пациентов с резистентным к кастрации заболеванием вызвало длительное снижение уровней PSA у 13 пациентов (43%).

Авторы сделали предварительный вывод, что эти клинические данные кажутся многообещающими и подтверждают роль андрогеновых рецепторов в развитии резистентного к кастрации рака предстательной железы.

Источник: Солвей Фарма

Н.И. ПЕРЕВОДЧИКОВА,
д.м.н., профессор,

В.А. ГОРБУНОВА,
д.м.н., профессор,

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Таргетные препараты и их клиническое использование: введение в проблему

Успехи молекулярной биологии конца XX в., позволившие установить механизмы регуляции деления и гибели клеток, открыли перспективы создания противоопухолевых препаратов молекулярно-нацеленного действия, получивших название таргетных препаратов (от англ. target – мишень, цель).

С развитием биотехнологий появились реальные возможности создания препаратов, направленно действующих на белки, участвующие в канцерогенезе и определяющие способность опухоли к прогрессии и метастазированию.

Мишенями таргетных препаратов являются факторы роста и их рецепторы, в первую очередь – рецепторы эпидермального фактора роста (EGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул, нерецепторные тирозинкиназы, белки семейства Ras, циклинзависимые киназы, молекулы, контролирующие апоптоз (Bcl2, p53 и др.) и ангиогенез.

Принципиальное отличие таргетных препаратов от «классических» противоопухолевых препаратов цитотоксического действия (алкилирующие агенты, антиметаболиты, антибиотики, винка-алколоиды, таксаны, ингибиторы топоизомеразы) состоит в том, что первые действуют направленно на молекулы, участвующие в процессе канцерогенеза, а вторые, также обладающие специфической направленностью, имеют своей точкой приложения

такие общебиологические процессы, как синтез ДНК и митоз (1).

Объединяемые общим принципом молекулярно-нацеленного действия, таргетные препараты по своей природе относятся к различным соединениям: это моноклональные антитела (МКА) к факторам роста и их рецепторам – трастузумаб (Герцептин), цетуксимаб (Эрбитукс), панитумумаб (Вектибикс), бевацизумаб (Авастин); нерецепторные моноклональные антитела и их конъюгаты – ритуксимаб (Мабтера), алемтузумаб (Кэмпас); малые синтетические молекулы – ингибиторы протеинкиназ – иматиниб мезилат (Гливек), гефитиниб (Иресса), эрлотиниб (Тарцева), сунитиниб (Сутент), лапатиниб (Тайкерб), дасатиниб (Sprycel), сорафениб (Нексавар); короткие синтетические отрезки ДНК, связывающиеся с мРНК – антисмысловые нуклеотиды – облимержен (Генасенс); природные соединения (Неовастат; флавоперидол); вирусы (AdP53, ONIX-015).

По принципу действия таргетные препараты могут быть разделены на две основные группы:

- 1) нацеленные на функцию дефектной молекулы и на пути передачи сигнала в опухолевой клетке;
- 2) нацеленные на уникальный фенотип опухолевой клетки.

К последней группе относятся используемые в онкогематологии моноклональные антитела (МКА), распознающие и блокирующие специфические нерецепторные антигены поверхности клетки, оказывающие прямое цитотоксическое действие на эти клетки. К таким препаратам относятся гуманизированное мы-

шиное антитело к поверхностному антигену CD20 В-клеток *ритуксимаб* (Мабтера), с успехом используемое при В-клеточных неходжкинских лимфомах и хроническом лимфолейкозе, а также гуманизированное мышиное МКА *алемтузумаб* против гликопротеина C52 поверхности В- и Т-клеток, натуральных киллерных клеток, моноцитов и макрофагов, также используемое при В-клеточном хроническом лимфолейкозе. На базе этих МКА созданы конъюгаты с токсинами – гемтузумаб озогамин (Милотарг), а также радиоиммуноконъюгаты – ибритумомаб тиуксетан (Зевалин) и йод 131 тозитумомаб (Бексар).

Основной принцип действия таргетных препаратов первой группы, т.е. препаратов, блокирующих передачу сигнала, базируется на том, что в норме лиганды (молекулы гормонов, цитокинов, факторов роста и др.) взаимодействуют с рецепторами клетки, а те передают сигнал через сеть молекул, преимущественно белковых киназ, к ядру, что определяет способность клетки к пролиферации, дифференцировке, апоптозу, адгезии, ангиогенезу. В процессе канцерогенеза эта система дисрегулируется и клетка подвергается злокачественной трансформации. На принципе блокирования передачи митогенных и антиапоптотических сигналов основано действие препаратов, имеющих своей мишенью рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR). Семейство трансмембранных рецепторов эпидермального фактора роста состоит из 4 членов: EGFR1 (HER1, ErbB1), EGFR2 (HER2

ErbB2), EGFR3 (HER3, ErbB3), EGFR4 (HER4, ErbB4).

При связывании лиганда, например, EGF с экстрацеллюлярным доменом рецептора происходит димеризация, т.е. объединение двух связанных с лигандом рецепторов в единый функциональный комплекс с последующим аутофосфорилированием тирозинкиназы внутриклеточного домена рецептора, что обеспечивает передачу сигнала внутрь клетки и затем внутриклеточную передачу к ядру. Стратегия таргетной терапии может включать:

- блокаду циркулирующих лигандов;
- блокаду связывания лигандов с экстрацеллюлярным доменом рецептора;
- ингибцию тирозинкиназ внутриклеточного домена рецептора, что ведет к блокаде фосфорилирования, нарушая передачу сигнала от рецептора к молекулам, осуществляющим внутриклеточную передачу сигнала;
- внутриклеточную ингибцию белков, осуществляющих интрацеллюлярную передачу сигнала.

Примером блокады путем нейтрализации лиганда до его возможного связывания с рецептором является применение бевацизумаба – МКА к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), циркулирующему в крови.

Примером блокады путем конкурентного связывания с экстрацеллюлярным доменом рецептора является использование моноклонального антитела к рецептору эпидермального фактора роста EGFR1 – цетуксимаба.

Трастузумаб – МКА к рецептору HER2, лиганд которого неизвестен, блокирует этот рецептор, связываясь с его экстрацеллюлярным доменом.

Ингибцию активности внутриклеточного домена EGFR1 осуществляют малые молекулы – ингибиторы тирозинкиназ – эрлотиниб и гефитиниб.

Двойной ингибитор тирозинкиназ лапатиниб блокирует активность внутриклеточного домена рецепторов EGFR1 и HER2 (EGFR2).

В процессе развития опухоли важнейшую роль играет неоангиогенез, определяющий возможность

роста и метастазирование опухоли и соответственно являющийся перспективной мишенью таргетной терапии. Наиболее практически ценным препаратом из группы ингибиторов ангиогенеза оказался бевацизумаб (Авастин) – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF). Блокада VEGF с помощью бевацизумаба ведет к ингибции неоангиогенеза и оказывает противоопухолевый эффект при колоректальном раке, раке молочной железы, раке почки, НМРЛ.

Внутриклеточную блокаду передачи сигнала осуществляют мультитаргетные ингибиторы киназ – иматиниб, дазатиниб, сунитиниб, сорафениб, причем два последних препарата ингибируют рецепторы фактора роста эндотелия сосудов VEGF и рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGF), оказывая антиангиогенное действие, почему их обычно относят к антиангиогенным препаратам.

Ингибиторы белка m-TOR, внутриклеточной серин-треониновой киназы, регулирующей пролиферацию клеток и ангиогенез, темзиролимус и эверолимус оказывают противоопухолевый эффект при раке почки.

К таргетным препаратам относятся также препараты, влияющие на деградацию белков, в частности действующие на протеасомы. При миеломной болезни с успехом используется бортезомиб (Велкейд), ингибирующий функцию протеасомы 26S, осуществляющей внутриклеточную деградацию белка.

За 10 лет, прошедших с того времени, когда появились первые клинические данные об эффективности трастузумаба (Герцептина) при HER2/neu положительном раке молочной железы и иматиниба (Гливек) при хроническом миелолейкозе, огромное количество таргетных препаратов изучались и изучаются с точки зрения возможности их использования в клинике.

В настоящее время практическое применение получили 15 препаратов, используемых как в онкогематологии, так и при лечении солидных опухолей (таблица 1).

Учитывая механизм действия таргетных препаратов, их применение оправдано лишь у больных, опухоли которых содержат конкретные мишени для воздействия этих препаратов. Так, гуманизованное МКА к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) HER2/neu – трастузумаб эффективно у 26% больных при раке молочной железы в случае гиперэкспрессии или амплификации HER2/neu и не работает при опухолях с HER2/neu отрицательным статусом. В то же время факт наличия соответствующей мишени еще недостаточен для прогнозирования ответа опухоли на конкретный таргетный препарат. Особое значение имеет углубленное изучение биологических особенностей возможной мишени таргетной терапии в сопоставлении с клинической эффективностью таргетного препарата, позволяющее уточнить биомаркер, имеющий предсказательное значение. Так, эффективность ингибиторов тирозинкиназы рецепторов EGFR1 эпидермального фактора роста (EGF) гефитиниба и эрлотиниба при НМРЛ связана с наличием мутаций генов EGFR и KRAS. Наличие мутаций в виде делеций 19 эксона и увеличение копий гена EGFR по результатам FISH (флюоресцентная *in situ* гибридизация) положительно коррелируют с эффективностью ингибиторов тирозинкиназы, в то время как мутации KRAS ассоциируются с нечувствительностью к этим препаратам (2-6). Характерно, что мутации тирозинкиназного домена EGFR чаще встречаются при аденокарциноме легкого и особенно при бронхиолоальвеолярном раке легкого у никогда не куривших женщин азиатского происхождения. Эти клинические характеристики нередко используются в качестве суррогатного биомаркера при решении вопроса о применении эрлотиниба и гефитиниба.

Данные, полученные при ретроспективном анализе результатов применения ингибиторов тирозинкиназы EGFR, были подтверждены в проспективных клинических исследованиях последних лет, показавших, что эрлотиниб и гефитиниб активны при НМРЛ, содержащем



Таблица 1. Таргетные препараты, получившие клиническое применение

Препарат	Мишень	Противоопухолевое действие (спектр)
Ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR)		
а) Моноклональные антитела к рецепторам EGF		
Трастузумаб (Герцептин)	HER2 (EGFR-2)	HER2/neu-позитивный РМЖ
Цетуксимаб (Эрбитукс)	EGFR1	КРР, плоскоклеточный рак головы и шеи, НМРЛ
Панитумумаб (Вектибикс)	EGFR	КРР
б) Ингибиторы тирозинкиназ EGFR		
Эрлотиниб (Тарцева)	EGFR1	НМРЛ, рак поджелудочной железы
Гефитиниб (Иресса)	EGFR1	НМРЛ
Лапатиниб (Тайкерб)	EGFR1, HER2/neu (EGFR2)	HER2/neu-позитивный РМЖ
Ингибиторы ангиогенеза		
а) Моноклональные антитела к VEGF		
Бевацизумаб (Авастин)	VEGF	КРР, НМРЛ, рак почки, РМЖ
б) Мультитаргетные ингибиторы киназ, включая ТК VEGFR и PDGFR		
Сунитиниб (Сутент)	VEGFR, PDGFR, C-kit, FLT3, CSF1R, RET	GIST, почечноклеточный рак
Сорафениб (Нексавар)	C-RAF, BRAF, VEGFR2/3, PDGFR, C-kit/ FLT3, RET	Почечноклеточный рак, гепатоцеллюлярный рак
Мультитаргетные ингибиторы киназ		
Иматиниб (Гливек)	TK Bcr-Abl, PDGF, SCT, C-kit	ХМЛ, ОЛЛ, GIST
Дазатиниб (Спрайцел)	Bcr-Abl, C-kit, PDGFRβ	ХМЛ, ph+ОЛЛ
Темзиролимус (Торизел)	m-TOR	Почечноклеточный рак
Моноклональные антитела против мембранных нерцепторных антигенов		
Ритуксимаб (Мабтера)	CD20 В-клеточных лимфоцитов	В-клеточн. НХЛ и ХЛЛ, экспрессирующий В-маркер
Алемтузумаб (Кэмпас)	CD52	ХЛЛ, В-клеточная НХЛ
Ингибиторы протеасом (ингибиторы деградации белков)		
Бортезомиб (Велкейд)	Протеасома 26S	Миеломная болезнь

мутации в гене EGFR, особенно при делециях в эксонах 19 и 21 (7-10).

При метастатическом колоректальном раке применение терапевтического режима FOLFIRI в сочетании с цетуксимабом в качестве первой линии химиотерапии показало, что добавление цетуксимаба достоверно улучшает результаты по показателям безрецидивной выживаемости (HR 0,68, p = 0,0167) и общей эффективности (59,3% vs 43,2%, p = 0,79) только у больных с немутированным KRAS. У больных с мутированным KRAS добавление цетуксимаба к FOLFIRI не улучшало результаты химиотерапии (11).

Эти данные указывают на возможность индивидуализации таргетной терапии ингибиторами EGFR у больных НМРЛ и колоректальным раком по генетической характеристике опухолей.

Токсичность таргетных препаратов своеобразна и отличается от токсичности большинства классических цитостатиков. При меньшем угнетающем действии на кроветворение эти препараты чаще вызывают кожные сыпи, диарею, аллерги-

ческие реакции, нарушение общего состояния, усталость. Препараты, имеющие своей мишенью рецепторы эпидермального фактора роста (эрлотиниб, гефитиниб, цетуксимаб) вызывают характерные кожные изменения, что нередко положительно коррелирует с эффективностью этих препаратов. При клинических испытаниях антиангиогенных препаратов лимитирующей токсичностью оказались гемorragии и артериальная гипертензия, тромбоэмболические осложнения.

Токсичность каждого таргетного препарата имеет свои особенности. Так, трастузумаб обладает кардиотоксичностью, что ограничивает возможности его комбинации с антрациклинами, а при использовании бевацизумаба описано редкое, но опасное осложнение – гастроинтестинальные перфорации.

Противоопухолевая активность и переносимость таргетных препаратов изучаются в процессе клинических испытаний, методика которых в принципе отличается от традиционной методики клинических испытаний классических цитостатиков.

Таргетные препараты оказывают в основном цитостатическое, а не цитотоксическое действие, почему основным клиническим критерием их эффективности является время до прогрессирования и выживаемость больных.

При солидных опухолях при оценке эффективности по шкале RECIST эффективность таргетных препаратов невысока и обычно не превышает 10-20%.

Ключевым моментом при клинических испытаниях таргетных препаратов является определение в процессе II фазы предсказательного таргетного биомаркера-классификатора (classifier), который может быть использован для отбора больных, потенциально чувствительных к новому препарату. Примером таких биомаркеро-классификаторов для трастузумаба при раке молочной железы является гиперэкспрессия/амплификация HER2/neu, для ингибиторов тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста EGFR1 при НМРЛ – разновидность мутаций гена EGFR. Соответственно в про-

цессе I-II фазы клинических испытаний нового таргетного препарата обязательно наличие биопсийного материала опухолевой ткани каждого больного, включенного в исследование, с тем, чтобы, детально изучив ее биологическую характеристику, сопоставить последнюю с ответом на изучаемый препарат (12).

Наличие биомаркера, имеющего предсказательное значение, т.е. позволяющего оценить перспективу применения препарата у конкретного больного и индивидуализировать лечение, имеет решающее значение для успешного клинического использования каждого таргетного препарата. Успешное введение в широкую клиническую практику трастузумаба (Герцептина) в значительной мере определялось тем, что был четко определен предсказательный биомаркер – гиперэкспрессия/амплификация HER2/neu в ткани рака молочной железы.

Большинство современных таргетных препаратов оказывают наиболее выраженный противоопухолевый эффект в составе лекарственных комбинаций с классическими противоопухолевыми препаратами. Это определяет особое значение крупных многоцентровых рандомизированных исследований III фазы, позволяющих наиболее точно оценить эффективность и переносимость новых терапевтических режимов с использованием таргетных препаратов (13).

Актуальна разработка режимов комбинированной химиотерапии с одновременным использованием молекулярно нацеленных таргетных и классических противоопухолевых препаратов, работающих на супрамолекулярном уровне.

Таргетные препараты, являющиеся МКА, обычно достаточно удачно взаимодействуют с классическими цитостатиками. Разработаны режимы комбинированной химиотерапии рака молочной железы с использованием трастузумаба в сочетании с таксанами, алкилирующими агентами, капецитабином, навельбином, гемцитабинем. Показана высокая противоопухолевая активность и в то же время опасная кардиотоксичность одномомент-

ного применения трастузумаба и антрациклинов, почему это сочетание не рекомендовано в практику.

В мультицентровых рандомизированных исследованиях III фазы показана возможность улучшения результатов комбинированной химиотерапии путем использования бевацизумаба и цетуксимаба в сочетании с комбинацией 5-фторурацила и лейковорина и комбинаций FOLFOX либо IFL при колоректальном раке, а также улучшение результатов применения комбинации паклитаксела либо гемцитабина с производными платины при НМРЛ в случае одновременного использования бевацизумаба. Таким образом, МКА к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR) и фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) могут быть с успехом использованы в сочетании с традиционными цитостатиками и их комбинациями.

Сложнее разрабатывать сочетания таргетных препаратов группы синтетически малых молекул ингибиторов тирозинкиназ (ТК) с традиционными противоопухолевыми препаратами. Так, ингибитор ТК EGFR gefitinib, противоопухолевая активность которого при НМРЛ составляет около 10%, не улучшает результаты применения комбинации гемцитабина и цисплатина при этой опухоли, что предположительно объяснено возможным вступлением в конкурентные взаимоотношения этих синтетических препаратов. В то же время показана возможность успешного применения комбинации двойного ингибитора ТК EGFR и HER2 лапатиниба и капецитабина у больных с HER2/neu позитивным раком молочной железы, прогрессирующим после лечения трастузумабом, и преимущества этой комбинации перед использованием монокимиотерапии капецитабином. Несомненно, оправданы дальнейшие исследования по комбинации таргетных препаратов и классических цитостатиков. Более того, в настоящее время именно комбинации таргетных препаратов с классическими противоопухолевыми препаратами являются основой реальных достижений современной клинической химиотерапии солидных опухолей.

Актуальна проблема сочетанного применения нескольких таргетных препаратов. Возможно последовательное или одномоментное применение двух и более ингибиторов различных ферментов одного из важнейших путей передачи сигнала (так называемая вертикальная комбинация, направленная на вертикальную блокаду одного пути сигнала) и сочетанное применение таргетных препаратов, имеющих мишенью пути передачи сигнала в клетках различного происхождения, например в опухолевой клетке и клетке эндотелия (горизонтальная комбинация, направленная на горизонтальную блокаду). Данные, полученные в экспериментальных системах (14), получили подтверждение в клинике. Показана возможность повышения противоопухолевого эффекта при применении комбинаций таргетных препаратов, но в то же время возникает проблема их переносимости.

Так, при почечноклеточном раке противоопухолевой активностью обладают ингибитор VEGF бевацизумаб, ингибиторы тирозинкиназ рецепторов VEGF сорафениб и сунитиниб, а также ингибитор m-TOR темзиролимус. Вертикальная блокада оси VEGF→VEGFR комбинацией бевацизумаба с сорафенибом обладает, по данным I фазы клинического изучения, выраженным противоопухолевым эффектом (общая эффективность 46%), однако существенное повышение токсичности (ладонно-подошвенный синдром, гипертензия, протеинурия) требует значительной редукции доз этих препаратов. Комбинации сорафениба или сунитиниба с темзиролимусом оказались непереносимыми. Комбинация бевацизумаба с темзиролимусом оказалась хорошо переносимой, а комбинация бевацизумаб + сунитиниб осложнилась синдромом тромботической тромбоцитопенической пурпуры (15).

Принцип комбинации различных таргетных препаратов несомненно привлекателен, но каждая комбинация требует специального изучения в виде I фазы клинических испытаний для отработки оптимального дозового режима (17). ➡

Что изменилось в терапии больных опухолевыми заболеваниями с появлением таргетных препаратов? Принципиально изменились возможности терапии опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани. При *хроническом миелолейкозе* медиана выживаемости увеличилась до 83-89 мес., 5-летняя выживаемость до 70-84%, 10-летняя выживаемость, ранее едва достигавшая 5%, теперь составляет 40%, а у больных с полным цитологическим эффектом – 80%.

При использовании иматиниба (Гливекта) гематологический эффект достигается у 90-95% больных в хронической стадии и у 30% – при бластном кризе у половины больных с возвратом в хроническую стадию болезни.

У больных с *неходжкинскими лимфомами*, отмечающимися большим разнообразием вариантов, использование ретуксимаба дало возможность улучшить прогноз и результаты лечения.

Введение в практику бортезомиба позволило изменить тактику ведения больных *множественной миеломой*, улучшив результаты лечения рецидивов и увеличив длительность ремиссий.

Безусловно, открылись новые перспективы для больных РМЖ, гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST), колоректальным раком, НМРЛ, светлоклеточным раком почки, плоскоклеточными раками головы и шеи, раком печени. Данные о чувствительности этих опухолей к определенным таргетным препаратам имеют принципиальное значение, подтверждая целесообразность дальнейших исследований по использованию этих препаратов и перспективность ра-

бот по созданию новых, более совершенных таргетных препаратов. Однако реально изменились современные подходы к лечению только некоторых солидных злокачественных опухолей. В первую очередь это относится к терапии HER2/neu позитивного РМЖ.

Гиперэкспрессия HER2 или амплификация гена HER2 обнаруживается у 20-30% общей популяции больных РМЖ и ассоциируется с агрессивным течением заболевания, высоким риском метастазирования и низкой выживаемостью, т.е. является абсолютно неблагоприятным прогностическим признаком. Гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее внеклеточный домен рецептора HER2 эпидермального фактора роста, трастузумаб (Герцептин) активирует антителозависимую клеточно опосредованную цитотоксичность, предотвращает формирование HER2 p95 – укороченной (поврежденной) и очень активной формы HER2, останавливает клеточную пролиферацию, прекращая передачу сигнала через HER2, а также ингибирует HER2 регулируемый ангиогенез.

Применение трастузумаба в виде монотерапии у больных с метастатическим HER2 позитивным РМЖ эффективно у 15-35% больных, в комбинации же с классическими цитостатиками – таксанами, производными платины, винорельбином, гемцитабином, капецитабином оказывает выраженный клинический эффект у 40-78% больных, достоверно повышая не только эффективность и продолжительность ремиссии, но и общую выживаемость больных. Наиболее выражен противоопухолевый эффект при

сочетании трастузумаба с антрациклинами, однако кардиотоксичность комбинации трастузумаба с доксорубицином препятствует ее использованию. Особое практическое значение имеют результаты крупных мультицентровых рандомизированных исследований, показавших, что использование трастузумаба в адъювантной терапии ранних форм HER2 позитивного РМЖ снижает риск рецидива заболевания, увеличивая 3-летнюю безрецидивную выживаемость, снижая относительный риск рецидива и метастазов на 36-58% и риск смерти от опухоли на 34% (относительный риск 0,66) (18,19).

Определенные дополнительные перспективы открывает для больных с HER2 позитивным РМЖ возможность успешного применения двойного ингибитора трансминаз HER1 (EGFR1) и HER2 (EGFR2) лапатиниба (Тайверба), работающего в сочетании с капецитабином у HER2 позитивных больных, прогрессирующих после лечения трастузумабом (20).

Противоопухолевой активностью при РМЖ обладает также антиангиогенный препарат бевацизумаб (Авастин) – моноклональное антитело к циркулирующему в крови сосудисто-эндотелиальному фактору роста VEGF.

В мультицентровом рандомизированном исследовании E 2100, включавшем 722 больных метастатическим РМЖ, показано, что включение бевацизумаба повышало частоту ответа на терапию в 2 раза, вдвое увеличивая медиану выживаемости без прогрессирования (с 5,8 до 11,3 мес.) (21).

Таргетная терапия является основой современной лекарственной терапии стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (gastro intestinal stromal tumors – GIST) – опухолей, совершенно нечувствительных к классическим цитостатикам. Эти соединительнотканые опухоли, встречающиеся достаточно редко (у 10-15 на 1 млн человек), характеризуются мутациями Kit – трансмембранного тирозинкиназного рецептора стволового фактора роста (регистрируются у 85% больных), а также мутациями

Принципиальное отличие таргетных препаратов от «классических» противоопухолевых препаратов цитотоксического действия (алкилирующие агенты, антимиетаболиты, антибиотики, винка-алколоиды, таксаны, ингибиторы топоизомеразы) состоит в том, что первые действуют направленно на молекулы, участвующие в процессе канцерогенеза, а вторые, также обладающие специфической направленностью, имеют своей точкой приложения такие общебиологические процессы, как синтез ДНК и митоз.

рецептора тромбоцитарного фактора роста альфа (platelet-derived growth factor receptor alpha – PDGFR- α), которые обнаруживаются у 10-15% больных.

Мультицелевой ингибитор тирозинкиназы иматиниб-мезилат (Гливек), исходно разработанный для лечения хронического миелолейкоза, в качестве таргетного препарата, нацеленного на белок Bcr-Abl, обладает также способностью блокировать рецепторы Kit и PDGFR и соответственно оказался высоко активным при гастроинтестинальных стромальных опухолях (22). До введения в практику иматиниба больные с метастатическим и рецидивными гастроинтестинальными стромальными опухолями, не обладающими чувствительностью к классическим цитостатикам и лучевой терапии, были инкурабельными, медиана их выживаемости не превышала 9-18 месяцев. Использование иматиниба в суточной дозе 400-800 мг перорально позволяет контролировать рост опухоли более чем у 90% больных и в настоящее время является общепризнанным стандартом современного лечения GIST.

В последние годы появились данные о противоопухолевой активности при GIST сунитиниба (Сутента) – другого мультицелевого ингибитора тирозинкиназы со способностью ингибировать тирозинкиназные рецепторы Kit и PDGFR. (23) При иматиниб-резистентных стромальных опухолях ЖКТ применение сунитиниба увеличивает время до прогрессирования в 4 раза и выживаемость до 20 мес. (24).

Современная терапия GIST строится на использовании таргетных препаратов – иматиниба (Гливек) в качестве первой линии терапии и сунитиниба (Сутента) в качестве второй линии терапии для лечения больных с метастатическим процессом. Доказана целесообразность адъювантной послеоперационной терапии иматинибом и изучаются возможности использования в качестве адъюванта сунитиниба (25).

Рак почки – опухоль, при которой введение в практику таргетных препаратов открыло новые перспективы терапии. Эта опухоль нечувстви-

тельна к классическим цитостатическим препаратам и гормонотерапии. При метастатическом раке почки терапия цитокинами (интерлейкины и интерфероны) эффективна не более чем у 25% больных, а медиана выживаемости больных, прогрессирующих после применения цитокинов, не превышает 10-15 месяцев. Исследование моноклонального антитела к VEGF бевацизумаба при светлоклеточном раке почки выявило его противоопухолевую активность при этой опухоли. Комбинация бевацизумаба с интерфероном увеличивала безрецидивную выживаемость больных метастатическим раком почки по сравнению с применением одного интерферона (10,2 мес. против 5,4 мес.), частота ответа достигала 31% в группе получавших интерферон с бевацизумабом против 13% в группе интерферон-плацебо (26).

В 2006-2007 гг. практически одновременно появились сообщения о противоопухолевой активности при раке почки мультицелевых ингибиторов тирозинкиназных рецепторов VEGF и PDGF сунитиниба (Сутента) и сорафениба (Нексава), а также ингибитора киназы m-TOR – темзиролимуса (Торисела).

Сунитиниб в суточной дозе 50 мг перорально принимается в течение 4 недель с перерывом между циклами 2 недели. Показана его противоопухолевая активность при метастатическом раке почки, составляющая до 40%, с медианой периода до прогрессирования, превышающей 8 мес., и медианой выживаемости 11 мес. (27). Сорафениб в суточной дозе 400 мг 2 раза в сутки вдвое увеличивает время до прогрессирования по сравнению с плацебо (24 недели против 12 недель) (28). Темзиролимус и эверолимус – ингибиторы белка m-TOR также обладают противоопухолевой активностью при метастатическом раке почки, увеличивая выживаемость по сравнению с плацебо. По данным рандомизированного исследования, у больных с плохим прогнозом темзиролимус в дозе 25 мг внутривенно еженедельно увеличивал выживаемость по сравнению с альфа-интерфероном, но комбинация темзиролимуса с ин-

терфероном не улучшала результаты (медиана выживаемости получавших интерферон – 7,3 мес., у получавших темзиролимус – 10,9 мес. и у получавших комбинацию – 8,4 мес.) (29).

На ASCO 2008 были сообщены результаты исследования нового ингибитора m-TOR эверолимуса (RAD 001). В двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы показано, что этот препарат обладает противоопухолевой активностью у больных раком почки, прогрессирующих после применения ингибиторов тирозинкиназы – сунитиниба и сорафениба (30). Возможность успешного использования ингибиторов m-TOR, в частности эверолимуса, у больных, прогрессирующих на терапии сунитинибом и сорафенибом, позволяет предполагать отсутствие их перекрестной резистентности. Если это подтвердится, то, очевидно, появилась реальная возможность продлить стабилизацию опухолевого процесса у больных с метастатическим раком почки путем последовательного применения новых, активных при этой опухоли таргетных препаратов.

Плоскоклеточные раки головы и шеи в 80-100% случаев характеризуются повышенной экспрессией эпидермального фактора роста (EGF), и соответственно логичным было изучение противоопухолевой активности моноклонального антитела к рецепторам EGFR1 цетуксимаба (Эрбитукса) при этих опухолях. При использовании цетуксимаба в качестве монотерапии у больных, прогрессирующих после 2-6 курсов платиносодержащей комбинированной химиотерапии, эффективность этого препарата, при оценке по шкале REGIST, составила 13% со стабилизацией еще у 33% больных, т.е. контроль роста опухоли составил 46%, причем медиана периода до прогрессирования равнялась 70 дням. В многоцентровом исследовании III фазы показано, что добавление цетуксимаба к стандартной химиотерапии в качестве первой линии химиотерапии статистически достоверно увеличивает выживаемость больных распространенным или



рецидивным раком головы и шеи. В группе получавших цетуксимаб медиана выживаемости составила 10,1 мес. по сравнению с 7,4 мес. в контрольной группе (31).

В большом международном рандомизированном исследовании, включавшем 424 больных плоскоклеточным раком ротоглотки, гипоглотки или гортани, сравнивались результаты применения высокодозной лучевой терапии (213 больных) и высокодозной лучевой терапии в сочетании с цетуксимабом (211 больных). Цетуксимаб вводился в дозе 400 мг/м² (1-е введение) с переходом на 250 мг/м² еженедельно в продолжение всего курса лучевой терапии. Медиана продолжительности местного контроля опухоли составила 24,4 мес. у больных, получавших цетуксимаб с лучевой терапией, и 14,9 мес. у больных, у которых проводилась одна лучевая терапия (относительный риск HR 0,68, $p = 0,005$, т.е. снижение риска на 32%). При сроке наблюдения 54 мес. медиана выживаемости составила 54 мес. для больных, получавших комбинированную терапию (цетуксимаб + облучение), и 29,3 мес. для получавших одну лучевую терапию (относительный риск HR 0,74, $p = 0,03$, т.е. снижение риска на 26%) (32).

Использование цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией разрешено FDA в качестве одного из стандартов лечения местнораспространенных плоскоклеточных раков головы и шеи в США.

Возможности лечения больных с метастатическим *колоректальным раком* (КРР) существенно изменились за последнее десятилетие.

Включение в состав комбинированной химиотерапии таргетных препаратов бевацизумаба (Авастина) и цетуксимаба (Эрбитукса) улучшает результаты терапии. Противоопухолевая активность бевацизумаба при использовании монотерапии при КРР невелика, составляя около 3%, однако включение этого МКА к VEGF в комбинированную химиотерапию на основе фторпроизводных пиримидина достоверно улучшает результаты лечения. В ряде рандомизированных исследований доказано, что бевацизумаб

улучшает показатели как непосредственного ответа, так и безрецидивной и общей выживаемости больных, получавших 5-фторурацил с лейковорином, комбинаций IFL (иринотекан + 5-фторурацил + лейковорин) и комбинации FOLFOX (5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин) (33, 34).

Цетуксимаб (Эрбитукс) – МКА к рецептору EGFR1 – обладает противоопухолевой активностью при EGFR позитивном метастатическом КРР порядка 11-14%.

В рандомизированных исследованиях показано, что у больных КРР, прогрессирующих после комбинированной химиотерапии, включавшей оксалиплатин и иринотекан, цетуксимаб в сочетании с симптоматической терапией достоверно увеличивает медиану выживаемости по сравнению с одной симптоматической терапией (6,14 мес. по сравнению с 4,57 мес. соответственно) (35).

В рандомизированном исследовании (36) эффективность цетуксимаба в монотерапии составила 11%, комбинация иринотекана с цетуксимабом была эффективна у 23% больных, время до прогрессирования 1,5 и 4,2 мес. соответственно. У больных, рефрактерных к иринотекану, применение цетуксимаба в сочетании с иринотеканом позволило получить непосредственный эффект, указывая на восстановление чувствительности к последнему.

В настоящее время два таргетных препарата – один ангиогенного действия (бевацизумаб) и второй – ингибитор рецепторов эпидермального фактора роста (цетуксимаб) – реально вошли в арсенал противоопухолевых средств при КРР, что имеет особое значение в условиях меняющейся парадигмы лечения этого заболевания.

Современная терапия метастатического КРР включает в себя последовательное и комбинированное использование всех активных при этой опухоли противоопухолевых препаратов – фторпроизводных пиримидина, оксалиплатина, иринотекана, бевацизумаба, цетуксимаба, что позволило увеличить медиану выживаемости таких

пациентов до двух лет и сделало реально достижимой ближайшую цель – увеличение этого показателя до трех лет.

При *немелкоклеточном раке легкого* используются ингибиторы EGFR – гефитиниб (Иресса) и эрлотиниб (Тарцева), а также ингибитор VEGF бевацизумаб (Авастин), изучается возможность и целесообразность использования цетуксимаба (Эрбитукса) в составе лекарственных комбинаций.

У больных НМРЛ, прогрессирующих после химиотерапии с включением платиносодержащих комбинаций, терапия эрлотинибом достоверно увеличивает общую выживаемость по сравнению с одной симптоматической терапией (в исследовании BR 21 медиана 6,7 мес., в контроле 4,7 мес.), а также безрецидивную выживаемость (9,7 против 8,0 недель) и оказывает симптоматический эффект при удовлетворительной переносимости (37). Международное исследование TRUST, включающее более 7000 больных НМРЛ, получавших эрлотиниб, подтвердило эти данные (38).

Эффективность ингибиторов тирозинкиназы EGFR зависит от генетической характеристики опухоли (мутаций генов EGFR и KRAS), причем наличие мутации гена EGFR положительно коррелирует с эффективностью.

В рандомизированных исследованиях показано, что включение бевацизумаба в комбинированную химиотерапию паклитакселем + карбоплатином и гемцитабином + цисплатином позволяет увеличить общую и безрецидивную выживаемость больных с аденокарциномой легкого на 1,5-2 мес. (39, 40).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 10 лет таргетные препараты уверенно вошли в арсенал современной противоопухолевой химиотерапии. В онкогематологии введение в практику таргетных препаратов имело революционизирующее значение. Применение иматиниба (Гливек) при хроническом миелолейкозе, ритуксимаба (Мабтеры) и алемтузумаба (Кэмпаса) при лимфомах,

бортезомиба (Вэлкейда) при миеломной болезни принципиально изменило возможности лечения этих гемобластозов.

Для больных с такими опухолями, как HER2 позитивный РМЖ и гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) использование препаратов этой группы жизненно необходимо, являясь единствен-

ным меняющим их судьбу методом лечения.

Для больных метастатическим светлоклеточным раком почки появление таргетных препаратов, таких, как сорафениб, сунитиниб, ингибиторов m-TOR – это первый луч надежды, позволяющий рассчитывать на то, что дальнейшая разработка этого направления позволит

реально улучшить возможность их лечения.

При плоскоклеточных раках головы и шеи, КРР, НМРЛ таргетные препараты стали признанным компонентом комбинированной химиотерапии и лучевой терапии, улучшая результаты лечения, не меняя, однако, кардинально исход заболевания. 

Литература

- Mountzios G., Soria J-Ch. Overview of existing therapies in Targeted therapies in oncology / Giaccone G., Soria J.Ch editors // Informa N.Y., London, 2007. pp. 1-17.
- Tsao M., Zhu C., Sacurada A. et al. An analysis of the prognostic and predictive importance of K-RAS mutation status in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group BR-21 study of erlotinib versus placebo in the treatment of non-small cell lung cancer ASCO 2006, Abstr 7005.
- Van Zandwijk N., Mathy A., Boerringter L. et al. EGFR and KRAS mutations as criteria for treatment with tyrosine kinase inhibitors: retro- and prospective observations in non-small cell lung cancer // Annals of Oncology, 2007; 18, 1, 99-103.
- Eberhard D.A., Johnson B.E., Amier L.C. et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in k-RAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib // J. Clin Oncol, 2005, 23, 5900-5909.
- Riely G.J., Pao W., Pham D.K. et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib // Clin. Cancer Res, 2006, 12, 839-844.
- Tsao M.S., Sacurada A., Cutz J. C. et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome // N. Engl. J. Med, 2005, 353, 133-144.
- Cappuzzo F., Toschi L., Tricolini R. et al. Clinical and biological effects of gefitinib in EGFR Fish positive phospho-akt positive or never smokes non small cell lung cancer (NSCLC) Preliminary results of the ONCOBELL trial. J. Clin Oncol, 2006, 24, abstr 7023.
- Kris M.G., Pao W., Zakowski M. F. et al. Prospective trial with preoperative gefitinib to correlate lung cancer response with EGFR exon 19 and 21 mutations and to select patients for adjuvant therapy. Preliminary results of the ONCOBELL trial // J. Clin Oncol, 2006, 24, abstr 7003.
- Paz-Ares L.G., Sanchez S.M., Garcia-Velasco A. et al. A prospective phase II trial of erlotinib advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (P) with mutations of the tyrosine kinase (TK) domain of the Epidermal growth factor receptor (EGFR) // J. Clin Oncol, 2006, 24, abstr 7020.
- Miller V.A., Zakowsky M.F., Riely G.J. et al. EGFR mutations and copy number, and KRAS mutations as predictors of outcome with erlotinib in bronchioloalveolar cell carcinoma (BAC). Results of a prospective phase II trial // J. Clin Oncol, 2006, 24, abstr 7003.
- Van Cutsem E., Lang I., D'haens G. et al. K-RAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience // J. Clin. Oncol. suppl. 2008, v. 20, N 185 Part II 2.
- Simon R. Transforming Correlative Science to Predictive Personalized Medicine: The Role of Biomarkers in Therapeutic Development ASCO 2006 Educational Book; 113-118.
- Simon R. Re-Examination of the design of early clinical development trials for Molecularly targeted drugs. ASCO 2006 Educational Book; 126-129.
- Teicher B. Preclinical evidence supporting combinations of targeted agents. Ann. of Oncol. 2008, v 19, suppl 3, iii16.
- Sosman J., Puzanov I., Atkins M., Flaherty R. Combination targeted therapy in advanced renal cell carcinoma (RCC). Ann. of Oncol. 2008, v 19, suppl 3, iii16.
- Azad N., Annunziata C., Perroy A. et al. Combination anti-angiogenesis therapy with sorafenib and bevacizumab in advanced solid tumors. Ann. of Oncol. 2008, v 19, suppl 3, iii16.
- Herbst R.S., Johnson D.H., Mineberg E. et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with HER1/Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2005, v 23 n 11, 2544-2555.
- Romond E. Early stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Evolving data from randomized trials. ASCO 2007 Educational Book; 85-89.
- Winer E.P., Piccart-Gebhart M.J., Rudo H.S., Sledge G.W. Management of Her2-positive breast cancer ASCO 2006 Educational Book, 3-15.
- Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for Her2-positive advanced breast cancer // New Engl. J. Med, 2006, 355 (26) 2733-43.
- Miller K., Wang M., Gralow J. et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer // N. Engl. J. Med. 2007, 357, 2666-2676.
- Demetri G., Benjamin R., Blanke C.D. et al. NCCN task force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. J. Natl. Compr. Canc Netw. 2007, 5 (suppl 2) S1-29 quiz s 30.
- Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.K. et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib: a randomized controlled trial // Lancet, 2006, 369, 1329-1338.
- Chow L.O.M., Eckhardt S.G. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy // J. Clin. Oncol, 2007, v 25, №7: 884-895.
- Cassier Ph.A., Dufresne A., Blay J.Y. Controversies in the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with Imatinib. ASCO 2008 Educational book, 524-528.
- Escudier B., Koralevsky P., Pluzanska A. et al. A randomized controlled double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab / interferon α 2a vs placebo/ interferon α 2a as first line therapy in metastatic renal carcinoma // J. Clin. Oncol, 2007, 25, 18 s (suppl 3).
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus Interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007, v 356 N2 115-124.
- Bukowsky R.M., Eisen T., Szezylik G. et al. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma. Survival and biomarker analysis // J. Clin. Oncol, 2007, 25, (suppl 18) abstr 5023.
- Hudis G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007, v 356, 2271-2281.
- Motzer R.J., Escudier B., Oндard et al. RAD 001 versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after progression on VEGFR2-TK therapy: results from a randomized, double-blind multicenter phase III study // J. Clin Oncol 2008, v 28, № 185, part II of I, LSA 5026.
- Vermorken J.B., Mesia R., Vega V. et al. Cetuximab extends survival of patients with recurrent of metastatic SCCHN when added to first line platinum based therapy – results of a randomized phase III (Extreme) study // J. Clin. Oncol. 2007, v 25, 18s, (suppl abstr 6008).
- Bonner J., Harari P., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck // New Eng. J. Medicine, 2006, v 354, 567-578.
- Huzwitz M., Fehienbacher I., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer // N. Engl. J. Med 2004, 350, 2335-2342.
- Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX 4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative oncology Group (ECOG) study E 3200 // J. Clin. Oncol 2005, vol 21 N165, suppl 1, abstr 2.
- Jonker D.J., O'Callaghan Ch.J., Karapetes Ch.S. et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer // N. Engl. J. Med. 2007, 357, 20, 2040-2048.
- Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al. Randomized phase II study of cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer // N. Engl. J. Med. 2004, 351, 337-345.
- Shepherd F., Pereira J, Cinleau T.E. et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer // N. Engl J Med, 2005, 353, 123-132.
- Reck M., Mali P, Arieta O. et al. Global efficacy and safety results from the TRUST study of erlotinib monotherapy in > 7000 patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) // In advance through molecular biology in thoracic cancer international thoracic oncology congress Dresden, 2008.
- Sandler A., Gray R., Perry M.C. et al. Paclitaxel-Carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer (NSCLC) // N. Engl. J. Med. 2006, 355, 2542-2550.
- Manegold C., von Pavel J., Zatlonkal R. et al. Randomized, double-blind multicenter phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC): BO17704 // J. Clin. Oncol. 2007, v 25, № 185, part II of II, LBA7514.

М.А. ВОЛКОВА

д.м.н., профессор

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Терапия хронических лейкозов в XXI веке

Поразительные успехи, достигнутые в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) в XXI в., связаны с расшифровкой патогенеза заболевания и появлением терапии, направленной на устранение патогенетического дефекта.

Начало химиотерапии ХМЛ относится к середине прошлого века, когда в 1953 г. появилась статья знаменитого английского гематолога DAG Galton о применении при этом заболевании миелосана (Милеран, Бусульфан) (1). До этого события в лечении ХМЛ применялась рентгенотерапия – облучение селезенки. Она давала лишь временный и, как правило, неполный эффект, к тому же неизменно все более короткий при повторном облучении. Больные ХМЛ даже молодого и среднего возраста были в это время постоянными пациентами гематологических стационаров, все более декомпенсированными с каждой госпитализацией из-за анемии и дистрофии, вызванной невозможностью принимать необходимое количество пищи в связи со сдавлением желудка увеличенной селезенкой, страдающими от болей при повторных инфарктах селезенки. Продолжительность жизни при ХМЛ от момента установления диагноза в большинстве случаев не превышала 2,5-3,5 лет, к тому же в последние 1-1,5 года больные, как правило, были инвалидами, вынужденными большую часть времени проводить в постели. Не более чем у 15-20% пациентов, получавших

рентгенотерапию, продолжительность жизни составляла 5 лет (2, 3).

Применение миелосана мало изменило продолжительность жизни больных, до 5-летнего срока доживали не более 30-40% из них (4, 5), однако качество жизни больных изменилось кардинально: на протяжении всей хронической стадии болезни пациенты не испытывали каких-либо неприятных ощущений, сохраняли активность, работоспособность и вели образ жизни здорового человека, как правило, продолжая профессиональную деятельность.

Применение гидроксимочевины (Hydrea, Hydroxyurea) позволило впервые добиться достоверного увеличения продолжительности жизни в среднем примерно на год (6), но значительное увеличение было получено только после того, как в терапии ХМЛ стал применяться α -интерферон, чаще всего в сочетании с малыми дозами цитозин-арабинозида: если ранее 10-летний срок заболевания наблюдался лишь у 1-5% больных, при лечении α -интерфероном 10-летняя выживаемость составляла в зависимости от прогностических факторов у конкретного больного 27-53% (7). Впервые у значительного числа больных были получены не только клинико-гематологические, но и цитогенетические ремиссии (исчезновение клеток, имеющих цитогенетическую аберрацию – Ph-хромосому, патогномоничную для ХМЛ). Если лечение больных α -интерфероном начиналось в ранней хронической стадии, у большинства больных удавалось получить полную цито-

генетическую ремиссию и 50% из них сохраняли ее на протяжении 10 лет, а продолжительность жизни достигала 10 лет у 70% больных этой группы (8).

Результаты лечения сочетанием α -интерферона и малых доз цитозин-арабинозида были вполне сопоставимы с результатами аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток: лишь в некоторых исследованиях продолжительность жизни после трансплантации достигала 15 лет у 47-52% больных (9), а проведенный международным центром по трансплантации (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) анализ результатов трансплантации, сделанной в 1978-1997 гг. у 4513 больных, показал, что на протяжении 18 лет оставались в живых 50% получивших трансплантацию в ранней хронической стадии и лишь 20% тех, кому трансплантация была произведена в поздней хронической стадии или других стадиях болезни. Рецидивы возникли у 25-37% больных в зависимости от стадии, в которой была сделана трансплантация (10). Учитывая, что лишь у 20-25% больных ХМЛ имеется совместимый родственник донор, были проанализированы результаты аутологичной трансплантации у больных в полной цитогенетической ремиссии после лечения α -интерфероном и малыми дозами цитозин-арабинозида. Проведенные рандомизированные исследования не показали преимуществ аутологичной трансплантации по сравнению с продолжением лечения α -интерфероном в сочетании с малыми дозами цитозин-арабинозида (11).

Изучение цитогенетических и молекулярных изменений при ХМЛ привело к пониманию того, что механизмом, обуславливающим развитие заболевания, является транслокация 9;22 с образованием на 22 хромосоме химерного гена *BCR-ABL*. Химерный ген кодирует выработку *BCR-ABL*-тирозин-киназы, в которой в результате структурных изменений, вызванных произошедшей транслокацией, *ABL*-тирозинкиназа оказывается постоянно активированной. Следствием увеличения активности *ABL*-тирозинкиназы является ускорение процесса фосфорилирования тирозиновых остатков белков – основного механизма передачи сигнала пролиферации и предотвращения апоптоза в клетке.

В результате длительных поисков способов блокирования процесса фосфорилирования был разработан первый препарат патогенетического действия при ХМЛ – иматиниб мезилат – иматиниб (Гливек, Novartis Pharmaceuticals), представляющий собой маленькую молекулу, которая встраивается в тот ответственный за связывание аденозин-трифосфата (АТФ) участок *ABL*-тирозин-киназы, называемый «тирозиновым карманом», в который обычно встраивается АТФ в процессе фосфорилирования. Это блокирует процесс фосфорилирования и последовательно всю цепь событий, приводящих к пролиферации патологических клеток.

Уже первые результаты применения иматиниба показали, что с помощью этого препарата возможно получить результаты, никогда не достигавшиеся ранее при использовании других препаратов и схем терапии. Было проведено рандомизированное сравнительное исследование эффективности Гливека (иматиниба) и α -интерферона – исследование IRIS (international randomized interferon vs STI 571; STI 571 – signal transduction inhibitor, ингибитор передачи сигнала пролиферации – первоначальное название иматиниба), которое показало несомненные преимущества иматиниба. Исследование включало 1106 больных. При лечении иматинибом

ранее не леченных больных было получено 95% полных клинико-гематологических ремиссий, в то время как при лечении сочетанием интерферона и малых доз цитозин-арабинозида – только 55%, а полных цитогенетических ремиссий (исчезновение клеток-носительниц Ph-хромосомы) – соответственно 76% и 15%. В течение первого года при лечении интерфероном и цитозин-арабинозидом молекулярные ремиссии, т.е. сокращение количества клеток-носительниц Ph-хромосомы не менее чем в 1000 раз, получены у 2% больных, в то время как при лечении иматинибом – у 40% (12, 13). После 54 месяцев наблюдения у 93% больных, начавших лечение иматинибом в хронической фазе, не отмечено каких-либо признаков прогрессирования, выживаемость составила 90%. У 84% не было признаков гематологического или цитогенетического рецидива (14). Даже среди больных, начавших лечение в фазе акселерации, у 40% в течение 3 лет не наблюдалось признаков прогрессирования. Наихудшие результаты, как и следовало ожидать, были получены у больных, начавших лечение при уже развившемся бластном кризе: среди этих больных без признаков прогрессирования в течение 3 лет оставались только 7% (15, 16). Эти результаты, безусловно, нельзя признать хорошими, но при использовании всех ранее применявшихся препаратов и схем терапии после развития бластного криза продолжительность жизни больных очень редко превышала 6 месяцев.

Дальнейшие наблюдения показали, что в группе больных, у которых при лечении иматинибом большой молекулярный ответ (менее 0,1% Ph-позитивных клеток при исследовании методом количественной ПЦР) сохраняется в течение 18 месяцев, в 100% случаев на протяжении 72 месяцев наблюдения не отмечается перехода заболевания в стадию акселерации или бластного криза (17).

С появлением иматиниба появились надежды, что проблема лечения ХМЛ окажется решенной, однако вскоре выяснилось, что эти надежды на полное излечение

всех пациентов с ХМЛ не оправдались. Оказалось, что стволовые Ph-позитивные клетки в культуре (*in vitro*) мало чувствительны к иматинибу (18). Кроме того, как показало исследование IRIS, среди ранее не леченных больных в хронической фазе ХМЛ, впервые получивших лечение иматинибом по 400 мг в сутки, у 4% не удалось получить полную гематологическую ремиссию после 3 месяцев лечения, а большой цитогенетический ответ (обнаружение не более 35% Ph-позитивных клеток) у 23% пациентов не удалось получить даже после 18 месяцев непрерывного приема 400 мг Гливека в сутки (19). Эти показатели расцениваются как признаки резистентности к иматинибу, у больных этой группы значительно чаще, чем у больных с полным эффектом, отмечается прогрессирование в стадию акселерации и развитие бластного криза (20). У больных, впервые начавших лечение иматинибом в поздней хронической стадии ХМЛ, не всегда удается предотвратить прогрессирование заболевания (13% по сравнению с 4% в ранней хронической фазе), при этом первичная резистентность к иматинибу одинакова в ранней и поздней хронических фазах (5% и 4% соответственно).

У пациентов в продвинутых фазах ХМЛ резистентность значительно возрастает: через 2 года лечения 24% больных в фазе акселерации и 66% больных в бластном кризе имеют первичную резистентность, а прогрессирование наблюдается у 51% и 88% пациентов, соответственно (20). Результаты международных исследований, включивших в общей сложности 1551 больного ХМЛ, выявили первичную резистентность к иматинибу у 16% больных (21).

Попытки преодолеть резистентность путем увеличения дозы препарата не всегда дают результат, и, кроме того, увеличение дозы нередко ведет к появлению признаков токсичности, что делает увеличение дозы непереносимой многими больными.

Существуют различные причины резистентности к иматинибу, но наиболее часто развитие резистент-



ности связано с появлением мутаций в разных участках гена *BCR-ABL*, кодирующих различные структуры *BCR-ABL*-тирозин-киназы (каталитический домен, АТФ-связывающую Р-петлю, активирующую фосфорилирование А-петлю). В результате мутации происходит замена, как правило, одной из аминокислот в молекуле *BCR-ABL*-тирозин-киназы, что чаще всего ведет к изменению ее пространственной конфигурации таким образом, что становится невозможной связь лекарственного препарата с тирозиновым карманом и блокирование захвата АТФ *BCR-ABL*-тирозин-киназой. В настоящее время описано около 90 различных мутаций, в результате которых происходят замены аминокислот в разных участках *BCR-ABL*-тирозин-киназы (22, 23). Среди этих мутаций встречаются определяющие снижение чувствительности или полную резистентность к терапии любыми ингибиторами тирозин-киназ (24). Самой значимой из таких мутаций является T315I – замена цитидина на тимин в 315-й позиции молекулы тирозин-киназы, в результате чего происходит замещение треонина на изолейцин. Для блокирования активности *BCR-ABL*-тирозин-киназы необходим доступ лекарственного вещества к центру так называемого тирозинового кармана, который находится в 315-й позиции молекулы тирозин-киназы. Замена треонина в этой позиции на большую по размерам и более гидрофобную молекулу изолейцина делает невозможным доступ лекарственных веществ к центру тирозинового кармана и блокирование процесса фосфорилирования (25).

В результате поисков путей прео-

доления резистентности к терапии иматинибом были созданы два препарата – нилотиниб (Novartis Pharmaceuticals) и дазатиниб (Bristol-Myers Squibb). Первый из них создан в результате изменения структуры иматиниба таким образом, что нилотиниб с большим структурным соответствием соединяется с АТФ-карманом *ABL*-тирозин-киназы. Это позволило с помощью нилотиниба при исследовании *in vitro* в 20-25 раз успешнее блокировать активность *ABL*-тирозин-киназы по сравнению с достигаемой с помощью иматиниба. Дазатиниб структурно отличается от иматиниба и нилотиниба. В отличие от этих препаратов он блокирует активность *ABL*-тирозин-киназы не только в ее неактивной конформации, на которую действуют иматиниб и нилотиниб, но и в активной конформации (26). Дазатиниб подавляет активность не только *ABL*-тирозин-киназы, *c-Kit* и *PDGFR* киназ, как иматиниб и нилотиниб, но также активность около 30 других различных киназ. Наиболее значимым является подавление активности киназ семейства *SRC*. Эти киназы участвуют в передаче сигналов пролиферации, дифференцировки и апоптоза, играя таким образом важнейшую роль в жизнедеятельности клетки.

Сравнительная оценка степени подавления биохимической активности *BCR-ABL*-тирозин-киназы и роста Ph-позитивных клеток в культуре с помощью иматиниба, нилотиниба и дазатиниба показала, что в культуре (*in vitro*) дазатиниб в 325 раз активнее иматиниба и в 16 раз активнее нилотиниба (27).

Нилотиниб и дазатиниб подавляют активность клеток – носительниц мутантных форм *BCR-ABL*-тирозин-

киназы. Нилотиниб и дазатиниб подавляют рост клеток, содержащих большинство известных мутации, кроме одной – T315I. Клетки с такой мутацией не чувствительны ни к одному из имеющихся в настоящее время ингибиторов тирозин-киназ, у большинства больных в течение года после появления этой мутации наблюдается переход в стадию акселерации или развитие бластного криза (28). В настоящее время ведутся интенсивные разработки, обещающие в недалеком будущем создание новых препаратов, позволяющих преодолевать нечувствительность клеток и с этой мутацией.

Подведенные в этом году 7-летние итоги применения иматиниба показали, что у больных, с самого начала леченных этим препаратом, общая 7-летняя выживаемость составила 86%, при этом не у всех умерших причиной смерти был ХМЛ. У 93% больных, переживших 7-летний период, не наблюдалось прогрессирования в фазу акселерации или бластный криз (29). При развитии резистентности к иматинибу применение ингибиторов тирозин-киназ второго поколения – нилотиниба и дазатиниба – позволяет снова получить полные гематологические ремиссии у 77-91% больных, а полные цитогенетические – у 41-53% больных (30-32). Данные различных исследований, включивших суммарно 1150 больных, показали, что при появлении мутаций, ставших причиной резистентности к иматинибу, применение дазатиниба позволяет получить полную цитогенетическую ремиссию у 44% больных и большой молекулярный ответ у 33%. В течение 2-летнего периода наблюдения со времени применения дазатиниба оставались в живых 90% больных, у которых причиной резистентности к иматинибу были мутации *BCR-ABL*-тирозин-киназы (33). В международном исследовании нилотиниба было показано, что большого цитогенетического ответа достигают 51% пациентов с исходными мутациями *BCR-ABL* (52). Таким образом, при появлении признаков снижения чувствительности к иматинибу в большинстве случаев удается продолжать пол-

В результате поисков путей преодоления резистентности к терапии иматинибом были созданы два препарата – нилотиниб (Novartis Pharmaceuticals) и дазатиниб. Первый из них создан в результате изменения структуры иматиниба таким образом, что нилотиниб с большим структурным соответствием соединяется с АТФ-карманом АBL-тирозин-киназы. Это позволило с помощью нилотиниба при исследовании *in vitro* в 20-25 раз успешнее блокировать активность АBL-тирозин-киназы по сравнению с достигаемой с помощью иматиниба.

ностью контролировать болезнь с помощью нилотиниба или дазати-ниба.

Современная терапия дает возможность подавляющему числу больных ХМЛ прожить не менее чем 10-летний период, сохраняя хорошее самочувствие и ведя образ жизни здорового человека. Полученные обнадеживающие результаты закономерно вызвали вопрос о возможности прекращения лечения иматинибом у больных с полной и длительной цитогенетической ремиссией. В 2007 году начато исследование STIM (Stop Imatinib). В исследование включались больные, получавшие иматиниб не менее 3 лет и имевшие стойкую полную молекулярную ремиссию, которая определялась как не менее чем на 5 log (в 100000 раз) уменьшение количества Ph-позитивных клеток (невывявление этих клеток при использовании метода ПЦР в реальном времени) на протяжении не менее 2 лет. В исследование были включены 50 больных. После отмены иматиниба у 19 из 34 пациентов, не получавших иматиниб в течение 6 месяцев, развился рецидив (34). Эти факты показывают, что даже при полной цитогенетической ремиссии в организме сохраняются стволовые лейкемические клетки, которые при прекращении ингибирующего действия лечебных препаратов становятся источником рецидива заболевания. Сохранение клеток с BCR-ABL транслокацией подтверждено и при исследовании пула стволовых (CD34+CD38-) клеток у больных ХМЛ, достигших полной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии (35). Разработка препаратов, способных уничтожать эти клетки и тем самым излечивать заболевание, является основным направлением исследований при ХМЛ в настоящее время.

Успехи, достигнутые в терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) в течение последних 15-20 лет, также очень значительны, хотя и не производят столь сильного впечатления, как успехи в терапии ХМЛ. Это связано с особенностями самого заболевания. Если ХМЛ в миелосановую эру, несмотря на достигаемый полный контроль симптомов

болезни, оставался абсолютно фатальным заболеванием, при ХЛЛ картина иная. Примерно 15-20% больных имеют так называемую «застывшую», непрогрессирующую форму заболевания, при которой клиническая картина не меняется на протяжении долгих (нередко 20-30) лет наблюдения и которые нередко до конца жизни не нуждаются в цитостатической терапии. Кроме того, несмотря на то, что ХЛЛ в последние годы несколько «помолодел», все же основная масса больных – это люди 60-70 лет и старше, у которых нередко имеются сердечно-сосудистые, легочные, почечные заболевания, которые «конкурируют» с ХЛЛ в причинах смертности. Это создает впечатление, высказываемое иногда во врачебной среде, что, несмотря на появление в последние десятилетия новых лекарственных средств, прогресса в лечении ХЛЛ нет. На самом деле это не так.

В начале XX в. так же, как при ХМЛ, основным методом лечения ХЛЛ была рентгенотерапия, которая давала хороший местный эффект, но не меняла темпов развития болезни в целом. Продолжительность жизни при ХЛЛ в это время составляла 40-42 месяца (36). В середине XX в. появились стероидные гормоны и первый из алкилирующих препаратов – хлорамбуцил (Лейкеран), которые позволили у значительной части больных в течение нескольких, а иногда многих лет сдерживать развитие болезни. Однако полные ремиссии, даже временные, обычно не достигались. Применение схем комбинированной терапии, включающей стероидные гормоны, антрациклины и алкилирующие препараты, не улучшило положения. Известный американский гематолог М. Keating, проанализировав результаты лечения ХЛЛ на протяжении трех десятилетий, опубликовал работу, в которой показал, что за период 1960-90 гг. выживаемость больных практически не менялась (37). По данным разных авторов, медиана выживаемости при ХЛЛ в это время составляла 3-5 лет, лишь в отдельных публикациях сообщалось о 6-летней медиане выживаемости. Обращает внимание

тот факт, что ряд авторов отдельно вычисляли медиану выживаемости для умерших и живых пациентов, и между этими показателями были существенные различия, отражающие упомянутую гетерогенность ХЛЛ.

Положение изменилось в результате появления и внедрения в клиническую практику сначала пуриновых аналогов (флударабин, кладрибин), а затем моноклональных антител (ритуксимаб, алемтузумаб).

Действие пуриновых аналогов основано на их структурном сходстве с аденозином – нуклеозидом, необходимым для построения ДНК и РНК. Захватываясь клеткой вместо аденозина и подвергнувшись в клетке ряду последовательных превращений, флударабин и кладрибин ингибируют несколько важнейших клеточных ферментов, необходимых для синтеза ДНК и РНК и восстановления ДНК при ее повреждениях. В результате резко увеличивается апоптоз клеток.

Первые клинические испытания флударабина, проведенные у ранее леченных больных ХЛЛ, сразу показали его высокую эффективность: ремиссии получены у 45-55% больных, рефрактерных ко всей предыдущей терапии. К 2000 году были опубликованы сведения о более чем 1500 больных, получивших лечение флударабином в связи с неэффективностью ранее проведенной терапии. У 55-65% больных достигнуто улучшение, при этом у 25-33% больных получены полные ремиссии продолжительностью от 6 до 25 месяцев. При лечении первичных больных с прогрессирующим ХЛЛ в зависимости от стадии заболевания общий эффект достигнут у 67-85% больных, у 50-73% получены полные или почти полные ремиссии (38-40). Поскольку ранее ни один из применявшихся препаратов не давал подобного эффекта, возникли надежды на возможность излечения ХЛЛ при использовании флударабина. Однако вскоре стало очевидным, что продолжительность даже полных ремиссий редко превышает 1-1,5 года, а затем наступает рецидив заболевания.

Дальнейшее улучшение результатов было получено при сочетании



флударабина с циклофосфаном. Рандомизированное исследование, включившее 375 ранее не леченных больных, показало, что при терапии флударабином эффект достигается в 83%, в то время как при сочетании флударабина и циклофосфана – в 94%, а продолжительность эффекта в группе, получавшей только флударабин, составила 20 месяцев, в то время как у больных, получавших комбинированную терапию, – 48 месяцев (41).

В это же время были опубликованы результаты большого международного рандомизированного исследования CLL4, включившего 777 ранее не леченных больных, в котором сравнивалась эффективность лейкерана, флударабина и сочетания флударабина и циклофосфана. Это исследование убедительно показало как возможности современной терапии вообще, так и преимущества комбинированной терапии: при лечении лейкераном общий эффект (полные и частичные ремиссии) получен у 72% больных, полные ремиссии у 7%, 5-летняя выживаемость без прогрессирования – у 9% больных. При применении флударабина общий эффект достигнут у 80% больных, полные ремиссии у 15%, а 5-летняя беспрогрессивная выживаемость у 14% больных. При сочетанном применении флударабина и циклофосфана общий эффект получен у 94%, а полные ремиссии у 39% больных. Пять лет без прогрессирования прожили 33% больных (42). Исследование качества жизни больных трех групп показало, что лучше всего оно было у больных, получавших лечение флударабином и циклофосфаном.

Явные преимущества комбинации флударабина и циклофосфана быстро сделали ее терапией выбора, несмотря на то, что не было разницы в выживаемости больных, получавших лейкеран, флударабин и сочетание флударабина и циклофосфана.

Следующий этап в развитии терапии ХЛЛ связан с появлением моноклональных антител. В настоящее время в терапии ХЛЛ используются антитела к антигену CD20 – ритуксимаб (Мабтера) и антитела к анти-

гену CD52 – алемтузумаб (Кэмпас).

Антиген CD20 – это трансмембранный фосфопротеин, располагающийся на мембране лимфоцита и участвующий в транспорте кальция к ядру клетки. Антиген CD20 экспрессируется на лимфоцитах крови, костного мозга, лимфоузлов и белой пульпы селезенки. Он не экспрессируется стволовыми клетками и перестает экспрессироваться нормальными лимфоцитами ко времени их превращения в плазматические клетки, поэтому применение антител к антигену CD20 безопасно для этих клеток. Антитела анти-CD20 – это мышинные химерные антитела IgGk, имеющие константный человеческий и вариабельный мышинный регионы. Соединение антител с антигеном CD20 индуцирует в клетке сигналы апоптоза, завершающего как комплементзависимую, так и осуществляемую без участия комплемента, цитотоксичность.

Применение Мабтеры в монорежиме при ХЛЛ оказалось эффективным только в очень больших дозах, что связано с малой плотностью антигена CD20 на патологических лимфоцитах при ХЛЛ. Однако комбинация Мабтеры с флударабином и особенно с флударабином и циклофосфаном оказалась высокоэффективной. В одном из первых исследований сочетания Мабтеры и флударабина было продемонстрировано отчетливое преимущество комбинации Мабтеры с флударабином. В рандомизированном исследовании J.C. Yurd и соавт., в котором проанализированы результаты лечения 174 ранее не леченных больных, при использовании флударабина получено 20% полных ремиссий, при сочетании флударабина и Мабтеры – 38% ($p = 0,002$), двухлетняя безрецидивная выживаемость составила соответственно 45% и 67% ($p < 0,0001$), общая выживаемость – 60 месяцев при лечении флударабином и не достигнута за 5 лет наблюдения при сочетании флударабина и Мабтеры ($p = 0,003$) (43). Эти первые результаты были подтверждены многими работами.

Еще более эффективным оказалось сочетание Мабтеры, флударабина и циклофосфана. В исследова-

нии M. Keating и соавт. при лечении таким сочетанием 224 ранее не леченных больных получено 95% ремиссий, в том числе 69% полных. У 78% больных с полной ремиссией в костном мозге было менее 1% клеток с иммунофенотипом В-ХЛЛ. При последующем 3-летнем наблюдении лишь у 4% этих больных возникли рецидивы (44). При сравнении результатов терапии флударабином, флударабином и циклофосфаном и сочетанием флударабина, циклофосфана и Мабтеры были убедительно продемонстрированы преимущества терапии тремя препаратами. В рандомизированном исследовании из MD Anderson Cancer Center, включившем 552 ранее не леченных больных, при лечении флударабином общий эффект достигнут у 86% больных, полные ремиссии – у 35%, медиана продолжительности ремиссии составила 2,5 года, медиана общей выживаемости – 6,5 года. При сочетании флударабина и циклофосфана общий эффект получен у 88% больных, полные ремиссии – у 36%, медиана продолжительности ремиссии – 3,5 года, медиана общей выживаемости – 8 лет. При сочетании трех препаратов общий эффект достигнут у 95% больных, полные ремиссии – у 71%, медиана продолжительности ремиссий – 4,5 года. Медиана общей выживаемости не достигнута, поскольку 85% больных живы более 5 лет, составивших время наблюдения (45).

В наших наблюдениях получены аналогичные результаты. При лечении ранее не леченных больных при применении комбинации трех препаратов (схема РФЦ) эффект достигается у всех больных, при сравнении комбинации флударабина и циклофосфана и комбинации трех препаратов у ранее леченных больных также видны преимущества трехкомпонентной схемы: общий эффект получен у 80%, полные ремиссии достигнуты у 48% больных, получивших флударабин и циклофосфан, и соответственно у 91% и 67% леченных трехкомпонентной схемой. Медиана безрецидивного течения составила 38 месяцев при лечении двумя препаратами и 46 месяцев – тремя. 

Примените

СИЛУ ФОКУСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

во второй линии терапии хронического миелоидного лейкоза

ТАСИГНА:

НОВЫЙ МОЩНЫЙ ИНГИБИТОР VCR-ABL ТИРОЗИНКИНАЗЫ ДЛЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ Ph+ХМЛ

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- 76,2% — частота достижения полного гематологического ответа (ПГО)
- 56,3% — частота достижения большого цитогенетического ответа (БЦО)
- 1,0 месяц — медиана времени достижения ПГО
- 2,8 месяца — медиана времени достижения БЦО

ХОРОШИЙ ПРОФИЛЬ ПЕРЕНОСИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

- Медиана длительности перерывов терапии Тасигной — 18 дней при медиане длительности терапии — 261 день³
- Медиана суточной дозы — 792,1 мг (при рекомендованной 800 мг/сутки)

РЕКОМЕНДУЙТЕ ТАСИГНУ ПАЦИЕНТАМ С ХМЛ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ И ФАЗЕ АКСЕЛЕРАЦИИ ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ИЛИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ИМАТИНИБОМ

 **Тасигна**
(нилотиниб)
Сфокусированная сила

Торговое название: ТАСИГНА. **МНН:** nilотиниб. **Лекарственная форма:** nilотиниба гидрохлорид моногидрат. **Фармакологические свойства:** Нилотиниб эффективно ингибирует тирозинкиназную активность Vcr-abl онкопротеина клеточных линий у первично положительных по филадельфийской хромосоме (Ph-положительных) лейкозных клеток. **Показания:** Лечение положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелоидного лейкоза в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский и подростковый возраст до 18 лет (данные по применению отсутствуют). **Дозы и способ применения:** рекомендуемая доза 400 мг 2 раза в сутки. Тасигну следует принимать примерно каждые 12 ч, через 2 часа после еды. После применения Тасигны принимать пищу можно не ранее, чем через 1 час. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются сыпь, зуд, тошнота, головная боль, повышенная утомляемость, запоры, диарея, тромбоцитопения, нейтропения, анемия, повышение активности липазы. **Форма выпуска:** Капсулы 200 мг по 112 шт. в картонной коробке. **Условия хранения:** хранить при комнатной температуре 15–30°C. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

ТАСИГНА – зарегистрированная торговая марка, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария.
Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Эти результаты подтверждены и рандомизированными международными исследованиями, итоги которых опубликованы недавно. Так, в большом немецком исследовании CLL8, включившем 817 нелеченых больных и больных с первым рецидивом после лечения алкилирующими препаратами, общий эффект составил 88% при лечении циклофосфаном и флударабином и 95% при добавлении Мабтеры к указанным препаратам, полные ремиссии были достигнуты у 27% первой и 52% больных второй группы, отсутствие прогрессирования в течение 2-летнего периода наблюдения – у 62% больных, получавших два препарата, и у 76%, получавших три (46).

В этом же исследовании CLL8 было показано, что отсутствие признаков минимальной резидуальной болезни (менее 10^4 клеток с иммунофенотипом ХЛЛ) также чаще определяется после терапии по схеме РФЦ, чем при использовании только сочетания флударабина и циклофосфана. При отсутствии минимальной резидуальной болезни ни у кого из больных за время наблюдения не было рецидива, в то время как у больных с наличием минимальной резидуальной болезни наблюдалась четкая корреляция количества резидуальных клеток (10^2 или 10^3) и продолжительности безрецидивного периода (15 месяцев и 34 месяца соответственно) (47).

В настоящее время сочетание флударабина, циклофосфана и Мабтеры считается схемой выбора для лечения как ранее не леченных больных ХЛЛ, так и больных, у которых развился рецидив после лечения, в том числе и после лечения сочетанием флударабина, циклофосфана и Мабтеры.

Имеются сообщения о применении комбинации флударабина, циклофосфана, Мабтеры и митоксантрона. Испанская группа по изучению ХЛЛ сообщила результаты лечения такой комбинацией 72 ранее не леченных больных. Эффект достигнут у 93% из них, при этом у 82% получены полные ремиссии. У 45% больных с полной ремиссией не обнаружено минимальной резидуальной болезни (48).

Второй вид моноклональных антител, применяемых в терапии ХЛЛ в настоящее время, – это антитела к антигену CD52 – алемтузумаб, или Кэмпас. Антиген CD52 – это гликопротеин, функция которого до сих пор не выяснена. Он экспрессируется на мембране большинства как нормальных, так и опухолевых зрелых Т- и В-лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов и макрофагов, но не обнаружен на мембране стволовых клеток, эритроцитов и тромбоцитов. В то время как плотность антигена CD20 на лимфоцитах при ХЛЛ составляет примерно 8000 молекул на 1 клетку, плотность CD52-антигена достигает 500000 молекул на клетку. Молекулы этого антигена покрывают 5% всей поверхности лимфоцита. Кэмпас – это гуманизированные антитела, в которых только маленький, непосредственно связывающийся с антигеном участок является крысиным, вся остальная часть молекулы антитела – это человеческий IgG1k.

Первые клинические наблюдения использования Кэмпаса при различных лимфопролиферативных заболеваниях показали быстрое и значительное уменьшение количества лимфоцитов в крови, костном мозге и селезенке, в то время как лимфоузлы и экстранодальные опухолевые образования сохраняли почти прежние размеры. Эти данные, подтвержденные клиническими испытаниями, показали, что наиболее подходящим объектом для использования Кэмпаса может быть ХЛЛ.

Испытания Кэмпаса у много леченных и рефрактерных к предыдущей терапии больных ХЛЛ в многоцентровом международном исследовании показали скромные результаты: общий эффект получен у 33% больных, полные ремиссии – у 2%, средняя продолжительность эффекта – 9 месяцев (49). Однако вскоре выяснилось одно обстоятельство, которое показало, что есть больные, для которых лечение Кэмпасом должно стать препаратом безусловного выбора. Изучение патогенеза и прогностических факторов при ХЛЛ к этому времени убедительно доказало роль цитогенетических изменений в клиническом течении и исходах болезни. В ставшей класси-

ческой работе Н. Dohner, S. Stilgenbauer и соавт., проанализировавшие кариотип у 325 больных, установили как частоту встречающихся аберраций, так и их прогностическую значимость. Было показано, что при изолированной делеции 13q медиана продолжительности жизни больных не отличается от продолжительности жизни больных без хромосомных аберраций и составляет 133 месяца, при наличии трисомии 12 медиана выживаемости составляет 114 месяцев, еще короче она у больных с делецией 11q – 79 месяцев и самая короткая у больных с делецией 17p – всего 32 месяца (50). Как и следовало ожидать, анализ показал, что среди больных с делецией 13q большинство было с не прогрессирующей формой ХЛЛ и не нуждались в лечении, в то время как больные с делецией 17p ранее получали лечение, оказавшееся либо неэффективным, либо давшем лишь кратковременный эффект. Именно эти исследователи впервые применили Кэмпас для лечения больного с делецией 17p и резистентностью к химиотерапии и получили полную ремиссию (51). Вслед за первым сообщением появились и другие, показавшие, что для больных с указанной цитогенетической аберрацией препаратом выбора, который позволяет получить ремиссии у большинства из них, является Кэмпас. Сейчас этот препарат все шире используется как в монорежиме, так и в комбинации с флударабином для лечения минимальной резидуальной болезни.

Таким образом, прогресс в результатах терапии ХЛЛ очевиден. Если до начала 90-х годов XX в. в распоряжении врача были только стероидные гормоны и алкилирующие препараты, позволяющие на некоторое время сдерживать прогрессирование заболевания, а медиана продолжительности жизни составляла у больных с активной формой болезни не более 5 лет, то в настоящее время в распоряжении врача имеются средства, позволяющие получать ремиссии, по длительности превышающие прежние показатели общей выживаемости, и ведутся поиски возможности излечения ХЛЛ. 

Литература

- Galton DAG. Myleran in chronic myeloid leukemia. Results of treatment // *Lancet*, 1953, 264, 208-213.
- Leavell B.S. Chronic leukemia. A study of incidence and factors influencing the duration of life // *Am J Med Sci* 1938, 196, 329-340.
- Shimkin M.B., Mettier S.R., Bierman H.R. Myelocytic leukemia: an analysis of incidence, distribution and fatality 1910-29048. *Ann Int Med* 1951, 35, 194-212.
- Haut A., Abbot W.S., Wintrobe M.M., Cartwright G.E. Busulfan in the treatment of chronic myelocytic leukemia. The effect of long-term intermittent therapy. *Blood* 1961, 17, 1-19.
- Волкова М.А. Клинико-патогенетические основы современной терапии хронических лейкозов. Дисс. ... докт. М., 1975.
- Goldman J. Management of chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003; 40: 1-103.
- Baccarani M., Russo D., Rosti G. et al. Interferon-alfa for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol*. 2003; 40: 22-33.
- Bonifazi F., de Vivo A., Rosti G. et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. *Blood*. 2001; 98: 3074-81.
- Robin M., Guardiola P., Devergie A. et al. A 10-year median follow-up study after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in chronic phase from HLA-identical sibling donors. *Leukemia*. 2005; 19: 1613-1620.
- Gratwohl A., Brand R., Apperley J. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long term data and current results: an analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) // *Haematologica*. 2006; 91: 513-521.
- Richards S.M., Apperley J., Carella A. et al. Autografting in chronic myeloid leukaemia: a meta-analysis of six randomized trials // *Haematologica*. 2005; 90: 152-153. Abstract no. 0385.
- O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia // *N Engl J Med*. 2003; 348: 994-1004.
- Simonsson B., On behalf of the IRIS study group. Beneficial effects of cytogenetic and molecular response on long term outcome in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with Imatinib (IM): update from the IRIS study (abstract). *Blood*. 2005; 106: 52a. Abstract no. 166.
- Hochhaus A., Druker B., Larson R. et al. IRIS 6-year follow-up: sustained survival and deeling annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with Imatinib *Blood* 2007, 110, 15a, abstract no 25.
- Silver R.T., Talpaz M., Sawyers C.L. et al. Four years of follow-up of 1027 patients with late chronic phase, accelerated phase, or blast crisis chronic myeloid leukemia treated with Imatinib in three large phase II trials (abstract). *Blood*. 2004; 104: 11a. Abstract no. 23.
- Kantarjian H., Cortes J., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood*. 2002; 99: 3547-3553.
- Highes T.P., Hochhaus A., Branford S. et al. Reduction of BCR-ABL transcript levels at 6, 12, and 18 months correlates with long-term outcomes on imatinib at 72 months. *Blood* 2008, 112, 129, abstr 334.
- Gruham S.M., Jorgensen H.G., Allan E. et al. Primitive, quiescent, Philadelphia -positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI 571 in vitro *Blood* 2002, 99, 319-325.
- O'Brien S., Guilhot F., Larson R. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia // *N Engl J Med*. 2003; 348: 994-1004.
- Hochhaus A., La Rosee P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance *Leukemia*. 2004, 18, 1321-1331.
- Morra E., Michallet M., Steegmann J. et al. Real Life Rates of Disease Monitoring in Clinical Practice in Europe. *Blood* 2007, 118, Part 1, 582a, abstr 1959.
- Melo J.V., Chuah C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *Cancer Lett* 2007, 249, 121-132.
- Soverini S., Colarossi S., Gnani A. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA working parti on chronic myeloid leukemia *Clinical cancer Research* 2006, 12, 7374-7379.
- Jabbour E., Kantarjian H., Jones D. et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate *Leukemia* 2006, 20, 1767-1773.
- Soverini S., Gnani A., Colarossi S. et al. Philadelphia-positive leukemia patients already harboring ABL kinase domain mutations have a higher likelihood of developing further mutations under the selective pressure of novel tyrosine kinase inhibitors *Haematologica* 2008, s 1, 40, 0101.
- John S. Tokarski, John A. Newitt, Chieh Ying J. et al. The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates Its Inhibitory Activity against Imatinib-Resistant ABL Mutants. *Cancer Research* 2006, 66, 5790-5797.
- O'Hare T., Walters D.K., Stoffregen E.P. et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005, 5, 4500-5.
- Nicolini F.E., Martinelli G., Dong-Wook Kim et al. Epidemiological study of survival of Chronic myeloid Leukemia and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia Patients with T3151 mutations. *Blood* 2008, 112, 76, abstr 188.
- O'Brien S.G., Guilhot F., Goldman J.M. et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up *Blood* 2008, 112, 76, abstr 186.
- Stone R.M., Kantarjian H.M., Baccarani M. et al. Efficacy of dasatinib in patients with chronic phase chronic myelogenous leukemia with resistance or intolerance to imatinib *Blood* 2007, 110, abstr 734.
- Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlak N. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib *Blood* 2007, 109, 5143-5150.
- Kantarjian H.M., Hochhaus A., Cortes J. et al. Nilotinib is highly active and save in chronic phase chronic myelogenous leukemia patients with imatinib-resistance or intolerance. *Blood* 2007, 110, abstr 735.
- Moller M.C., Cortes J., Dong-Wook Kim et al. Dasatinib efficacy in patients with chronic myeloid leukemia and pre-existing BCR-ABL mutations *Blood* 2008, 112, 171, abstr 449.
- Mahon F-X., Huguet F., Guilhot F. et al. Is it possible to stop imatinib in patients with chronic myelogenous leukemia? (STIM Study). *Blood* 2008, 112.
- Su Chu, Lin A., McDonald T. et al Persistence of leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission on imatinib treatment for 5 years. *Blood* 2008, 112, 79, abstr 194.
- Minot G.R., Isaacs R. Lymphatic Leukemia: age incidence, duration and benefit derived from irradiation. *Boston Medical Science Journal*, 1924, 82, 1489-1494.
- Keating M.J. Chronic Lymphocytic Leukemia. New York, Marcel Dekker Inc, 1993, p297-309.
- Keating M.J., O'Brien S., Kantarjian H. et al Long-term follow-up of patients with chronic lymphatic leukemia treated with fludarabine as a single agent. *Blood* 1993, 81, 2878-2884.
- O'Brien S., Kantarjian H., Beran M. et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphatic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment *Blood* 1993, 82, 1695-1700.
- Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F.R. et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia // *New Engl J Med* 2000, 343, 1750-1757.
- Eichorst B.F., Bush R., Hopfinger G. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of patients with Chronic Lymphocytic Leukemia *BLOOD* 2006, 107, 885-891.
- Catovsky D., Richards S., Matutes E. et al Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007, 370, 230-239.
- Byrd J.C., Rai K.R., Peterson B.L. et al. The addition of rituximab to fludarabine significantly improves progression-free and overall survival in previously untreated chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2003, 102, 277a.
- Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. et al. Early results of chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia // *J Clin Oncol*. 2005, 23, 4079-4088.
- Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. et al Extended follow-up of a chemo-immunotherapy regimen FCR as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005, 106, 2118.
- Hallek M., Fingerle-Rowson G., Fink A-M. et al. Immunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves response rates and progression-free survival of previously untreated patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008, 112, 125, abstr 325.
- Boetcher S., Fischer K., Stilgenbauer S. et al. Quantitative MRD assessment predict progression free survival in CLL patients treated with fludarabine and cyclophosphamide with or without of Rituximab - a prospective analysis in 471 patients from CLL8 trial *Blood* 2008, 112, 125, abstr 326.
- Bosch F., Abrisqueta P., Villamor N. et al. Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrine is a highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008, 112, 730, 2097.
- Keating M.J., Flinn I., Jaun V. et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002, 99, 3554-3561.
- Dohner H., Stilgenbauer S., Benner A. et al. Chromosomal abnormalities in chronic lymphocytic leukemia // *New England J of Med* 2000, 343, 1910-1916.
- Stilgenbauer S., Dohner H. Campath-1H induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy // *New England J of Med*, 2002, 347, 452-453.
- Hochhaus A. et al. Nilotinib efficacy according to baseline bcr-abl mutations in patients with imatinib resistant chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood*. 2008; 112 (11): Abstr. 3216.

С.Л. ГУТОРОВ,
Е.И. ЧИЧИКОВРОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Современное лекарственное лечение метастазов рака почки

В структуре онкологических заболеваний рак почки составляет 2-3%, в развитых странах наблюдается 2-процентный ежегодный прирост заболеваемости. Несмотря на увеличение частоты выявляемости болезни, смертность от рака почки практически не меняется.

Особенности течения заболевания обуславливают тот факт, что у 25-30% больных к моменту установления диагноза имеется распространенный процесс. Основными этиологическими факторами являются курение, ожирение, гипотензивная терапия и др. Общая продолжительность жизни больных при наличии метастазов составляет в среднем 12 мес. (20). Это определяет актуальность поиска новых подходов к лекарственному лечению диссеминированного рака почки.

Рак почки можно считать резистентным к химиотерапии и эндокринотерапии. До последнего времени практически единственным вариантом лечения было применение интерферона-альфа (ИФН) и/или интерлейкина-2, эффективных у 10-20% больных (17). У больных, получавших ИФН, медиана выживаемости варьирует от 4 до 20 мес. Применение интерлейкина-2 позволяет достичь длительных полных регрессий у ограниченного числа пациентов, при этом степень выраженности системных побочных эффектов определяет необходимость проведения лечения в условиях специализированных стационаров (11). На эффективность применения цитокинов влияют

факторы прогноза, разработанные R. Motzer. К негативным факторам относят наличие неудаленной первичной опухоли, гемоглобин менее 10 г/дл, индекс Карновского менее 80%, Ca^{++} более 10 мг/дл, повышение ЛДГ более чем в 1,5 раза.

В настоящее время развитие рака почки связывают с синдромом фон Хиппель-Линдау (von Hippel-Lindau, VHL), который является следствием мутации гена VHL – супрессора опухолевого роста. Одним из проявлений этой мутации является гиперэкспрессия VEGF, которая в свою очередь является одним из ключевых звеньев неопластического процесса.

Сегодня основное внимание в лечении метастазов рака почки уделяется препаратам с антиангиогенной активностью. В частности, реализация противоопухолевого эффекта ИФН может быть объяснена этими свойствами.

Эффективность в клинических испытаниях продемонстрировали сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб и темзиролимус. Все указанные препараты обладают антиангиогенными свойствами, блокируя рецепторы или связывая непосредственно VEGF.

Сунитиниб является мультикиназным ингибитором. Он селективно ингибирует рецепторы тирозинкиназ рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), FMS-подобных тирозинкиназ (Flt3), тромбоцитов (PDGFR α , PDGFR β), c-KIT, колониестимулирующий фактор (CSF-1R) и рецептор нейротрофического фактора (RET). Одним из его основных механизмов действия является нарушение связывания VEGF, PDGF с соответствующими рецепторами (3, 6).

На основании результатов II фазы испытаний, продемонстрировавших 42% эффективность во второй линии лечения (16), сунитиниб в 2006 г. был разрешен к клиническому применению в США. Терапия сунитинибом привела к увеличению продолжительности жизни больных. Так, 2-летняя выживаемость составила 48%, медиана времени до прогрессирования – 8,4 мес. и общей выживаемости – 22,3 мес. (22).

Преимущество лечения сунитинибом в первой линии было продемонстрировано международным многоцентровым рандомизированным исследованием III фазы, где у 750 больных сравнивалась эффективность сунитиниба и ИФН (18). Большинство больных имели благоприятный или промежуточный прогноз в соответствии со шкалой Motzer. Объективный эффект у получавших сунитиниб составил 31% против 6% при лечении интерфероном, медиана времени до прогрессирования – 11 мес. против 5 мес. Были установлены критерии благоприятного прогноза лечения сунитинибом. К ним отнесены нормальный уровень гемоглобина, ECOG 0, уровень Ca^{++} более 10 мг/дл, метастазы не более чем в один орган и начало приема сунитиниба не менее чем через 1 год после постановки диагноза.

Обновленные данные, представленные на ASCO в 2008 г., подтвердили преимущество в общей выживаемости у больных, получавших в первой линии сунитиниб. Общая выживаемость в группе сунитиниба составила 26,4 мес. против 21,8 мес. в группе ИФН (8).

В 2007 г. были представлены результаты I-II фаз клинических ис-

следований сунитиниба в комбинациях с другими препаратами. Совместное применение ИФН (в стандартном режиме – 3 млн п/к 3 раза в неделю с увеличением дозы до 9 млн) и сунитиниба (37,5 мг и 50 мг) не приводило к потенцированию побочных эффектов (14).

У 13 больных, получавших сунитиниб (25; 37,5; 50 мг ежедневно) и бевацизумаб (10 мг/кг каждые 2 нед.) были достигнуты 4 частичных эффекта и 7 стабилизаций. С учетом наблюдаемых побочных эффектов предпочтительными были дозы сунитиниба 25 и 37,5 мг (7). Высокая частота достижения контроля болезни (84,6%) дополнительно свидетельствует о перспективности подавления неоангиогенеза у больных метастатическим раком почки.

В настоящее время сунитиниб рекомендован к применению в качестве первой линии лечения больных метастазами рака почки с благоприятным и промежуточным прогнозом.

Сорафениб – ингибитор тирозинкиназа, одобренный FDA к применению при метастатическом раке почки. Сорафениб является малой молекулой, ингибирующей различные внутриклеточные изоформы Raf-серин/треонинкиназ (включая c-raf и b-raf) и другие рецепторы тирозинкиназы, включая VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , Flt3, и c-kit (1,2,15, 24).

Среди исследований III фазы наиболее масштабным является исследование TARGET, посвященное оценке эффективности и переносимости сорафениба во второй линии лечения (после стандартной терапии ИФН). В исследование включено 903 больных, из них 451 пациент получал сорафениб и 452 – плацебо. Объективный эффект сорафениба составил 11% (полный эффект 1%, частичный 10%); у 74% установлена стабилизация болезни (время до прогрессирования составило 5,5 мес.). В группе плацебо частичный эффект был у 6% больных и у 53% стабилизация (время до прогрессирования составило 2,8 мес.) (5).

Побочные эффекты были представлены ладонно-подошвенным синдромом, сыпью и алопецией, тошнотой и диареей, астенией. Преимущественно указанные виды токсичности не превышали 1-2

степени. Серьезные побочные эффекты отмечались в 34% случаев у больных, получавших сорафениб, и у 24% пациентов в группе плацебо. Геморрагический синдром (как правило, I ст. выраженности) был у 15% и 8% больных соответственно. Угрожающие жизни кровотечения возникали в обеих группах одинаково часто (2% и 4% соответственно). У 2% больных лечение осложнилось ишемией и инфарктом миокарда. Анемия III-IV ст. была у 2% и 4% соответственно. Возможно, судя по характеру и частоте развития нежелательных побочных эффектов в группе плацебо, ряд осложнений был связан не только с приемом сорафениба, но и с проявлениями прогрессирования болезни.

Проведено сравнительное исследование эффективности сорафениба и ИФН в первой линии лечения светлоклеточного рака почки (25). Больные (n = 189) получали либо сорафениб (800 мг/сут. с возможной эскалацией до 1200 мг/сут.), либо ИФН. В случае прогрессирования проводили переключение сорафениб/ИФН и наоборот. Основная цель исследования – определение времени до прогрессирования болезни. В группе получавших ИФН у 56 из 90 больных было прогрессирование болезни, вследствие чего 50 из них получали в дальнейшем сорафениб (800 мг/сут.). У 97 больных в группе сорафениба медиана времени до прогрессирования составила 5,7 мес., против 5,6 мес. в группе ИФН. Побочные эффекты были схожи в обеих группах, за исключением превалирования кожной токсичности и диареи у принимавших сорафениб и гриппоподобного синдрома у получавших лечение ИФН. Медиана времени до прогрессирования у 50 больных, получавших сорафениб после ИФН, составила 5,3 мес.

В 2004-2006 гг. проведено исследование II фазы по оценке эффективности комбинации сорафениба и ИФН. В исследование было включено 40 больных с метастазами рака почки. Режим включал в себя 8-недельные циклы приема сорафениба 800 мг в сутки и ИФН 10 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю с последующим 2-недельным перерывом. Частота объективного эффекта составила 33% (полный ответ 5%, частичный – 28%). Медиана времени до прогрес-

сирования составила 10 мес. при 14 мес. медиане наблюдения. Наиболее частыми побочными эффектами I-II ст. выраженности были тошнота, слабость, анорексия, потеря веса, сыпь и диарея. Осложнения III ст. выраженности наблюдались редко и были представлены нейтропенией, астенией, сыпью и анемией (13).

Полученные результаты исследования позволили позиционировать сорафениб в качестве препарата выбора для второй линии лечения метастатического рака почки, а у определенной группы больных сорафениб может быть назначен в первой линии лечения (18).

Другим ингибитором ангиогенеза является **бевацизумаб** – рекомбинантное моноклональное антитело к VEGF. Эффективность бевацизумаба во второй линии лечения была показана в рандомизированном исследовании, включившем 116 больных, ранее получавших ИЛ-2 (26). Бевацизумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед. получили 37 больных, 39 – в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели. В группу плацебо включено 40 больных. Жизнеугрожающих осложнений не было. Побочные эффекты были представлены гипертензией и протеинурией. В ряде случаев было кровохарканье I-II ст. выраженности.

При анализе эффективности было установлено, что бевацизумаб существенно увеличивает время до прогрессирования. При дозе бевацизумаба 10 мг/кг его медиана составила 4,8 мес. против 2,5 мес. в группе плацебо. Доза 3 мг/кг была неэффективной: медиана времени до прогрессирования составила 3 мес. Объективный эффект (частичная регрессия) у больных, получавших бевацизумаб в дозе 10 мг/кг, составил 10% (n = 4).

Преимущество комбинации бевацизумаба и ИФН было изучено в плацебо контролируемом двойном слепом исследовании III фазы (AVOREN) у 641 больного (4). Совместное применение обоих препаратов в первой линии достоверно увеличили (в сравнении с терапией только ИФН) медиану времени до прогрессирования (10,2 против 5,4 мес.) и частоту достижения объективного эффекта (30,6% против 12,4%). При этом не было отмечено значимого усиления токсичности комбинации в сравнении с таковой, характерной каждому препарату. Данные по

общей выживаемости ожидаются.

Аналогичное по дизайну исследование проведено в США (21). В первой линии лечение бевацизумабом и ИФН было эффективно у 25% больных, у получавших только ИФН – в 13,5%. Медиана времени до прогрессирования составила 8,5 и 5,2 мес. соответственно. Побочные эффекты комбинации встречались чаще у больных, получавших оба препарата.

Полученные результаты позволили экспертам NCCN рекомендовать совместное применение бевацизумаба и ИФН в качестве первой линии лечения метастазов светлоклеточного рака почки.

Эффективность при метастазах рака почки продемонстрировал новый препарат **темзиролимус** – таргетный ингибитор mTOR белка, регулирующего пролиферацию клеток, ангиогенез. Препарат был зарегистрирован FDA для применения при раке почки 30 мая 2007 г. (10).

Наиболее значимые результаты были получены в III фазе рандомизированного исследования ARCC, в котором препарат применялся в первой линии у больных, имевших как минимум 3 из 6 неблагоприятных факторов прогноза (12). Больные были рандомизированы на 3 группы: 209 больных получали темзироли-

мус, 207 – ИФН и 210 – комбинацию обоих препаратов. После премедикации антигистаминными препаратами темзиролимус вводили внутривенно в течение 30-60 мин. еженедельно.

У больных, получавших только темзиролимус, медиана общей выживаемости была достоверно наибольшей – 10,9 мес. Комбинация препаратов не имела преимуществ в общей выживаемости в сравнении с самостоятельным применением ИФН, составив 8,4 мес. против 7,3 соответственно. Медиана времени до прогрессирования у получавших только темзиролимус больных составила 5,5 мес., в группе темзиролимус + ИФН – 3,7 мес., в группе ИФН – 3,1 мес.

Побочные эффекты III-IV ст. выраженности преобладали у больных, получавших темзиролимус, и были представлены кожной токсичностью, стоматитом, болью, присоединением инфекции, периферическими отеками, тромбоцитопенией и нейтропенией, повышением уровня липидов, холестерина и гипергликемией.

Эти данные послужили основанием рекомендовать темзиролимус как опцию первой линии лечения метастазов рака почки различных гистологических типов у больных с неблагоприятным прогнозом.

Ряд исследований посвящен изучению последовательного применения антиангиогенных препаратов. В частности, у больных, резистентных к бевацизумабу, назначение сунитиниба во второй линии в 23% индуцировало частичный эффект и в 57% стабилизацию болезни, медиана времени до прогрессирования составила 7,5 мес. (9).

По предварительным данным перекрестное назначение сунитиниба и сорафениба (в случае прогрессирования или интолерантности на фоне сорафениба назначался сунитиниб и наоборот) было эффективно у 84 (93,3%) из 90 получавших лечение больных (23).

Резюмируя, можно отметить, что внедрение в клиническую практику новых таргетных препаратов значительно увеличило не только частоту достижения объективных эффектов и длительной стабилизации болезни, но и привело к достоверному увеличению как безрецидивной, так и общей выживаемости больных метастазами рака почки. Нерешенными остаются вопросы предотвращения и коррекции побочных эффектов лечения. Последнее определяет необходимость клинических исследований различных вариантов сопроводительной терапии. 

Литература

- Awada A., Hendlitz A., Gil T. et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors // *Br J Cancer*. 2005; 92: 1855-1861.
- Clark J.W., Eder J.P., Ryan D. et al. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 5472-5480.
- Chow L.Q., Eckhardt S.G. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy // *J Clin Oncol*. 2007; 25: 884-896.
- Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomized, double-blind phase III trial // *Lancet*. 2007; 370: 2103-2111.
- Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // *N Engl J Med*. 2007; 356: 125-34.
- Faivre S., Delbaldo C., Vera K. et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 25-35.
- Feldman D.R., Kondagunta G.V., Ronnen E.A. et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *ASCO* 2007; abstr 5099.
- Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak M.D. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alpha as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // *J Clin Oncol*. 2008; 26 (May 20 suppl): 5024.
- George D.J., Michaelson M.D., Rosenberg J.E. et al. Phase II trial of sunitinib in bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma: Updated results and analysis of circulating biomarkers. *ASCO* 2007; abstr 5035.
- Gibbons J.J., Discifani C., Peterson R. The effect of CCI-779, a vitro and in nude mouse xenografts in vivo (abstract 2000) *Proc Am Assoc Cancer Res*. 1999; 40: 301.
- Guida M., Colucci G. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: is it a therapeutic option yet? *Ann Oncol* 2007; (Suppl 6): 149-52.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma // *N Engl J Med*. 2007; 356: 2271-2281.
- Jared A.G., Rathmell W. K., Richmond T.M. et al. Phase II Trial of Sorafenib Plus Interferon Alfa-2b As First or Second-Line Therapy in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer // *J Clin Oncol*; 25: 3288-3295.
- Kondagunta G.V., Hudes G.R., Figlin R. et al. Sunitinib malate plus interferon in first line metastatic renal cell cancer: Results of a dose-finding study. *ASCO* 2007; abstr 5101.
- Moore M., Hirte H.W., Siu L. et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. *Ann Oncol*. 2005; 16: 1688-1694.
- Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295(21): 2516-24.
- Motzer R.J., Basik J., Murphy B.A. et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289-296.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *N Engl J Med*. 2007; 356: 115-124.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology™. *Kidney Cancer*. V. 1. 2009.
- Novick A.C., Campbell S.C. Renal tumors. In: P.C. Walsh, A.B. Retik, E.D. Vaughan et al. *Campbell's Urology*. Philadelphia, WB Saunders; 2002. p. 2672-731.
- Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. CALGB 90206: A phase III trial of bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Proc ASCO Genitourinary Cancers Symposium* 2008; Abstract 350.
- Rosenberg J.E., Motzer J.R., Michaelson B.G. et al. Sunitinib therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: updated results of two phase II trials and prognostic factor analysis for survival. *ASCO* 2007; abstr 5095.
- Sablin M.P., Bouatia L., Balleyguier C. et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: Retrospective analysis in 90 patients. *ASCO* 2007; abstr 5038.
- Strumberg D., Richly H., Hilger R.A. et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors // *J Clin Oncol*. 2005; 23: 965-972.
- Szczylik T., Demkow M., Staehler F. et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results // *J Clin Oncol*. 2007; 25(18S): 5025.
- Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cell carcinoma // *N Engl J Med* 2003; 349-5; 427-34.



III Всероссийская научно-практическая конференция

"Высокие медицинские технологии"

27-28 октября 2009 г.

Здание Мэрии Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Основные направления конференции:

- Обеспечение населения высокотехнологичной (дорогостоящей) медицинской помощью;
- Научные достижения в сфере оказания хирургических видов высокотехнологичной медицинской помощи: абдоминальная хирургия, сердечно-сосудистая хирургия, торакальная хирургия, урология, онкология, нейрохирургия, травматология, ортопедия.
- Научные достижения в сфере оказания терапевтических видов высокотехнологичной медицинской помощи: рентгенорадиология, урология, оториноларингология.
- Научные достижения в сфере оказания высокотехнологичной медицинской помощи в акушерстве и гинекологии.
- Научные достижения в сфере оказания высокотехнологичной медицинской помощи в экстракорпоральной терапии.

Технический организатор:
тел./факс: (495) 617-36-43/44/79

Интернет-поддержка:



И.П. ГАНЬШИНА

РОНЦ им Н.Н. Блохина
РАМН

Трастузумаб в терапии операбельного и метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2

Рак молочной железы представляет собой гетерогенное заболевание, тактика лечения и прогноз которого зависит от молекулярно-биологических особенностей опухоли. Гиперэкспрессия HER2 является независимым прогностическим и предсказательным фактором снижения общей и безрецидивной выживаемости, эффективности химио- и эндокринотерапии, более частого метастазирования в головной мозг больных раком молочной железы.

Внедрение трастузумаба в клиническую практику совершило революцию в лечении рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2.

ТРАСТУЗУМАБ В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER2

В результате многочисленных исследований и многолетнего опыта применения трастузумаба известно, что препарат обладает умеренной самостоятельной противоопухолевой активностью при метастатическом раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2. Общая эффективность монотерапии трастузумабом в I-III линии при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы составляет 12-34% (1, 2, 3).

В исследовании N0648g (4) было показано, что добавление трастузумаба к химиотерапии (доксорубин или паклитаксел) увеличивает частоту непосредственного эффекта, время до прогрессирования

и общую выживаемость. Однако комбинация трастузумаба с доксорубином увеличила частоту развития сердечной недостаточности III-IV степени до 19%, в связи с чем применение данной комбинации нецелесообразно.

В рандомизированном исследовании III фазы M77001 (5) продемонстрировано значительное увеличение общей эффективности (61 против 34%), времени до прогрессирования (10,6 против 5,7 мес.) и общей выживаемости (30,5 против 22,1 мес.) при использовании комбинации трастузумаб + доцетаксел, по сравнению с монотерапией доцетакселем. В таблице 1 представлены результаты исследований комбинации трастузумаба с таксанами.

Кроме того, исследования II фазы показали высокую эффективность трастузумаба в комбинации с винорелбином (51-86%) (6, 7), капецитабином (45-63%) (8), пегилированным липосомальным доксорубином (52%), гемцитабином (64%) (9).

Дальнейшие исследования были направлены на повышение эффективности комбинации трастузумаб + таксаны добавлением еще одного цитостатика (триплетные комбинации) в I линии лечения метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2. Мнение разных исследователей по поводу преимущества триплетных комбинаций не однозначное.

В исследовании U.S. Oncology Group (n = 196) изучена целесообразность добавления карбоплатина к комбинации трастузумаб +

паклитаксел. При анализе эффективности отмечено значительное преимущество тройной комбинации (трастузумаб + паклитаксел + карбоплатин) по сравнению с двойной (трастузумаб + паклитаксел). Общая эффективность (52% против 36%; $p = 0,04$), медиана безрецидивной выживаемости (10,7 против 7,1 мес.; $p = 0,03$), медиана общей выживаемости (35,7 против 32,2 мес., статистически не достоверно) (10).

Противоречивыми оказались результаты исследования BCIRG 007 (n = 263) по изучению эффективности комбинации трастузумаб + доцетаксел (75 мг/м²) + карбоплатин (AUC 6) против – трастузумаб + доцетаксел (100 мг/м²). Не было получено никакой статистически достоверной разницы между группами в общей эффективности (72,5%), медиане длительности эффекта (9,4 месяцев против 10,7 месяцев; $p = 0,2$), медиане времени до прогрессирования (10,4 месяцев против 11,1 месяцев; $p = 0,57$), медиане общей выживаемости (36,6 против 36,4 месяцев, соответственно) (11).

Таким образом, противоречивость результатов приведенных выше исследований не позволяет сделать однозначного вывода о целесообразности применения триплетных комбинаций в I линии лечения метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2.

В настоящее время также проводятся клинические исследования, изучающие целесообразность добавления других таргетных препаратов в комбинацию трастузумаб + таксаны (бевацизумаб, пертузумаб).

В общей популяции больных раком молочной железы метастазы в головной мозг выявляются в 6-16% случаев (12, 13). При этом у больных раком молочной железы с HER2 – положительным статусом обнаруживаются гораздо чаще в 28-43% случаев (14).

Следует отметить, что общая выживаемость больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 с метастазами в головной мозг на фоне терапии трастузумабом составляет 22,4 мес., в то время как для больных с HER2 отрицательным статусом – 9,4 мес., $p = 0,0002$ (15, 16, 17).

К сожалению, в настоящее время мы располагаем данными только ретроспективных исследований, которые анализируют влияние терапии трастузумабом на течение метастатического рака молочной железы до и после выявления метастазов в головной мозг.

По данным этих исследований отмечено, что метастазы в ЦНС развиваются позже у больных, которые получали терапию трастузумабом по поводу экстракраниальных метастазов, по сравнению с пациентами, не получавшими трастузумаб – 19 мес. против 7 мес. ($p < 0,001$).

Продолжение трастузумаба и после выявления метастазов в головной мозг позволяет значительно увеличить медиану времени до прогрессирования интракраниальных метастазов с 3,9 мес. до 7,8 мес. ($p < 0,006$) (18).

Медиана общей выживаемости больных, получавших трастузумаб и после выявления метастазов в головной мозг, составляет 13,6 мес., по сравнению с 4 мес. – для больных, которые завершили получать трастузумаб после выявления метастазов в головной мозг ($p < 0,001$).

Таким образом, результаты представленных данных свидетельствуют о том, что терапия трастузумабом увеличивает время до развития метастазов в головной мозг, кроме того, увеличивает общую выживаемость больных с уже развившимися метастазами в головной мозг.

Актуальным является вопрос о длительности терапии трастузумабом. До сих пор нет четких данных о наличии резистентности к трасту-

Таблица 1. Исследования эффективности комбинации трастузумаба с таксанами при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы

Автор	Режим лечения (n)	ЧР + ПР, %	мВДП, мес.	мОВ, мес.
Slamon et al., 2001	1) Т 1р/н + П 1р/3н (n = 92)	38	6,9	22,1
	2) П 1р/3н (n = 96)	16	3,0	18,4
Seidman et al., 2001	Т 1р/н + П1р/н (n = 95)	61	-*	-
Esteva et al., 2002	Т 1р/н + Д 1р/3н (n = 30)	63	9,0	-
Marty et al., 2005	1) Т 1р/н + Д 1р/3н (n = 92)	61	11,7	31,2
	2) Д 1р/3н (n = 94)	34	6,1	22,7
Robert et al., 2006	1) Т 1р/н + П 1р/3н (n = 98)	36	-	32,2
	2) Т 1р/н + П 1р/3н + К 1р/3н (n = 98)	52	-	35,7

мВДП – медиана времени до прогрессирования, мОВ – медиана общей выживаемости, ЧР – частичная регрессия опухоли, ПР – полная регрессия опухоли, (-) не выяснена, (НД) не достигнута, Т – трастузумаб, П – паклитаксел, Д – доцетаксел, К – карбоплатин. 1р/н – ежедневно, 1р/3н – каждые 3 недели

зумабу и механизмах ее развития.

В ретроспективных исследованиях было показано, что продолжение терапии трастузумабом в комбинации с химиотерапией II линии позволяет добиться общей эффективности 18-39%, при этом время до прогрессирования составляет 4-9 мес.

В рандомизированном исследовании III фазы GBG 26 сравнивалась эффективность монотерапии капецитабином и комбинация капецитабин + трастузумаб (19) у больных, получивших ранее трастузумаб-содержащие режимы лечения в I линии или в качестве адъювантной терапии. В исследование было включено 156 больных, из которых 111 – в I линии лечения получали трастузумаб + таксаны, 3 – трастузумаб + таксаны в адъювантной терапии и 42 – монотерапию трастузумабом или трастузумаб + таксан-несодержащую химиотерапию. При медиане наблюдения 15,6 мес. безрецидивная выживаемость для монотерапии капецитабином составила 5,6 мес. и 8,2 мес. – для комбинации трастузумаб + капецитабин, общая выживаемость – 20,4 мес. и 25,5 мес. соответственно. Общая эффективность составила 27 против 48,1%.

Данные исследования French Hermine (n = 221) также показали увеличение длительности жизни больных, у которых терапия трастузумабом была продолжена после прогрессирования. При сроке наблюдения 27,8 мес. медиана общей выживаемости не была достигнута у больных, которые получили более одной линии лечения с включе-

нием трастузумаба по сравнению с группой больных, завершивших трастузумаб после I линии – 16,8 месяцев ($p < 0,001$) (20).

Таким образом, очевидно, что в ряде случаев продолжение терапии трастузумабом при изменении режима химиотерапии позволяет улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения. Тем не менее следует признать, что оптимальная длительность терапии трастузумабом при метастатическом раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2 полностью не установлена и нуждается в дальнейшем изучении.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER2

В исследованиях II фазы показана высокая эффективность трастузумаба в комбинации с различными режимами химиотерапии в неоадъювантной терапии рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 (21, 22, 23). Частота полных морфологических регрессий достигала 60%, общий клинический эффект составил 70-100%.

В настоящее время мы располагаем промежуточными данными рандомизированного исследования NOAH (NeOAdjuvant Herceptin) (24). В исследование было включено 327 больных местнораспространенным раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 (ИГХ – 3+ или FISH+), подтвержденные в центральной лаборатории. Больные с гиперэкспрессией HER2 (n = 228) получали 3 курса химиотерапии АТ (доксорубин

Таблица 2. Дизайн адъювантных исследований эффективности трастузумаба при раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2

NSABP B-31 N = 2700	АЦ x 4 → ↘	Паклитаксел 175 мг/м ² x 4 Паклитаксел 175 мг/м ² x 4 + Г 1 год
N = 9831 N = 3300	АЦ x 4 ↗ ↘	Паклитаксел 90 мг/м ² x 12 Паклитаксел 90 мг/м ² x 12 → Г 1 год Паклитаксел 90 мг/м ² x 12 + Г 1 год
BCIRG 006 N = 3222	АЦ x 4 ↗ ↘	Доцетаксел (Д) 100 мг/м ² x 4 Доцетаксел 100 мг/м ² x 4 + Г 1 год Карбоплатин + Д x 6 + Г 1 год
HERA Trial N = 5102	Любая х/т ↗ ↘	Наблюдение Трастузумаб 1 год Трастузумаб 2 года
Г – трастузумаб, Д – доцетаксел, АЦ – доксорубин + циклофосфан FEC – эпирубин + циклофосфан + 5-ФУ		

60 мг/м² + паклитаксел 150 мг/м² + 4 курса монотерапии паклитакселом 175 мг/м² + 3 курса CMF до операции с или без трастузумаба (8-6 мг/кг, каждые 3 недели в течение 1 года). Также в исследование была включена контрольная группа (n = 99) местнораспространенного рака молочной железы без гиперэкспрессии HER2 (режим химиотерапии описан выше). Добавление трастузумаба к химиотерапии при местно-распространенном раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2 позволяет значительно увеличить не только общую эффективность (89% против 77%, p = 0,02), но и частоту достижения полной морфологической ремиссии (39% против 20%, p = 0,002). В группе больных с HER2 отрицательным раком молочной железы общая эффективность составила 66%, и частота полной морфологической ремиссии всего 17%.

При медиане наблюдения 3 года выживаемость до появления первого события в группе трастузумаба в комбинации с химиотерапией составила 70,1% по сравнению с 53,3% в группе только химиотерапии (HR 0,56; p = 0,007). В группе больных с HER2 отрицательным статусом выживаемость до появления первого события составила 67,4%.

В исследовании Wildiers *H* с соавторами (25) изучена эффективность комбинации капецитабин 1800 мг/м² в сутки, р.о. дни 1-14 + доцетаксел 36 мг/м² день 1,8 ± трастузумаб 8-6 мг/кг, каждые 3 недели у 103 больных местнораспространенным раком молоч-

ной железы (T4 и/или N2-3) (n = 50 с HER2 положительным статусом и n = 53 с HER2 отрицательным статусом). Клинический эффект в группе терапии с включением трастузумаба составил 89% и 83% в группе только химиотерапии. Частота полной морфологической ремиссии в группе с гиперэкспрессией HER2 – составила 48% и 19% – в группе с HER2 отрицательным статусом.

Активно изучается необходимость интенсификации режимов неоадъювантной химиотерапии в комбинации с трастузумабом при местно-распространенном раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2.

В клинике M.D. Anderson (26) проведено небольшое рандомизированное исследование, в котором больные получали паклитаксел 225 мг/м², 24-часовая инфузия – 4 цикла, затем 4 цикла FEC: эпирубин 75 мг/м², день 1, циклофосфан 500 мг/м², день 1, 5-ФУ 500 мг/м², день 1 и 4 с или без трастузумаба в еженедельном режиме. Первый промежуточный анализ был выполнен после набора 42 больных, частота полной морфологической ремиссии в группе терапии с трастузумабом составила 65% против 23%. Учитывая впечатляющие результаты, полученные в группе терапии с трастузумабом, набор пациентов в контрольную группу был закрыт из этических соображений. В дальнейшем было включено еще 22 больных, получивших химиотерапию в комбинации с трастузумабом. Общая частота полной морфологической регрессии опухоли у больных, получавших химиотерапию в комбинации с трастузумабом, составила 60%.

В группе больных, получавших химиотерапию в комбинации с трастузумабом, 1- и 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 100% (p = 0,041). У 3 больных, получавших только химиотерапию, выявлено прогрессирование заболевания.

Таким образом, на основании представленных данных можно сказать, что только добавление трастузумаба к химиотерапии при лечении местнораспространенного рака молочной железы с гипер-

экспрессией HER2 позволяет увеличить частоту полных морфологических ремиссий.

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER2

Опубликованы обнадеживающие результаты промежуточных анализов исследований HERA, BCIRG 006, комбинированного анализа двух американских исследований (B-31 и N9831) (27, 28, 29).

Комбинированный промежуточный анализ двух исследований B-31 и N9831 основан на 619 событиях (из 3969 пациенток) при медиане наблюдения 3,7 года. 4-летняя общая выживаемость составила 92,6% (95% ДИ: 91,2-94,2%) и 85,9% (95% ДИ: 84-87,8%) в группе терапии трастузумабом по сравнению с контрольной группой соответственно.

4-летняя безрецидивная выживаемость – 89,4% (95% ДИ: 87,6-91,2%) и 73,1% (95% ДИ: 70,6-75,8%) соответственно. Показано снижение относительного риска развития отдаленных метастазов РМЖ на 51% (p < 0,0001) и риска смерти на 37% (p = 0,0004).

В исследование HERA включено 5102 пациенток с ранними стадиями рака молочной железы N+ или N-высокого риска (размер опухоли более 1 см), завершивших стандартную адъювантную химиотерапию (94% получили антрациклин-содержащие режимы). В дальнейшем больные были рандомизированы на III группы: группа наблюдения, группа терапии трастузумабом 1 год, группа терапии трастузумабом 2 года.

При медиане наблюдения 23,5 мес. показано, что применение трастузумаба значительно (на 36%) снижает риск развития отдаленных метастазов по сравнению с контрольной группой (p < 0,0001). Применение трастузумаба в течение 1 года позволяет увеличить абсолютную разницу в безрецидивной выживаемости на 6,3% и в общей выживаемости на 2,7% по сравнению с контрольной группой.

В международном многоцентровом рандомизированном исследовании BCIRG 006 (n = 3222) контрольная группа включала проведение адъювантной химиотерапии

в режиме АЦ 4 курса с последующим назначением доцетаксела – 4 курса (АЦ-Д); и II группы терапии с трастузумабом – АЦ – 4 курса с последующим назначением доцетаксела и трастузумаба в течение 1 года (АЦ-ДГ) или Доцетаксел + Карбоплатин + Трастузумаб (ДКГ) в течение 1 года у больных с N+ или N-высокого риска. В настоящее время медиана наблюдения составила 36 мес. Проведенный анализ показал преимущество применения трастузумаба (в обеих группах) по сравнению с контрольной группой по показателю безрецидивная выживаемость и отсутствие статистически достоверной разницы между двумя исследовательскими группами. Однако абсолютное увеличение 3-летней безрецидивной выживаемости было 9% для группы АЦ-ДГ и всего 3% для группы ДКГ (разница статистически недостоверна).

В заключение следует отметить,

что применение трастузумаба в адъювантной терапии рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 в течение 1 года было рекомендовано международным консенсусом по лечению ранних стадий рака молочной железы в 2007 году.

Применение трастузумаба в комбинации с таксанами (паклитаксел 175 мг/м² или доцетаксел 100 мг/м² каждые 3 недели) рекомендовано в I линии лечения метастатического рака молочной железы с HER2-положительным статусом во всех странах мира.

На основании результатов первого промежуточного анализа адъювантных исследований трастузумаб стал неотъемлемой частью адъювантной терапии больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2. В настоящее время остается неясным вопрос об оптимальной длительности терапии трастузумабом; целесообразности

применения Трастузумаба при отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы и размере опухоли менее 1 см.

Полученные данные о высокой эффективности трастузумаба в неоадъювантных комбинациях при местнораспространенном раке молочной железы позволяют значительно улучшить результаты лечения такой категории больных не только в клинических исследованиях.

Продолжаются исследования о роли трастузумаба в лечении метастазов в головной мозг и у больных, имеющих прогрессирование на терапии трастузумабом.

С внедрением трастузумаба в повседневную клиническую практику HER2 положительный статус стал фактором благоприятного прогноза и изменил естественное течение рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2. 

Литература

- Cobleigh M.A., Vogel C.I., Tripathy D. et al. Multinational study of efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncology* 1999; 17; 2639-48.
- Vogel C.I., Cobleigh M.A., Tripathy D. et al. Efficacy and safety of Trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncology* 2002; 20; 719-26.
- Baselga J., Carbone X., Casteneda-Soto N. et al. Updated efficacy and safety analyses of 3-weekly Herceptin monotherapy in women with HER2-positive metastatic breast cancer; results from twelve-months of follow-up to a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(suppl 1): S. 126.
- Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 83-92.
- Extra et al. *Eur J Cancer*. 2004; 125: Abstract 239.
- Papaldo P., Fabi A., Ferretti G. et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann Oncol* (2006) 17: 630-636.
- Chan A., Martin M., Untch M. et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer* (2006) 95: 788-793.
- Bartsch R., Wenzel C., Altorjai G. et al. *Clin Onc* 2007; Vol 25, № 25: 3853-3858. Capecitabine and Trastuzumab in Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer).
- Andersson M., Nielsen D., Sørensen P.G. et al. *J Clin Onc*, 2007 ASCO Annual Meeting, Vol 25, № 18S, 2007: 1091 and O'Shaughnessy J.A. *Clin Breast Cancer*, 2008; 8(2): 178-86. Phase II trial of gemcitabine/carboplatin plus trastuzumab in HER2-positive disease in patients with metastatic breast cancer.
- Robert N., Leyland-Jones B., Asmar L. et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2786-2792.
- Pegram M., Forbes J., Pienkowski T. et al. BCIRG 007: First overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin as first line therapy in HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2007; 25: 968S.
- Boogerd W., Vos V.W., Hart A.A. et al. Brain metastasis in breast cancer, natural history, prognostic factors and outcome. *J Neurooncol* 1993; 15; 165-174.
- Tsukada Y., Fouad A., Pickren J. et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983; 52; 2349-2354.
- Pinder M.C., Chang H., Broglio K.R. et al. Trastuzumab treatment and the risk of central nervous system (CNS) metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 2, 2007: 1018.
- Bendell J.C., Domchek S.M., Burstein H.J. et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2972-2977.
- Heinrich B., Brudler O., Siekiera W. et al. Development of brain metastases in metastatic breast cancer (MBC) responding to treatment with trastuzumab. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 37.
- Kirsch D.G., Ledezma C.J., Mathews C.S. et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2114-2116.
- Park I., Ro J., Lee K., Nam B. et al. *Ann. Onc.*, Jul 2008; 10.1093/annonc/mdn539. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer.
- Gunter von Minckwitz et al. Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study. *J Clin Oncol*. March, 17, 2009.
- Extra J.M., Antoine E.C., Vincent-Salomon A. et al. Favourable effect of trastuzumab (Herceptin) treatment in metastatic breast cancer patients: Results from the French Hermine cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (suppl 1): S102.
- Burstein H.J. et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 46-53, 2003.
- Bines J., Murad A. et al. Multicenter Brazilian study of weekly docetaxel and trastuzumab as primary therapy in stage III, HER2 overexpressing breast cancer. *ASCO* 2003; 22: 67 (268).
- Van Pelt A.E., Mohsin S. et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. *Clin Breast Cancer* 2003; 4: 348-353.
- Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Manikhas G.M., Luch A., Tjulandin S. Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer: primary efficacy analysis of the NOAH trial. *SABC* 2008, abs. 31.
- Wildiers H., Neven P., Christiaens M.-R., Fesneau G., Amant F., Weltens C. Multicenter phase II study of neoadjuvant capecitabine (X), docetaxel (T) trastuzumab (H) for patients (pts) with locally advanced breast cancer (LABC): final analysis. *SABC*, Poster 5115.
- Buzdar A.U., Valero V. et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-FU, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 228-233.
- Martine J. Piccart-Gebhart, M.D., Ph.D., Marion Procter et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2 Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2005; Vol. 353, № 16, 1659-1672.
- Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684.
- Hortobagyi G.N. Trastuzumab in the treatment of breast cancer (Editorial). *N Engl J Med* 2005; 353: 1734-1736.



X Всероссийский научный форум

Мать и дитя



11-я Международная специализированная выставка оборудования и лекарственных препаратов для акушерства, гинекологии и неонатологии

**Охрана здоровья
матери и ребенка 2009**

29 сентября – 1 октября
Москва, Конгресс-центр ЦМТ

Организаторы научной программы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова»

Российское общество акушеров-гинекологов

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»



МЕДИ Экспо



Тел.: 8 495 938 92 11 Факс: 8 495 938 24 58
e-mail: expo@mediexpo.ru www.mediexpo.ru



Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»

IV Конгресс Российского общества онкоурологов

1-2 октября 2009 года, Москва

Место проведения: Москва, концертный зал «Измайлово», Измайловское шоссе, 71Е

Организатор: Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»

При участии Российско-американского альянса по онкологии.

Технический организатор: ООО «АБВ-экспо»

В работе конгресса примут участие ведущие российские и зарубежные онкоурологи, урологи, химиотерапевты, лучевые терапевты.

Прием тезисов по e-mail: tezis@roou.ru до 25 августа 2009 г.

Требования к оформлению тезисов: не более двух печатных страниц, шрифт Times 12, интервал 1,5.

Тезисы для публикации принимаются по всем онкоурологическим нозологиям.

Авторы лучших тезисов будут награждены.

Предварительная бесплатная регистрация участников проводится до 1 сентября 2009 г. После 1 сентября 2009 г. регистрационный взнос – 3000 руб.

Зарегистрироваться для участия в Конгрессе и ознакомиться с более подробной информацией вы можете на сайтах

www.roou.ru, www.netoncology.ru.

Дополнительная информация по тел.: +7(495) 988-89-92, 8-962-954-01-19.

Факс: +7(495) 625-85-78. E-mail: info@abvexpo.ru

2–4 декабря 2009 года

Москва, проспект Вернадского, 84



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС
ТЕРАПЕВТОВ

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийское общество неврологов
Научное общество гастроэнтерологов России
Российское общество клинических исследователей
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи
Российский государственный медицинский университет

100 лет Российскому научному медицинскому обществу терапевтов

IV Национальный конгресс терапевтов

(XX Съезд российских терапевтов)

Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1
НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 518-26-70
электронная почта congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Выставка:

НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 786-25-57
электронная почта congress@nc-i.ru
Смирнов Дмитрий Анатольевич

Основные вопросы программы:

Новые диагностические технологии в практике врача-терапевта.
Совершенствование методов первичной и вторичной профилактики основных терапевтических заболеваний.
Новые тенденции в лечении общетерапевтической патологии.
Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической помощи.

В рамках Конгресса:

10-й ежегодный форум

Скорая помощь 2009



Роль скорой и неотложной медицинской помощи в реализации Концепции развития здравоохранения до 2020 года

Новые клинические рекомендации и протоколы ведения больных на догоспитальном этапе

Образование специалиста (врач, фельдшер, медицинская сестра) первичного звена: критерии знаний и стандарт их оценки

Новая симуляционная технология обучения в неотложной медицине

Стратегия профилактики и стратегия «высокого риска» в неотложной медицине

Генеральные информационные партнеры:

ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Информационные спонсоры:



I УРОЛОГИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ФМБА России

15-16 октября 2009 г.

Научная программа конференции:

- высокие технологии и инновации в урологии
- облитерация и стриктура уретры
- аденома и рак простаты
- эректильная дисфункция и сексуальные расстройства
- урогенитальная реконструкция, пластическая и эстетическая хирургия генитальной зоны
- недержание мочи и пролапс гениталий
- воспалительные заболевания и инфекция в урологической практике
- мочекаменная болезнь
- рак мочевого пузыря
- лапароскопические вмешательства в урологии

В программе Конференции предусмотрено проведение:

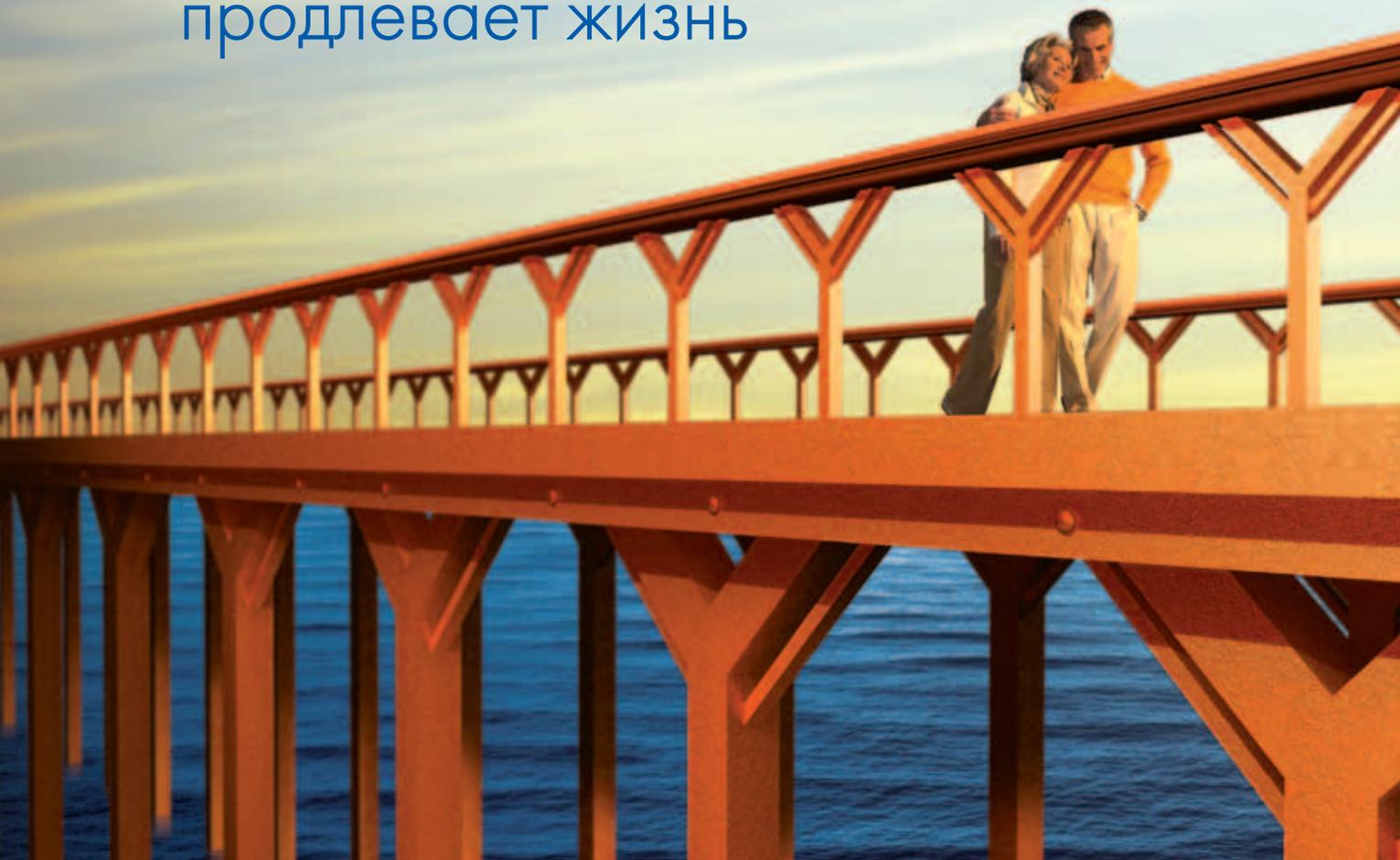
- Симпозиума «Мужское здоровье и долголетие»
- Видеосессии по наиболее актуальным вопросам урологии и андрологии
- Трансляции из операционной (реконструкция уретры, простатэктомия, корпоропластика, реваскуляризация полового члена)
- Медицинской выставки.
- Фуршета

Контакты: Кафедра «Урологии и андрологии» ИПК ФМБА России, Центр «Урологии, андрологии и генитальной хирургии» ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Проф. Валентин Александрович Ковалев тел.: 8(499) 190-31-11, 8(926)235-71-98
e-mail: , kovalev@bk.ru, kovalev@uroworld.ru

ЭРБИТУКС®
ЦЕТУКСИМАБ

Блокируя рост опухоли,
продлевает жизнь



- > Первое моноклональное антитело IgG1, блокирующее рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)*
- > Значительно повышает эффективность современных стандартных схем всех линий терапии метастатического колоректального рака
- > Новый стандарт лечения рецидивирующего и/или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи

*EGFR-Epidermal Growth Factor Receptor (рецептор эпидермального фактора роста)

Представительство: Фармоникс Лимитед, Россия
129010, Москва, Грохольский пер., д.13, стр.2 Тел./факс: (495) 234 20 93

 **MERCK**
SERONO



HER2-положительный рак молочной железы?

ГЕРЦЕПТИН.

Герцептин снижает риск смерти на 34%*

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



Герцептин®
трастузумаб
Точность • Сила • Результат

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

