

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2
2012

*онкология, гематология
и радиология*

Люди. События. Даты

Профессор А.Г. ТУРКИНА: «Необходимо системное обеспечение пациентов с ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ второго поколения»

Клиническая эффективность

Таргетные препараты в лечении мПКР

Пеметрексед: эффективность при солидных опухолях

Применение цетуксимаба в комбинированной терапии КРР

Клинические исследования

Золедроновая кислота в сопроводительной терапии больных раком легкого с метастазами в кости

Выбор психотропных средств у онкогематологических больных с нозогенными реакциями

Медицинский форум

Современные схемы терапии метастатического КРР

II ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

20–22 сентября 2012 года

Москва, Центральный дом ученых РАН, ул. Пречистенка, д. 1

Конгресс организуется по совместной инициативе Евразийского общества по борьбе с заболеваниями молочной железы (EURAMA) и Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (РОНЦ).

В рамках конгресса планируется проведение симпозиумов, секционных заседаний, семинаров и круглых столов для маммологов, акушеров-гинекологов, гинекологов-онкологов, радиологов, химиотерапевтов, диагностов, хирургов и врачей других специальностей.

Организуется выставочная экспозиция.

Основные направления работы конгресса:

- скрининг и профилактика заболеваний молочной железы;
- хирургия;
- фотодинамическая терапия;
- вакцинопрофилактика;
- таргетная медикаментозная терапия;
- эндокринотерапия;
- вспомогательная терапия при РМЖ;
- вопросы медико-санитарного просвещения;
- междисциплинарные подходы к управлению качеством жизни современной женщины.

В рамках конгресса пройдет Евразийская конференция коалиции «EUROPA DONNA» для женщин с диагнозом РМЖ.

Модераторы: Сюзан Нокс (Милан), Стелла Кириакидис (Кипр), Бриджитт Хабберланд (Маврикий).

ПРЕЗИДЕНТЫ КОНГРЕССА:

Умберто Веронези – директор Европейского института онкологии, президент Евразийского общества по борьбе с заболеваниями молочной железы (EURAMA)

Михаил Иванович Давыдов – директор Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (РОНЦ)

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Фонд Европейского института онкологии
- Евразийское общество по заболеваниям молочной железы (EURAMA)
- Министерство здравоохранения Италии
- Министерство здравоохранения России
- РОНЦ им. Блохина
- Министерство иностранных дел Италии
- Посольство Италии
- Фонд Умберто Веронези

ОРГКОМИТЕТ:

- Заридзе Давид Георгиевич (РФ)
- Богатырёв Владимир Николаевич (РФ)
- Тюляндин Сергей Алексеевич (РФ)
- Семиглазов Владимир Федорович (РФ)
- Воротников Игорь Константинович (РФ)
- Чхиквадзе Нино Валерьяновна (РФ)
- Петровский Александр Валерьевич (РФ)
- Стефано Зуррида (Италия)
- Джузеппе Кориглиано (Италия)
- Жак Бернье (Швейцария)
- Виктория Зелинска (Италия)
- Нина Талахадзе (Швейцария)

Технический координатор конгресса:

Группа компаний «Медфорум», Наталия Титова тел.: +7-968-860-76-94, (495) 234-07-34, доб. 119, interconf@webmed.ru

Эффективная
фармакотерапия.
Онкология, гематология
и радиология. 2/2012

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

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

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
шеф-редактор
О. ПАРПАРА

выпускающий редактор
М. ЧИРКОВА

корректор
Е. САМОЙЛОВА

набор
Е. ВИНОГРАДОВА

дизайнер
Н. НИКАШИН

фото съемка
И. ЛУКЬЯНЕНКО

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

- Профессор А.Г. ТУРКИНА:
«Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения
изменили цели лечения хроническим миелолейкозом» 2
- Медицинские новости 5
- Состоялась церемония награждения лауреатов премии
In Vita Veritas 10

Клиническая эффективность

- Н.Н. СЕМЕНОВ
Алимта (пеметрексед): эффективность
при солидных опухолях 12
- Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, А.С. КАЛПИНСКИЙ,
А.Н. АНДРИАНОВ, К.М. НЮШКО
Сорафениб в лечении метастатического рака почки 16
- Н.В. ДОБРОВА
Цетуксимаб в лечении метастатического
колоректального рака 24

Клинические исследования

- И.Э. КУЛИЕВА, Т.Д. КАРПЕНКО, В.А. ГОРБУНОВА
Опыт применения Резорбы (золедроновой кислоты)
при лечении костных метастазов рака легкого 30
- Д.Э. ВЫБОРНЫХ
Терапия нозогенных реакций у больных
с онкогематологическими заболеваниями 36

Радиология

- О.А. КРАВЕЦ, В.Н. БОГАТЫРЕВ
Значение лазерной проточной ДНК-цитофлуорометрии
при лучевой терапии рака шейки матки 42

Медицинский форум

- Ежегодная научно-практическая конференция с международным
участием «Мультидисциплинарные подходы в онкологии»*
- Оптимизация лечения метастатического колоректального рака:
междисциплинарный подход и таргетные препараты 48
- Список литературы 54



Профессор А.Г. ТУРКИНА: «Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения изменили цели лечения хроническим миелолейкозом»

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) относится к довольно редким патологиям, ежегодная заболеваемость составляет 1–1,5 больных на 100 тыс. населения. ХМЛ представляет собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации ранних гемопоэтических предшественников. Уникальная особенность ХМЛ – наличие специфического маркера в опухолевых клетках: транслокации $t(9;22)$, так называемой филадельфийской хромосомы (Ph' -хромосомы) и, соответственно, химерного гена $BCR-ABL$, продукт которого – белок $p210$ – представляет собой тирозинкиназу с повышенной активностью, нарушающую клеточные процессы – клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. Выявление Ph' -хромосомы либо гена $BCR-ABL$ является обязательным для установления диагноза ХМЛ. Какие цели ставит перед собой врач-гематолог на современном этапе лечения ХМЛ? Что нового появилось в последнее время в лекарственной терапии ХМЛ? Следует ли в ближайшие годы ожидать инновационных препаратов для лечения ХМЛ? Эти и другие актуальные вопросы терапии хронических миелолейкозов мы обсудили с ведущим научным сотрудником отделения химиотерапии лейкозов и патологии эритропа ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, д.м.н., профессором Анной Григорьевной ТУРКИНОЙ.





Актуальное интервью

– Еще совсем недавно продолжительность жизни больных ХМЛ составляла 3–5 лет, а сегодня общая выживаемость пациентов увеличилась. С чем это связано?

– За последние 10 лет благодаря достижениям молекулярно направленной терапии в лечении хронического миелолейкоза произошел настоящий прорыв. Сегодня для терапии ХМЛ мы используем таргетные (целенаправленно воздействующие) препараты, блокирующие онкобелок BCR-ABL. Они воздействуют непосредственно на «мишень» – лейкозные клетки, при этом нормальные клетки сохраняются и, таким образом, практически восстанавливается нормальный гемопоз. Первый таргетный препарат, который стал применяться в клинической практике в России, – иматиниб (Гливек). Двенадцатилетний опыт его использования продемонстрировал высокую эффективность препарата у больных с ХМЛ. Именно переход на терапию Гливеком позволил увеличить общую выживаемость до 8 лет у 85% пациентов, а выживаемость без прогрессирования болезни к 8 годам терапии составляет 92%. Улучшить эти показатели стало возможным с появлением ингибиторов тирозиновой протеинкиназы второго поколения – нилотиниба и дазатиниба. Нилотиниб – это фактически аналог иматиниба, отличающийся более целенаправленным действием, однако этих различий достаточно, чтобы препарат демонстрировал более высокую эффективность. Он синтезирован с учетом знаний о молекулярной и пространственной структуре патологического белка p210, поэтому более четко встраивается в его структуру и, соответственно, позволяет более быстро снижать лейкозную массу. Так, в первые два года лечения вероятность достижения глубокого ответа при терапии иматинибом составляет 27%, а нилотинибом – 55%, а к концу третьего года терапии вероятность достижения глубокого ответа на фоне приема иматиниба составляет 53%, а нилотиниба – 71%. Важность быстрого подавления лейкозного клона на самых ранних этапах терапии обусловлена тем, что наибольший риск прогрессии ХМЛ существует в течение первых трех лет заболевания. Дазатиниб – тоже высокоэффективный препарат, так же как и нилотиниб, он обладает способностью подавлять большинство мутантных клонов, которые возникают при терапии иматинибом, что обеспечивает эффективность этих препаратов при резистентности к иматинибу. При назначении дазатиниба в качестве препарата первой линии терапии он превосходит иматиниб по скорости достижения цитогенетического ответа, однако достоверного снижения прогрессии ХМЛ не выявлено. Определенные трудности длительного применения дазатиниба могут быть обусловлены его политаргетным действием, то есть воздействием на многие мишени. Возможность системного использования ингибиторов тирозинкиназ второго поколения (нилотиниб и дазатиниб) в качестве терапии первой линии крайне важна, поскольку в этом случае у боль-

шего числа пациентов достигается большой и полный молекулярный ответ, то есть наблюдается более выраженное подавление Ph-позитивного клона. У таких пациентов возможно будет обсуждать вопрос о безопасном прерывании приема препаратов (32% против 15%). Говорить о полной эрадикации лейкозного клона у больных ХМЛ на сегодняшний день невозможно, поскольку таргетные препараты не действуют на «покоящиеся» Ph-позитивные стволовые клетки.

На сегодняшний день основная цель врача – добиться максимально глубокого ответа в течение полутора-двух лет, поддержать этот ответ еще в течение года и далее рассматривать вопрос о безопасном прерывании терапии.

– Возможно ли полное излечение от ХМЛ?

– На данном этапе развития таргетной терапии еще рано говорить о полном излечении. Сегодня мы стремимся к тому, чтобы наладить мониторинг за остаточной массой лейкозных клеток и выявить пациентов, у которых можно безопасно прервать лечение. Во-первых, больные устают от многолетней терапии. Особенно этот вопрос актуален для больных, у которых отмечается токсичность даже 1–2-й степени: отеки под глазами, боли в мышцах, тошнота. Во-вторых, вопрос о прерывании лечения задают молодые женщины, которые планируют родить ребенка. Из порядка 6000 больных ХМЛ, которых мы лечим сегодня, около 2000 – это молодые пациенты в возрасте до 40 лет (соотношение полов примерно равное). Раньше они не имели возможности родить ребенка по причине потенциальной тератогенности терапии иматинибом, которую нельзя было прервать на период беременности. Сегодня с помощью препаратов второго поколения мы можем добиться у пациентки глубокого стабильного ответа, а затем достаточно безопасно прервать лечение на время беременности. Данные клинических исследований показали, что это возможно у тех пациентов, у которых получен так называемый полный молекулярный ответ. Такой ответ считается подтвержденным, когда патологические клетки не обнаруживаются при помощи самых чувствительных методов диагностики (уровень BCR-ABL-транскрипта менее 0,01% IS или отрицательное значение) в течение не менее двух лет. Результаты исследования, проведенного во Франции в 2007–2009 гг., показали, что из 100 больных, прервавших лечение, у 60% произошел рецидив. Тем не менее у 40% достигнутый полный ответ сохранялся в среднем 2,5 года (от 9 месяцев до 5 лет), что внушает определенный оптимизм. Таким образом, на



Здравоохранение сегодня

В случае применения нилотиниба в качестве первой линии терапии вероятность возникновения мутаций и резистентности крайне мала.

сегодняшний день основная цель врача – добиться максимально глубокого ответа в течение полутора-двух лет, поддержать этот ответ еще в течение года и далее рассматривать вопрос о безопасном прерывании терапии. Подчеркну: врач должен обсуждать с пациентом вопросы, связанные с тактикой лечения, поскольку приверженность пациента терапии – одно из важнейших слагаемых ее эффективности.

– Лекарственная терапия онкологических заболеваний часто сопряжена с побочными эффектами. Насколько в этом смысле затруднено лечение ХМЛ?

– При длительной терапии иматинибом возможно развитие таких нежелательных явлений, как отечность лица, мышечные судороги, повышенная масса тела. Побочные эффекты не только снижают качество жизни больного ХМЛ, но и могут стать причиной пропуска приема препарата, что, в свою очередь, может привести к рецидиву заболевания. При лечении нилотинибом наиболее частыми побочными эффектами являются сыпь, кожный зуд, головные боли и так называемая лабораторная токсичность (повышение уровня билирубина, липазы без клинических проявлений). Собственный трехлетний опыт назначения нилотиниба показал, что нежелательные явления на фоне его приема развиваются в течение первого года терапии, в дальнейшем их выраженность уменьшается, что позволяет добиться у пациентов высокой комплаентности. При назначении дазатиниба наиболее значимым осложнением является развитие плеврального выпота, который отмечается у 14–35% больных. Частота развития этого осложнения зависит от стадии ХМЛ, дозы препарата, наличия ряда сопутствующих заболеваний.

– Насколько остро стоит проблема резистентности к препаратам, используемым в лечении ХМЛ?

– Резистентность может быть обусловлена биологией опухоли, она может быть связана с мутацией гена BCR-ABL или с дополнительными хромосомными поломками, которые возникают в процессе течения лейкоза. Кроме того, резистентность может возникнуть в результате нерегулярного приема препарата. К сожалению, отсутствие организованного лечения заболевания на ранних этапах привело к тому, что в нашей стране образовался довольно большой контингент резистентных больных. К слову, на фоне терапии нилотинибом и дазатинибом резистентность возникает гораздо реже, чем при терапии иматинибом. В случае применения

нилотиниба в качестве первой линии терапии вероятность возникновения мутаций и резистентности крайне мала. В практическом аспекте также важно, что у нилотиниба и дазатиниба минимальная перекрестная токсичность, то есть при плохой переносимости иматиниба можно подобрать препарат, подходящий конкретному больному. Тем не менее на фоне лечения как иматинибом, так и нилотинибом и дазатинибом могут накапливаться мутации, которые приводят к развитию резистентности. Анализ мутаций BCR-ABL может помочь в выборе конкретного препарата, наиболее эффективного у данного больного. При возникновении мутации T 315I отмечается резистентность ко всем трем ингибиторам тирозинкиназ. В таких случаях больному должна быть рекомендована трансплантация костного мозга. В настоящее время проводятся клинические испытания нового препарата понатиниб, который высокоэффективен при данной мутации.

Кроме того, за рубежом ведется поиск новых препаратов, которые смогут воздействовать на стволовые, или «спящие», клетки, до которых имеющиеся на сегодняшний день лекарственные препараты не могут «добраться». Пока эти препараты не доступны в клинической практике, тем пациентам, у которых развивается резистентность к лекарственной терапии, необходима трансплантация костного мозга.

– Насколько доступны современные таргетные препараты для пациентов?

– Министерство здравоохранения РФ полностью удовлетворяет потребность пациентов в препарате первого поколения – Гливеке. К сожалению, системное обеспечение больных ХМЛ нилотинибом и дазатинибом пока отсутствует. А ведь эти препараты позволяют нам изменить цели лечения – от продления жизни больного к снижению вероятности прогрессии и безопасному прерыванию лечения. Переход на терапию препаратами второго поколения уже на ранней стадии заболевания позволит снизить нагрузку на бюджет за счет периодов, когда пациент сможет обходиться без лечения.

– Участвуют ли российские ученые-клиницисты в разработке новых методов терапии ХМЛ?

– Безусловно. Прежде всего, мы имеем доступ к новым методам терапии благодаря международным программам клинических испытаний. На базе Гематологического научного центра проходили клинические испытания иматиниба, нилотиниба и дазатиниба, в настоящее время изучается еще один препарат второго поколения – бозутиниб. Это очень важно, поскольку мы имеем возможность оценить эффективность и безопасность таргетной терапии, опираясь на собственный опыт, а не только на литературные источники, а значит, наши пациенты получат своевременное и современное лечение. 🌟

Беседовала М. Чиркова



Медицинские новости

В Москве состоялся Глобальный онкологический форум

Глобальный онкологический форум, посвященный 100-летию со дня рождения выдающегося советского онколога, академика Николая Николаевича Блохина, стал крупнейшим международным онкологическим мероприятием в России за последние 50 лет (со времен Всемирного противоракового конгресса в 1962 г.).

Тематика форума охватила все разделы онкологии. В рамках форума прошло более 30 секционных заседаний, Евразийский форум «Здоровье или табак», выставка «Онкология 2012», Евразийская студенческая онкологическая конференция и Глобальный противораковый саммит лидеров.

Глобальный онкологический форум и Глобальный противораковый саммит лидеров предоставили участникам из разных уголков мира уникальную возможность посетить мероприятие высокого



Uniting Continents
in Fighting Cancer

уровня без языкового барьера (на всех сессиях обеспечивался синхронный перевод на русский и английский языки). В качестве приглашенных лекторов выступили более 200 ведущих экспертов со всех континентов. Цель форума – объединение высококвалифицированных специалистов, политиков, журналистов, общественных деятелей, знаменитостей и промышленных лидеров, интересующихся проблемами онкологии, для обмена информацией о диагностике, лечении и профилактике рака.

Основными организаторами форума стали Евразийская федерация онкологии и Общественная палата РФ.

Пресс-релиз Евразийской федерации онкологии



RUS SCO
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Санкт-Петербург,
гостиница «Москва»

30 июня 2012

регистрация –
www.rosoncweb.ru

ОПУХОЛИ КОЖИ





Медицинские новости

Авастин одобрен к применению у пациенток с впервые выявленным распространенным раком яичников

Минздрав России вынес положительное заключение о применении препарата Авастин (концентрат для приготовления раствора для инфузий 100мг/4мл, 400мг/16мл) в первой линии терапии распространенного рака яичников. Согласно утвержденной инструкции по медицинскому применению препарата Авастин, показанием к назначению является эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины. При распространенном (III, IIIc и IV стадии по классификации FIGO) эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины Авастин применяется в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом.

Авастин (бевацизумаб) – первый антиангиогенный препарат, зарегистрированный в России для применения в первой линии терапии распространенного рака яичников.

В двух исследованиях III фазы по изучению бевацизумаба в данном показании (GOG0218 и ICON7)

было продемонстрировано, что у женщин с впервые выявленным раком яичников, которые получали Авастин в комбинации с химиотерапией и последующей поддерживающей монотерапией Авестином, выживаемость без прогрессирования была выше в сравнении с пациентками, получавшими исключительно химиотерапию. Авастин назначается в дополнение к химиотерапии, до 6 курсов, за которыми следует дальнейшая монотерапия Авестином, либо до прогрессирования заболевания максимум на срок до 15 месяцев, либо до развития неприемлемой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше. Рекомендуемая доза составляет 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели, в виде внутривенной инфузии.

Бевацизумаб представляет собой моноклональное антитело, которое избирательно связывается с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и нейтрализует его, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли. Целенаправленный механизм действия бевацизумаба позволяет эффективно комбинировать его с широким спектром химиотерапевтических препаратов и другими противоопухолевыми методами лечения.

Пресс-релиз компании «Рош»

Препарат Зитига зарегистрирован в России

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития зарегистрировала в России препарат Зитига. Новый препарат показан для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Зитига не только увеличивает продолжительность жизни пациентов, но и уменьшает болевой синдром.

Препарат Зитига® (абиратерона ацетат) зарегистрирован в России (номер регистрационного удостоверения ЛП-001632, дата регистрации – 06.04.2012). В результате международного многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования III фазы (в котором приняли участие 1195 пациентов с прогрессирующим метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, получавшие хотя бы 1 или 2 линии химиотерапии, одна из которых включала доцетаксел) было доказано, что препарат Зитига® значительно увеличивает продолжительность жизни пациентов. Медиана общей выживаемости составила 15,8 месяцев в группе пациентов, получавших абиратерона ацетат, по сравнению с 11,2 месяцами в контрольной группе. Также в исследовании было доказано, что Зитига

уменьшает болевой синдром уже в процессе лечения, не имеет выраженных побочных эффектов и, таким образом, улучшает качество жизни пациентов, которым не приходится менять привычный образ жизни в связи с лечением.

«Регистрация препарата в России – большой шаг на пути к облегчению жизни пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы на поздних стадиях, где ранее не существовало возможности назначить действенную терапию. Препарат Зитига® эффективен, что подтверждено результатами хорошо спланированных клинических исследований, обладает низким уровнем токсичности, его применение способно значительно улучшить качество жизни больных раком предстательной железы и, что особенно важно, увеличить продолжительность их жизни», – прокомментировал д.м.н., профессор В.Б. МАТВЕЕВ, руководитель отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Зитига® – первый пероральный ингибитор биосинтеза андрогенов, показанный для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в комбинации с преднизолоном или преднизолоном у больных, ранее получавших химиотерапию, включавшую таксаны. Препарат рекомендован к приему один раз в день. 🌞

По материалам агентства AG Loyalty



Медицинские новости

Начала работу программа молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований

Программу «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» реализует Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов. В программе может участвовать любой врач-онколог в России, а именно бесплатно определить статус мутации гена рецептора эпидермального фактора роста EGFR и гена KRAS в опухоли.

В рамках программы организован единый информационный интернет-портал, доступный по адресу www.cancergenome.ru. Портал позволяет каждому участнику программы зарегистрироваться в системе и затем на постоянной основе бесплатно отправлять опухолевый материал на диагностику. На сайте приведена информация о современных методах молекулярно-генетической диагностики опухолей. Кроме того, с помощью портала организована маршрутизация

опухолевого материала: используется электронная база – система сбора, учета и хранения унифицированной информации.

Общество онкологов-химиотерапевтов ставит перед собой задачу совершенствования молекулярно-генетической диагностики в России с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения на основе объединения усилий практикующих врачей-онкологов и специалистов-биологов. Такой союз необходим для внедрения в жизнь персонализированной терапии, которая базируется на научных знаниях о молекулярно-генетических нарушениях в опухоли, а также на возможности влияния на такие нарушения. Это современный подход к достижению прогресса в лекарственном лечении злокачественных новообразований.

Программа реализуется Межрегиональной общественной организацией «Общество онкологов-химиотерапевтов» при поддержке некоммерческого партнерства «Здоровое будущее» и компании «Астон Консалтинг». Спонсорская поддержка оказана компаниями «АстраЗенека» и «Мерк».

Пресс-релиз Общества онкологов-химиотерапевтов

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

13-15 ноября 2012

Москва, Конгресс-центр
Центра Международной Торговли

Бесплатная регистрация
и прием тезисов открыты
до 01 сентября 2012
на сайте www.rosoncweb.ru





EURO-ASIAN MASTOLOGY
EUROPEAN-ASIAN SOCIETY FOR BREAST DISEASE

Предварительная программа II Конгресса EURAMA

20–22 сентября 2012 г.,

Москва, Центральный дом ученых РАН, ул. Пречистенка, д. 1

20 сентября 2012 г., четверг

13:00	Регистрация	
14:00	Официальное открытие конференции Почетные гости: посол Италии в России, посол Италии в Болгарии, мэр Москвы	Президент конгресса Умберто Веронези (Италия) Стефано Зуррида (Италия) Михаил Давыдов (Россия)
15:00	Пленарные заседания	
15:00–15:30	«Эпидемиология рака молочной железы в странах Европы и Азии»	Питер Бойл (Франция)
15:30–16:00	«Роль молекулярной медицины в лечении рака молочной железы в будущем»	Имя докладчика уточняется (Россия)
16:00	Секционные заседания	
16:00–17:15	Хирургия карциномы молочной железы Председатели: Куаныш Нургазиев (Казахстан), Махди Резаи (Германия)	
16:00–16:15	«Эволюция хирургии молочной железы: от Хольстеда до Веронези»	Стефано Зуррида (Италия)
16:15–16:30	«Обзор хирургических методов лечения рака груди в Российской Федерации»	Игорь Воротников (Россия)
16:30–16:45	«Современный уровень лечения рака молочной железы в Индии»	Сидхартх Сахни (Индия)
16:45–17:00	«Пластическая хирургия в онкологии»	Йоку Китагава (Япония)
17:00–17:15	«Хирургия рака молочной железы IV стадии»	Осама Аль Малик (Саудовская Аравия)
17:15–18:15	Ускоренное фракционирование и интраоперационная лучевая терапия Председатели: Сергей Ткачев (Россия), Гаура Кисор Раф (Индия)	
15:15–17:30	«Интраоперационная лучевая терапия»	Роберто Орекиа (Италия)
17:30–17:45	«Лучевая терапия в России: стратегические и технические вопросы»	Сергей Ткачев (Россия)
17:45–18:00	«Передовые технологии лучевой терапии в Китае»	Н. Фридом (Китай)
18:00–18:15	«Передовые технологии лучевой терапии в Индии»	Гаура Кисор Раф (Индия)

21 сентября 2012 г., пятница

9:00–10:15	Новое в изучении патологии молочной железы Председатели: Джузеппе Виале (Италия), Георгий Франк (Россия)	
9:00–9:15	«Цитология в дооперационной диагностике рака молочной железы»	Георгий Франк (Россия)
9:15–9:30	«Корреляция между данными маммографии и гистопатологией»	Хиронобу Сасано (Япония)
9:30–9:45	«Патоморфологические и молекулярные особенности трижды негативного рака молочной железы»	Апполлон Карселадзе (Россия)
9:45–10:00	«Патоморфологические данные как предиктивный фактор»	Джузеппе Виале (Италия)
10:00–10:15	«Биопсия сигнального лимфоузла: роль патолога»	Габор Черни (Венгрия)
10:15–11:30	Достижения в области адъювантной системной терапии Председатели: Сергей Тюляндин (Россия), Матти Аапро (Швейцария)	
10:15–10:30	«Адаптация адъювантной терапии рака молочной железы в странах с низким уровнем жизни»	Александр Аниу (Румыния)

10:30–10:45	«Адьювантная гормональная терапия медроксипрогестерона ацетатом»	Раджендра А. Вадваре (Индия)
10:45–11:00	«Метрономная терапия распространенного рака молочной железы»	Джузеппе Корильяно (Италия)
11:00–11:15	«Новые препараты для лечения рака молочной железы»	Сибилла Лойбл (Германия)
11:15–11:30	Название доклада уточняется	Имя докладчика уточняется (Россия)
12:00–13:30	Химиопрофилактика и случаи высокого риска заболевания Председатели: Бернардо Бонанни (Италия), Владимир Семиглазов (Россия)	
12:00–12:15	«Образ жизни и химиопрофилактика»	Бернардо Бонанни (Италия)
12:15–12:30	«Интервенционные исследования роли природных агентов в профилактике рака груди»	Имя докладчика уточняется (Россия)
12:45–13:00	«Образ жизни: диеты и риск рака молочной железы»	Имя докладчика уточняется (Индия)
13:00–13:30	Тема доклада уточняется	Супакорн Рогананин (Тайланд)
13:30–14:45	Ранняя диагностика: изменения, наблюдаемые при УЗИ и маммографии. Роль МРТ Председатели: Борис Долгушин (Россия), Доррия Салем (Египет)	
13:30–13:45	«МРТ в выявлении ранних стадий рака молочной железы и последние достижения в области маммографии»	Доррия Салем (Египет)
13:45–14:00	«Восприимчивость к раку молочной железы у нового поколения»	Адриана Бонифацино (Италия)
14:00–14:15	«Ранняя инструментальная диагностика в России»	Имя докладчика уточняется (Россия)
14:15–14:30	«МикроРНК: перспектива революции в ранней диагностике»	Салваторе Пече (Италия)
14:30–14:45	«Сложности в реализации скрининговых программ в регионах с низким и средним уровнем доходов»	Нади С. Эл. Сагхир (Ливан)
14:45–16:00	Новое комплексное лечение Председатели: Умберто Веронези (Италия), Владимир Семиглазов (Россия)	
14:45–15:00	«Дальнейшее развитие лечения рака молочной железы»	Умберто Веронези (Италия)
15:00–15:15	«Новые направления в хирургии рака молочной железы (биопсия сигнального лимфоузла)»	Маттиа Интра (Италия)
15:15–15:30	«Новые задачи в реконструктивной хирургии»	Кришна Б. Кло (Франция)
15:30–15:45	«Лучевая терапия тяжелыми частицами: протоны и легкие ионы»	Имя докладчика уточняется (Россия)
15:45–16:00	«Неoadьювантная терапия при обширном раке груди»	Владимир Семиглазов (Россия)
16:00–16:30	Стендовая сессия	

22 сентября 2012 г., суббота

9:00–10:30	Конференция сестринского медицинского персонала
11:30–13:00	Конференция коалиции EUROPA DONNA для женщин с диагнозом «РМЖ»
9:00–11:00	Сателлитный симпозиум «Живая хирургия: квадрантэктомия, биопсия сигнального лимфоузла, интраоперационная лучевая терапия, мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса»
Круглый стол/сателлитный симпозиум «Новые горизонты адьювантной терапии рака молочной железы»	

Технический координатор конгресса:

Группа компаний «Медфорум», Наталия Титова тел.: +7-968-860-76-94, (495) 234-07-34, доб. 119, interconf@webmed.ru



Премия In Vita Veritas

Состоялась церемония награждения лауреатов премии In Vita Veritas

5 апреля в ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» прошло торжественное награждение победителей первой Всероссийской премии в области онкологии In Vita Veritas. Своих обладателей нашла награда в следующих номинациях: «Персона года», «Достижение года», «Лучший проект года», «Лучшее лечебное учреждение года», «За верность профессии».



Лауреаты премии In Vita Veritas

Приветствуя лауреатов, сопредседатель экспертного совета премии, главный онколог Приволжского федерального округа и Республики Татарстан, д.м.н., профессор Р.Ш. ХАСАНОВ сказал: «Я хочу поблагодарить всех, кто принял участие в конкурсе, и пригласить поучаствовать вновь вас и ваших коллег. Второй конкурс стартует совсем скоро. Присылайте свои работы в оргкомитет, лучшие из них получают награду».

«Экспертным советом премии была проделана огромная работа по выявлению лауреатов. Заявок поступило очень много, и выделить из них самых достойных было тяжело, – сказал В.В. СТАРИНСКИЙ, член экспертного совета премии. – Также отмечу, что

заявки поступили не от всех регионов нашей страны, и нам, безусловно, хотелось бы расширить географию премии на будущий год».

Ведущие церемонии выразили признательность спонсорам премии – компаниям «Эли Лилли» и «АстраЗенека» – за вклад в развитие I Всероссийской премии в области онкологии In Vita Veritas и за всеобъемлющую поддержку на всех этапах проведения конкурса.

За информационную поддержку организаторы премии поблагодарили издательский дом «Медфорум», информационное агентство INFOX; благотворительный фонд «Свет милосердия»; интернет-ресурсы oncology.ru, «МедПортал», rosoncoweb.ru и социальную сеть «Доктор на работе»; газету «Медицинский вестник», журналы «Онкохирургия», «Современная онкология», «Сибирский онкологический журнал», «Практическая онкология», «Поволжский онкологический вестник», Medicus Pharmaque, «Медицина: целевые проекты», «Ремедиум», «Ремедиум Приволжье» и «Медицинский альманах».

Премия In Vita Veritas учреждена в апреле 2011 г. и проходит под эгидой Ассоциации онкологов России и при поддержке некоммерческой организации «Ассоциация онкологических учреждений Приволжского округа». Попечительский совет возглавляет главный онколог Минздравсоцразвития России, академик РАМН, д.м.н., профессор В.И. ЧИССОВ. Премия является первой в России наградой в области онкологии. В 2011 г. на суд экспертного совета было подано около 50 заявок от врачей, научных и образовательных учреждений со всей территории Российской Федерации. 🌟

Более полную информацию о лауреатах и номинантах можно найти на сайте www.invitaveritas.ru.



Премия In Vita Veritas

Поздравляем лауреатов премии

Номинация «Достижение года»

Подноминация «За достижение в области онкохирургии»

А.Л. КЛОЧИХИН, профессор, д.м.н., руководитель центра хирургии «Голова – шея» Ярославской областной клинической онкологической больницы. Проект «Применение биосовместимых полимерных материалов, новых способов анестезиологического пособия и реконструктивных операций при лечении опухолей головы и шеи».

Подноминация «За достижение в области лекарственной терапии»

К.Г. МАМОНТОВ, к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер». Проект «Неoadъювантная регионарная внутриартериальная химиотерапия у больных с метастазами колоректального рака в печени».

Подноминация «За достижение в области радиологической терапии»

А.В. ГОЛАНОВ, профессор, д.м.н., зав. отделением радиотерапии и радиохимирургии НИИНХ им. Бурденко, заместитель генерального директора по медицинской деятельности, ведущий радиолог центра «Гамма-нож». Проект «Стереотаксическая радиохимирургия внутримозговых метастазов рака».

Подноминация «За достижение в области детской онкологии»

Р.А. ПАРХОМЕНКО, к.м.н., старший научный сотрудник ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России. Проект «Применение ультразвуковой топометрии в реальном масштабе времени для планирования лучевой терапии у детей».

Подноминация «За достижение в области диагностики»

М.И. ЗАРАЙСКИЙ, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ГБОУ «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Проект «Онкопаспорт – система стандартизированной молекулярно-генетической оценки состояния генов для выявления групп населения с повышенным риском развития онкологических заболеваний».

Подноминация «За достижение в области первичной профилактики»

С.Н. ОРЛОВ, главный врач ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер» Омской области. Проект «Первичная профилактика и раннее выявление онкозаболеваний».

М.В. КАЗАНЦЕВА, главный врач ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Департамента здравоохранения Краснодарского края. Проект «Кубанский «Онкопатруль» – новое перспективное направление профилактической онкологии».

Номинация «Лучший проект года»

Подноминация «Лучший научно-исследовательский проект»

А.Ф. ЛАЗАРЕВ, профессор, д.м.н., главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер». Проект «Регистр предрака высокого риска».

Е.В. СКОРОБОГАТОВА, д.м.н., зав. отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы. Проект «Использование мезенхимальных стволовых клеток при проведении трансплантации костного мозга и заболеваний билиарной системы».

Подноминация «Лучший научно-образовательный проект»

А.Г. РУМЯНЦЕВ, профессор, д.м.н., директор ФГУ «Федеральный научный клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздрава России. Всероссийский образовательный проект в области детской онкологии/гематологии «Дальние регионы».

Номинация «Лучшее лечебное учреждение года»

ГУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (главный врач Л.В. ШАПЛЫГИН, профессор, д.м.н.).

Номинация «Персона года»

В.И. ЧИССОВ, академик РАМН, профессор, д.м.н., главный онколог Минздрава России, председатель правления Ассоциации онкологов России, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена.

Номинация «За верность профессии»

В.В. СТАРИНСКИЙ, профессор, д.м.н., заместитель директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена.



Алимта (пеметрексед): эффективность при солидных опухолях

К.м.н. Н.Н. СЕМЕНОВ

В статье приведены результаты исследований, подтверждающих высокую эффективность Алимты (пеметрекседа) в 1-й и 2-й линиях химиотерапии неплоскоклеточных форм рака легкого и при поддерживающем лечении, а также низкую частоту побочных эффектов применения этого препарата.

Новый многоцелевой антиметаболит Алимта (пеметрексед) представляет собой антифолат, механизм действия которого заключается в ингибировании синтеза пуринов и пиримидинов. Основной спектр побочных реакций, возникающих при терапии пеметрекседом, наблюдается со стороны системы кроветворения, пищеварительного тракта, а также в виде дерматологических проявлений. Так, нейтропения (3–4-я степень токсичности) наблюдается у 5% больных, фебрильная нейтропения – у 1,9%; диарея возникает у 12,8% пациентов (все степени, 3–4-я степень – у 0,4%); стоматиты наблюдаются у 14,7% пациентов (все степени, 3–4-я степень – у 1,1%); кожная сыпь – у 15% больных (все степени) [1]. При использовании Алимты для снижения риска гематологической токсичности обязательным является назначение фолатов и витамина B_{12} для профилактики кожной сыпи – кортикостероидов. Роль препаратов фолиевой

кислоты и витамина B_{12} в профилактике побочных действий была впервые продемонстрирована в исследовании активности Алимты при злокачественной мезотелиоме. Обоснование такого подхода было представлено С. Niyikiza и соавт. [2], кроме того, показано, что применение указанных средств не влияет на противоопухолевую активность Алимты и ее метаболизм. Однако в 2011 г. А. Horiike и соавт. [3] опубликовали данные, содержащие оценку влияния уровня гомоцистеина в сыворотке крови на частоту побочных эффектов у 52 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших монотерапию Алимтой в стандартной дозе в сочетании с профилактическими мерами. Было показано, что частота гематотоксичности положительно коррелирует с уровнем гомоцистеина независимо от профилактических мероприятий. Таким образом, применение фолатов и витамина B_{12} значительно уменьшает частоту побочных реакций, возникающих при терапии Алим-

той; в то же время определение уровня гомоцистеина может быть полезным в отношении прогноза частоты и выраженности побочных эффектов.

Опубликованы результаты исследования, в ходе которого 456 больным злокачественной мезотелиомой плевры, ранее не получавшим лечение, была назначена монотерапия цисплатином 75 мг/м^2 поверхности тела или комбинацией Алимты 500 мг/м^2 и цисплатина 75 мг/м^2 каждые 21 день [4]. После включения первых 43 больных в исследовательскую группу было отмечено 7% летальных исходов, связанных с проводимым лечением; далее все больные получали профилактику фолатами и витамином B_{12} . Время до прогрессирования составило 3,9 мес. в группе монотерапии против 5,7 мес. в группе Алимты и цисплатина ($p = 0,001$), общая выживаемость также была значительно выше в группе «Алимта + цисплатин» (112,1 мес. против 9,3 мес., $p = 0,02$). Частота полной и частичной ремиссий составила 41,3% против 16,7% ($p < 0,0001$). Оценка параметров эффективности лечения у больных, получавших и не получавших профилактику, не выявила различий между этими группами, что позволило сделать выводы об отсутствии влияния фолатов и витамина B_{12} на противоопухолевую активность препаратов, в то же время применение мер профи-



лактики позволило значительно уменьшить частоту проявления гематологической токсичности и мукозитов (частота нейтропении снизилась в 2 раза, диареи – в 2,5 раза). Эти результаты послужили поводом для регистрации Алимты по данному показанию в США (2004 г.) и России (2005 г.).

Продемонстрирована высокая эффективность Алимты при НМРЛ. У больных, ранее не получавших противоопухолевого лечения, Алимта в 1-й линии терапии эффективна в 18–20% случаев при медиане выживаемости 7–9 мес. и одногодичной выживаемости 25–32% [5, 6]. Во 2-й линии терапии при резистентности к препаратам платины объективный ответ на лечение Алимтой был отмечен только у 5% больных, однако медиана выживаемости достигла 6,4 мес., а одногодичная выживаемость – 15% [7].

Такие показатели эффективности в сочетании с невыраженными побочными действиями дали основания для проведения сравнительного исследования Алимты и доцетаксела, являющегося стандартом 2-й линии химиотерапии. В 2004 г. N. Hanna и соавт. [1] опубликовали результаты исследования эффективности терапии Алимтой в дозе 500 мг/м² по сравнению с доцетакселом в дозе 75 мг/м² у 571 больного с НМРЛ, которые ранее получали химиотерапию с включением препаратов платины. При оценке эффективности было показано, что медиана времени до прогрессирования составила 2,9 мес. в обеих группах, а общая выживаемость – 8,3 мес. против 7,9 мес. соответственно. Полная и частичная ремиссии были зарегистрированы в 9,1% и 8,8% случаев соответственно. Таким образом, установлена равная эффективность обоих препаратов, однако у больных, получавших Алимту, значительно реже развивались побочные эффекты 3–4-й степени (нейтропения наблюдалась у 5,3% больных против 40,2%, $p < 0,001$; фебрильная нейтропения отмечена в 1,9% случаев против 12,7%, $p < 0,001$). Меньшему числу больных, получавших

Таблица 1. Эффективность схем «цисплатин/Алимта» и «цисплатин/гемцитабин» в зависимости от гистологического типа опухоли у больных НМРЛ

Гистологический тип опухоли	Медиана общей выживаемости, мес.		ОР (95% ДИ)	P
	Алимта/цисплатин (n = 862)	Гемцитабин/цисплатин (n = 863)		
Все типы	10,3	10,3	0,94 (0,84–1,05)	Не хуже
Аденокарцинома (n = 847)	12,6	10,9	0,84 (0,71–0,99)	0,03
Крупноклеточная карцинома (n = 153)	10,4	6,7	0,67 (0,48–0,96)	0,03
Плоскоклеточный рак (n = 473)	9,4	10,8	1,23 (1,00–1,51)	0,05

n – число пациентов; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Алимту, требовалось наблюдение в клинике и применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ). Полученные результаты послужили основанием для регистрации Алимты в качестве препарата 2-й линии химиотерапии НМРЛ как в США, так и в России.

Активность Алимты при НМРЛ в 1-й линии терапии была исследована G.V. Scagliotti и соавт. [8] в рандомизированном исследовании CONSORT с участием 1725 больных НМРЛ, ранее не получавших химиотерапию. Больным назначали цисплатин 75 мг/м² каждые 21 день и Алимту 500 мг/м² каждые 21 день или гемцитабин 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни. Результаты исследования показали, что при всех гистологических типах опухоли медиана общей выживаемости составила 10,3 мес. в обеих группах. Значения медианы времени до прогрессирования в группах были близкими: 4,8 мес. у больных, получавших цисплатин/Алимту, против 5,1 мес. у получавших цисплатин/гемцитабин. Частота ответа на терапию также незначительно различалась: 30,6% против 28,2% соответственно. Однако при оценке эффективности терапии в зависимости от гистологического типа опухоли было установлено, что при неплоскоклеточном раке режим «цисплатин/Алимта» был достоверно более эффективным (табл. 1).

Таким образом, при неплоскоклеточном раке (аденокарцинома или крупноклеточный рак) показатели

общей выживаемости на фоне терапии цисплатином/Алимтой значительно превышали результаты применения схемы «цисплатин/гемцитабин». В то же время при плоскоклеточной форме НМРЛ преимущество демонстрирует схема с гемцитабином.

В отношении частоты побочных эффектов 3–4-й степени показано, что на фоне химиотерапии цисплатином/Алимтой значительно реже отмечались нейтропения (в том числе фебрильная), анемия и тромбоцитопения. Различий в частоте диареи выявлено не было. Зависимость эффективности Алимты от гистологического типа опухоли была подтверждена и в комбинированном анализе двух исследований 1-й и 2-й линии терапии. Было установлено, что при неплоскоклеточном типе опухоли эффективность лечения в группе Алимты выше, чем в контрольных группах, тогда как при плоскоклеточной форме заболевания такая терапия менее эффективна. Результаты химиотерапии в группах сравнения (цисплатин/гемцитабин или доцетаксел) не зависели от морфологии опухоли [9]. На основании данных этого исследования представилось возможным рекомендовать режим «цисплатин/Алимта» в 1-й линии химиотерапии у больных неплоскоклеточным типом опухоли.

Обычная длительность проведения 1-й линии химиотерапии составляет 4–6 курсов платиносодержащих режимов. Принято



Таблица 2. Медиана времени до прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли на фоне поддерживающей терапии Алимтой против плацебо

Гистологическая форма заболевания	Медиана времени до прогрессирования, мес.		Медиана общей выживаемости, мес.	
	Алимта (n = 441)	Плацебо (n = 222)	Алимта (n = 441)	Плацебо (n = 222)
Неплоскоклеточный рак (n = 481)	4,4	1,8	15,5	10,3
Аденокарцинома (n = 328)	4,6	2,7	16,8	11,5
Крупноклеточная карцинома (n = 20)	4,5	1,5	8,4	7,9
Плоскоклеточный рак (n = 181)	2,4	2,5	9,9	10,8

n – число пациентов.

считать, что большее число курсов не увеличивает возможности контроля роста опухоли, но повышает риск возникновения побочных эффектов.

М.Н. Cohen и соавт. [10] опубликовали результаты исследования, в ходе которого оценивалась эффективность поддерживающей химиотерапии Алимтой после проведения 4 курсов индукционной химиотерапии с платиновыми дублетами (цисплатин/карбоплатин в сочетании с гемцитабином, винорелбином, паклитакселом или доцетакселом). В исследовании было включено 663 пациента. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, расе, анамнезу курения, морфологии опухоли (плоскоклеточный тип рака составлял около 23% случаев). Среди больных с плоскоклеточной формой опухоли было меньше женщин (16% против 31%), выходцев из Азии (14% против 27%) и никогда не куривших (16% против 30%). Пациенты получали Алимту 500 мг/м² каждые 21 день в сочетании с профилактическими мерами, описанными выше, или плацебо. При оценке результатов после 4 курсов терапии у 50% больных была отмечена полная или частичная ремиссия и у 50% – стабилизация течения опухолевого процесса. Эффективность поддерживающей терапии была продемонстрирована по всем параметрам: медиана времени до прогрессирования составила 4,0 мес. против 2,0 мес., общая выживаемость – 13,4 мес.

и 10,6 мес. Результаты, полученные при оценке эффективности терапии в зависимости от гистологического типа опухоли, представлены в таблице 2.

Очевидно, что использование Алимты при неплакоклеточных формах рака легкого наиболее эффективно, что дополнительно подтверждается отсутствием различий общей выживаемости и времени до прогрессирования при плоскоклеточном раке. Эти результаты позволили зарегистрировать показания к проведению поддерживающего лечения Алимтой после индукционной химиотерапии при неплакоклеточных формах НМРЛ.

В 2011 г. были опубликованы результаты исследования PARAMOUNT (L.G. Paz-Ares и соавт.) [11] с участием 939 больных с неплакоклеточной формой рака легкого, получавших 4 индукционных курса химиотерапии «Алимта + цисплатин». Больные с выявленным объективным ответом на лечение или стабилизацией процесса (n = 539) рандомизировались на группы в отношении 2:1 и получали поддерживающую терапию Алимтой в обычном режиме или плацебо соответственно. Медиана времени до прогрессирования после рандомизации составила 3,9 мес. против 2,6 мес.

Таким образом, высокая противоопухолевая активность Алимты при неплакоклеточных формах рака легкого была показана во всех проведенных исследованиях.

В 2006 г. были опубликованы данные о том, что активность тимидилатсинтетазы (основной мишени антимиетаболитов, в том числе и Алимты) при НМРЛ была значительно выше при плоскоклеточной форме рака, чем при аденокарциноме (показано как на уровне мРНК при ПЦР, так и экспрессии белка при ИГХ) [12]. Подобные результаты были получены и японскими авторами [13]. Эти исследования позволяют понять причину низкой активности Алимты при плоскоклеточном раке легкого и в то же время открывают возможность отбора пациентов, основываясь не только на гистологическом типе, но и на уровне тимидилатсинтетазы. Несмотря на очевидную эффективность Алимты при НМРЛ, изучение эффективности препарата при других типах опухолей проходило не столь активно. Исследования проводились при мелкоклеточном раке легкого (в сочетании с платиновыми препаратами) [14, 15], раке поджелудочной железы (в комбинации с гемцитабином) [16], раке молочной железы (после применения антрациклинов и таксанов, в сочетании с гемцитабином) [17], раке желудка (в комбинации с оксалиплатином) [18], распространенном колоректальном раке (во 2-й линии терапии, в комбинации с иринотеканом) [19], раке яичников (в сочетании с карбоплатином в 1-й линии терапии) [20].

В настоящее время проводятся несколько исследований по изучению активности Алимты при НМРЛ (исследования NCT00497315, NCT00248495, NCT00269152, NCT00545948, NCT00923637 на ClinicalTrials.gov). Вызывает интерес оценка эффективности Алимты при опухолях, чувствительных к антимиетаболитам (колоректальный рак, рак желудка, рак молочной железы).

Таким образом, на сегодняшний день установлено, что Алимта высокоэффективна в 1-й и 2-й линиях химиотерапии неплакоклеточных форм рака легкого, а также при поддерживающем лечении и отличается низкой частотой возникновения побочных эффектов. ☺

Литература
→ С. 54

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА

IX Российской конференции с международным участием

«Иммунология гемопоэза»

7–8 июня 2012 г.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» РАМН
Россия, Москва

Открытие конференции

9.30–10.00 Приветственное слово организаторов конференции

10.00 Утреннее заседание «Онкогематология. Трансплантация»

10.00–10.50 Проф. Ж.-Ф. Росси (г. Монпелье, Франция)
«Роль интерлейкина-6 (ИЛ-6) в патогенезе онкогематологических заболеваний и солидных опухолей, применение антител к ИЛ-6 в терапии множественной миеломы»

10.50–11.10 Проф. О.А. Рукавицын (начальник Гематологического центра ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко) «Трансплантация аутологичных ПСК у больных множественной миеломой: возможности и перспективы метода (на базе анализа собственных данных)»

11.10–11.30 С. Динчер (президент Ассоциации гематологов Турции)
«Трансплантация в онкогематологии. Опыт Турции»

11.30–11.45 Проф. С.А. Луговская (РМАПО, Москва) «Новые маркеры в диагностике В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний»

11.45–12.00 К.м.н. К.Н. Мелкова (зав. отделением трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН) «Аллогенная трансплантация костного мозга у больных лейкозами плохого прогноза»

12.00–12.20 К.м.н. А.А. Сипол (НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург) «Минимальная остаточная болезнь при ОЛЛ у детей ухудшает результаты аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток»

12.20–12.40 Проф. А. Шенгелая (глава Департамента онкогематологии Центрального детского госпиталя, г. Тбилиси, Грузия) «Значение радиоизотопного обследования костей при первичной диагностике неходжкинских лимфом у детей»

12.40–13.10 Б. Паива (отделение гематологии госпиталя Университета Саламанки, Испания) «Оценка ответа при множественной миеломе: клиническое значение мониторинга МОБ»

13.10–13.30 Дискуссия

13.30–14.00 Обед

14.00–17.40 Дневное заседание «Циркулирующие опухолевые клетки и микрометастазы рака молочной железы. Диагностика. Лечение»

14.00–14.30 Д-р К. Пантел (директор Института биологии опухолей Университетской клиники Гамбург-Эппендорф, Германия)
«Микрометастазирование рака и циркулирующие опухолевые клетки»

14.30–14.50 Д.м.н. Е.В. Артамонова (ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН) «Прогностическое значение обнаружения циркулирующих опухолевых клеток и диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге при ранних стадиях рака молочной железы»

14.50–15.10 Д-р К. Аликс-Панаберье (Catherine Alix-Panabieres) (Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier Laboratoire Cellules Circulantes Rares Humaines – LCCRH Institut de Recherche en Biothérapie – IRB, Université Montpellier 1, Hôpital Saint-Eloi – CHRU, г. Монпелье, Франция) «Оценка жизнеспособности циркулирующих опухолевых клеток методом эписпот»

15.10–15.30 Проф. Н.Н. Тупицын (зав. лабораторией иммунологии гемопоэза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН) «Методы детекции циркулирующих раковых клеток. Плюсы и минусы»

15.30–15.50 «Новый опухолеассоциированный гликан Le^c: возможности использования в диагностике прогностически неблагоприятного рака молочной железы ранних стадий и лечения микрометастазов»

15.50–16.10 В. Донненберг (Питтсбургский университет, США) «Стволовые клетки рака молочной железы. Роль в развитии отдаленных метастазов»

16.10–16.30 Л.А. Купрова («Биолайн», Россия) «Проточно-цитометрический анализ редких событий»

16.30–17.40 Дискуссия «Надо ли определять циркулирующие опухолевые клетки и с ними бороться?»



¹ ФГУ «МНИОИ
им. П.А. Герцена»
МЗСР РФ

² Кафедра урологии
с курсом онкоурологии
ФПКМР РУДН

Сорафениб в лечении метастатического рака почки

Д.м.н., проф. Б.Я. АЛЕКСЕЕВ^{1,2}, к.м.н. А.С. КАЛПИНСКИЙ^{1,2},
А.Н. АНДРИАНОВ¹, к.м.н. К.М. НЮШКО¹

Применение таргетных препаратов для лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) значительно улучшило прогноз течения заболевания и выживаемость больных при умеренно выраженной токсичности. Резистентность опухолей и непереносимость препаратов, развивающиеся при длительной терапии, обуславливают необходимость клинических испытаний, направленных на поиск новых лекарственных средств и схем лечения. В статье обсуждаются результаты исследований эффективности и переносимости сорафениба как в первой, так и во второй линиях лечения мПКР, а также целесообразность последовательного применения ингибиторов ангиогенеза.

Почечно-клеточный рак (ПКР) – одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Ежегодно в мире диагностируют около 210 000 новых случаев ПКР, что составляет 2% в структуре онкологической заболеваемости [1].

В России в 2010 г. выявлено 18 723 больных со злокачественными опухолями почки. По темпам прироста заболеваемости злокачественными новообразованиями в России ПКР устойчиво занимает третье место после рака предстательной железы и опухолей головного мозга (40,85%). В России в 2010 г. от ПКР умерли 8526 человек [2].

«Золотым стандартом» лечения локализованного ПКР начальных стадий является хирургическое

вмешательство, позволяющее излечить большинство больных. Однако впоследствии у 20–40% из них выявляют прогрессирование опухолевого процесса и появление метастазов. Хирургическое лечение метастатического ПКР (мПКР) возможно лишь при солитарном характере поражения, а в остальных случаях его возможности крайне ограничены. Согласно проведенным исследованиям, химиотерапия и лучевая терапия при мПКР неэффективны.

В настоящее время наиболее эффективным методом медикаментозного лечения мПКР является таргетная терапия, пришедшая на смену иммунотерапии. Применение таргетных препаратов при мПКР продемонстрировало хорошие результаты во всех исследо-

ваниях II и III фазы. В частности, зарегистрировано увеличение показателей выживаемости без прогрессирования при умеренно выраженной токсичности, а в некоторых исследованиях – увеличение показателей общей выживаемости больных мПКР.

В арсенале онкологов и урологов есть следующие таргетные препараты: сорафениб (Нексавар), сунитиниб (Сутент), темсиролимус (Торисел), бевацизумаб (Авастин), эверолимус (Афинитор), pazopanib (Вотриент). Доступность нескольких препаратов для лечения мПКР подразумевает возможность их последовательного применения. В настоящее время активно обсуждается вопрос о комбинированном применении таргетных препаратов и выработка оптимальных режимов их назначения с целью улучшения показателей выживаемости и качества жизни больных [3–5].

Последовательное использование таргетных препаратов позволяет более длительно лечить больных до прогрессирования заболевания, обеспечивая получение оптимальных дозировок и хорошую переносимость лечения. Учитывая многочисленные патогенетические пути ПКР, последовательное применение таргетных препаратов позволяет в дальнейшем получать результат от терапии второй



Таблица 1. Проспективные клинические исследования с использованием последовательного назначения таргетных препаратов*

Препараты первой линии терапии	Фаза исследования	Препараты второй линии терапии	n	ОО, %	КП	Медиана ВВП	Медиана ОВ
Эверолимус/плацебо [11–13]	III	Сунитиниб и/или сорафениб рефрактерные	410	1	64	4,9 мес. / 1,9 мес.	14,78 мес. / 14,39 мес. (p = 0,177)
Сорафениб [18]	II	Сунитиниб или бевацизумаб	37	0	–	3,8 мес.	–
Сорафениб [31]	II	Сунитиниб	52	9,6	–	16 нед.	32 нед.
Сунитиниб [16]	II	Бевацизумаб	61	23	75	30,4 нед.	47,1 нед.
Акситиниб [9]	II	Сунитиниб и сорафениб	62	7,1	–	7,1 мес.	11,5 мес.
		Цитокины и сорафениб		27,6		9,1 мес.	18,5 мес.
		Сорафениб		25		7,8 мес.	9,2 мес.
Акситиниб [6]	II	Сорафениб	62	22,6	–	7,4 мес.	13,6 мес.

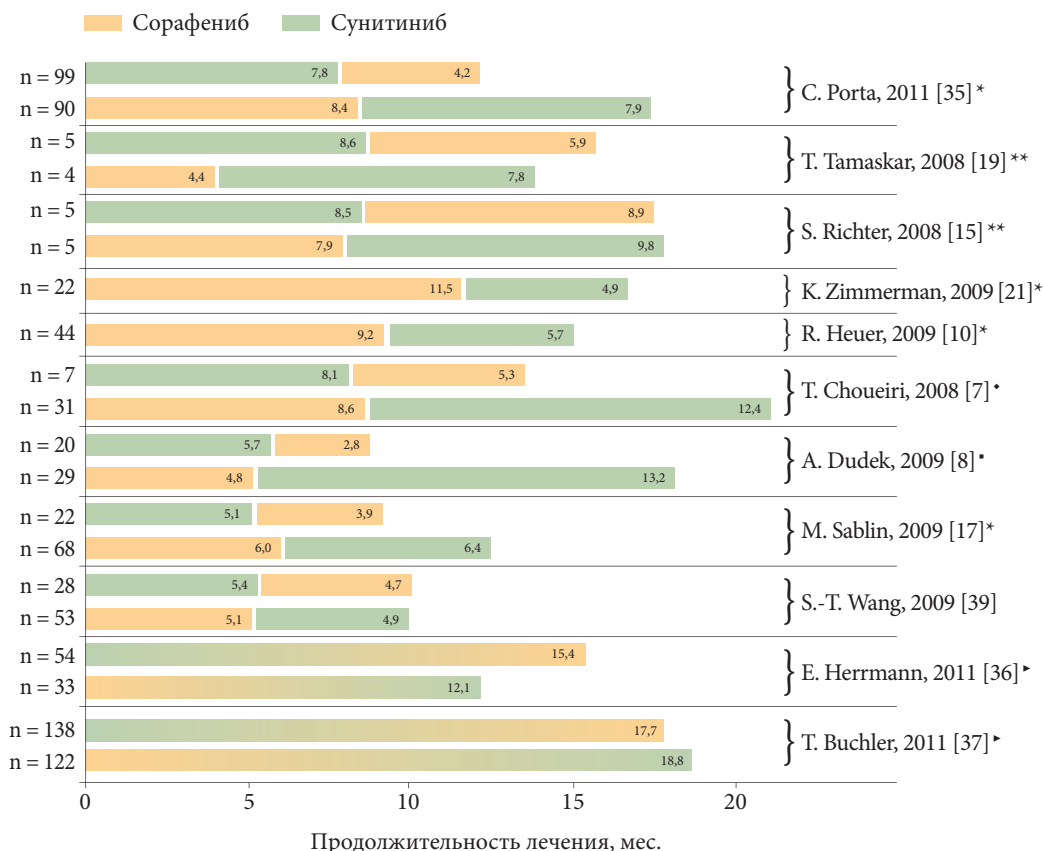
ОО – объективный ответ; КП – клиническое преимущество; ВВП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; n – число пациентов.

* Адаптировано по [6, 9, 11–13, 16, 18, 31].

линии, несмотря на развитие резистентности к антиангиогенным препаратам, используемым в первой линии.

В настоящее время проведен ряд ретро- и проспективных клинических исследований с изучением последовательного использования таргетных препаратов у пациентов с мПКР (табл. 1, рис. 1), результаты которых указывают на отсутствие перекрестной резистентности между ними, подтверждая клинический потенциал этой стратегии [6–21].

Одно из первых пилотных исследований по последовательному применению таргетных препаратов провел R.J. Motzer с соавторами. В исследовании III фазы RECORD-1 (Renal Cell Cancer Treatment with Oral RAD001 Given Daily) изучалась эффективность применения эверолимуса у 410 больных мПКР после прогрессирования заболевания на фоне лечения таргетными препаратами сунитиниб и/или сорафениб. Согласно данным итогового статистического анализа, медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, принимавших эверолимус, составила 4,9 мес. против 1,9 мес. в группе плацебо (p < 0,0001). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, получавших эверолимус после предшествующей терапии сунитинибом, составила 3,9 мес.,



* Медиана выживаемости без прогрессирования;
 ** средняя выживаемость без прогрессирования;
 * продолжительность лечения; * время до прогрессирования;
 * общая выживаемость без прогрессирования; n – число пациентов.

Рис. 1. Ретроспективные клинические исследования с использованием последовательного назначения таргетных препаратов*

* Адаптировано по [7–8, 10, 14, 15, 17, 19, 21, 33–39].



сорафенибом – 5,9 мес. и обоими препаратами – 4,0 мес. После итогового двойного слепого анализа частичный ответ зафиксировали у 5 (2%) больных и стабилизацию заболевания – у 185 (67%) пациентов из группы принимавших эверолимус, а в группе плацебо – ни у одного и у 45 (32%) пациентов соответственно. Достоверных различий в показателях общей выживаемости не выявлено: медиана общей выживаемости в группе больных, принимавших эверолимус, составила 14,78 мес. и в группе плацебо – 14,39 мес. ($p = 0,177$). Возможно, это обусловлено тем, что 79 из 98 (81%) пациентов в группе плацебо после регистрации прогрессирования заболевания начали получать эверолимус [11–13].

В настоящее время наиболее эффективным методом медикаментозного лечения мПКР является таргетная терапия, пришедшая на смену иммунотерапии.

Получив убедительные данные о доказанной эффективности и безопасности эверолимуса в исследованиях III и II фазы, его включили в перечень основных рекомендаций по лечению диссеминированного ПКР как препарат второй линии для лечения мПКР при резистентности к другим таргетным препаратам [4–5]. Наибольший опыт накоплен по применению первых зарегистрированных и наиболее исследованных таргетных препаратов сорафениба и сунитиниба. До появления эверолимуса эти два препарата также назначали последовательно. Сорафениб (Нексавар) относится к группе мультикиназных ингибиторов, действующих одновременно как на рецепторы тирозинкиназы (VEGFR-2, VEGFR-3, PDGF-b, RET, c-KIT, FLT-3), так и на серин/треонинкиназы (C-Raf, B-Raf) в опухолевых и эндотелиальных клетках.

В регистрационное исследование III фазы TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial) включили 903 больных мПКР, получивших предшествующую иммунотерапию. Больных рандомизировали в группы, получающие сорафениб или плацебо. Согласно полученным результатам, медиана выживаемости без прогрессирования была достоверно больше в группе больных, получавших сорафениб, чем в группе плацебо (5,5 против 2,8 мес., $p < 0,01$). Частичный ответ зарегистрировали у 10% пациентов, получивших сорафениб, по сравнению с 2% в группе плацебо ($p < 0,001$). Окончательный анализ общей выживаемости с исключением пациентов из группы плацебо, переведенных на терапию сорафенибом, также выявил достоверное преимущество показателей общей выживаемости в группе сорафениба по сравнению с группой плацебо: 17,8 и 14,3 мес. соответственно ($p = 0,0287$) [22–25].

Медиана выживаемости без прогрессирования в исследованиях II и III фазы сорафениба в качестве препарата первой линии терапии в лечении диссеминированного светлоклеточного ПКР варьирует от 5,7 до 9,3 мес. [26, 27]. Эффективность и безопасность применения сорафениба подтверждены также в двух открытых исследованиях сорафениба с расширенными критериями включения ARCCS (Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib), проводившихся в странах Северной Америки и Европы с участием 2504 и 1155 больных соответственно [28–30].

В открытое исследование сорафениба с расширенными критериями включения ARCCS, проводившееся в США и Канаде, включили 2504 больных мПКР, которым невозможно было провести таргетную терапию в рамках других исследований. В исследовании принимали участие пациенты с несветлоклеточными опухолями, метастазами в головной мозг, пожилого возраста, а также больные, ранее получавшие

терапию другими препаратами, в том числе таргетными. Согласно опубликованным результатам, полный ответ на лечение был зарегистрирован у 1 (0,05%) из 1891 больных, частичный ответ – у 67 (4%) пациентов, стабилизация заболевания более 8 недель – у 1511 (80%) больных, прогрессирование заболевания – у 303 (16%) больных. Суммарный ответ на лечение (сумма полных, частичных ремиссий и стабилизации) достигнут у 84% больных. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 36 недель, а медиана общей выживаемости – 50 недель. Различий в эффективности терапии сорафенибом в зависимости от гистологического варианта ПКР, наличия метастазов в головной мозг, возраста и ранее проводившегося лечения не отмечено. Наиболее часто встречающаяся токсичность 2-й степени тяжести, связанная с приемом препарата, включала ладонно-подошвенный синдром (18%), кожную сыпь (14%), гипертензию (12%) и слабость (11%) [28, 30]. В открытом исследовании сорафениба с расширенными критериями включения, проводившемся в странах Европы (EU-ARCCS), приняли участие 1155 больных. В исследование включили пациентов с несветлоклеточными опухолями, бессимптомными метастазами в головной мозг, с соматическим статусом по шкале ECOG 0–2 и ожидаемой продолжительностью жизни > 2 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,8 мес., а медиана продолжительности лечения – 6,9 мес. Таким образом, эффективность и безопасность применения сорафениба оказались сопоставимы с проведенными ранее рандомизированными исследованиями [28]. Препарат сорафениб одобрен в странах Европы (EMA), США (FDA) и в 2007 г. зарегистрирован в России для лечения мПКР после неэффективной терапии цитокинами ИНФ- α или интерлейкином-2. Сорафениб входит в перечень основных международных (NCCN, EAU) и российских



(Минздравсоцразвития РФ) рекомендаций по лечению мПКР в качестве стандарта второй линии терапии. Члены экспертной группы NCCN по раку почки, основываясь на данных, полученных по окончании исследований II фазы и исследований сорафениба с расширенными критериями включения, рекомендуют применять сорафениб в качестве препарата первой линии терапии некоторым больным нерезектабельным ПКР IV стадии или с прогрессированием после хирургического лечения. Рекомендуемые дозы для лечения сорафенибом – по 400 мг 2 раза в день перорально. Для удобства подбора дозы при возникновении выраженных побочных реакций препарат выпускается в таблетках по 200 мг [4–5].

G. Di Lorenzo и соавт. включили в проспективное исследование 52 больных мПКР с прогрессированием заболевания после терапии сунитинибом. Частичный ответ зарегистрировали у 5 (9,6%) пациентов после 2 курсов лечения. Медиана времени до прогрессирования составила 16 недель, медиана общей выживаемости – 32 недели. Наиболее часто встречаемые побочные эффекты I–2-й степени тяжести включали слабость (30,8%), диарею (36,5%), тошноту (38,5%), сыпь (36,5%) и нейтропению (38,5%). По мнению авторов, несмотря на хорошую переносимость, сорафениб продемонстрировал ограниченную эффективность в группе больных мПКР, рефрактерных к использованию сунитиниба. В заключение исследователи отметили, что для определения лучшего препарата второй линии для этой группы больных необходимо проведение рандомизированных исследований, сравнивающих сорафениб с другими таргетными препаратами [31].

Схожие данные в отношении последовательного назначения сорафениба после сунитиниба получены также в ряде ретроспективных исследований.

Так, M.P. Sablin и соавт. включили 90 пациентов в ретроспективное

исследование по изучению последовательного назначения сорафениба после прогрессирования заболевания на фоне терапии сунитинибом, и наоборот. Из 68 больных, первично принимавших сорафениб и затем получивших сунитиниб, частичный ответ на лечение зарегистрировали у 10 (14,7%) пациентов, стабилизацию – у 35 (51,5%). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе «сорафениб – сунитиниб» составила 26 недель для сорафениба и 28 недель для сунитиниба. Из 22 пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания при терапии сунитинибом и которые затем были переведены на прием сорафениба, частичный ответ и стабилизация зарегистрированы у 3 (13,6%) и 11 (50%) больных соответственно. В группе «сунитиниб – сорафениб» медиана выживаемости без прогрессирования составила 22 недели для сунитиниба и 17 недель для сорафениба. При сравнении показателей общей выживаемости выявлено достоверное преимущество в группе последовательного применения препаратов сорафениб – сунитиниб (135 недель), чем обратной их последовательности (82 недели). Средняя продолжительность последовательного лечения в группах «сорафениб – сунитиниб» и «сунитиниб – сорафениб» составила 61 и 49 недель соответственно. Каждый из вариантов последовательного применения препаратов был хорошо переносим и не увеличивал частоты возникновения побочных эффектов 3–4-й степени. По результатам проведенного исследования авторы сделали выводы об отсутствии абсолютной перекрестной резистентности между препаратами и высказали мнение, что в исследуемой популяции больных последовательное назначение препарата сунитиниб после прогрессирования на фоне терапии сорафенибом ассоциировалось с более продолжительной общей выживаемостью [32, 33]. В ретроспективное исследование, выполненное в Германии, вклю-

чили 44 больных мПКР, на первом этапе получивших сорафениб, а затем (после прогрессирования заболевания) переведенных на сунитиниб. У 39 (88,6%) больных на фоне начальной терапии сорафенибом зарегистрировали стабилизацию и частичный ответ. Среди пациентов, переведенных на последовательное назначение сунитиниба, у 24 (54,4%) больных зафиксированы стабилизация и частичный ответ и у 20 пациентов – прогрессирование заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования на фоне первичного лечения сорафенибом составила 9,2 мес., в то время как в результате терапии второй линии сунитинибом – 5,7 мес. Общая продолжительность лечения таргетными препаратами составила 19 мес., причём время лечения больных, ответивших на терапию сунитинибом, оказалось более продолжительным. Согласно результатам проведенного исследования, авторы подтвердили целесообразность последовательного назначения таргетных препаратов и эффективность сунитиниба после сорафениба [34].

Целесообразность последовательного применения таргетных препаратов у больных мПКР подтверждена в ряде про- и ретроспективных исследований и обусловлена отсутствием перекрестной резистентности.

Группа исследователей под руководством С. Porta провела масштабное ретроспективное исследование, в которое включили 189 пациентов, из которых 90 первично принимали сорафениб и затем были переведены на терапию сунитинибом, а 99 больных на первом этапе принимали сунитиниб и затем были переведены на прием сорафениба. Группы «сорафениб – сунитиниб» и «сунитиниб – сорафениб» были сопоставимы по



Таблица 2. Исследования последовательного назначения таргетных препаратов*

Исследование, фаза	Препарат: первая линия терапии / вторая линия терапии		n
	Группа лечения 1	Группа лечения 2	
RECORD-3, II	Сунитиниб/эверолимус	Эверолимус/сунитиниб	390
SWITCH NCT00732914, III	Сунитиниб/сорафениб	Сорафениб/сунитиниб	540
EudraCT 2009-014249-10, II	Пазопаниб/сунитиниб	Сунитиниб/пазопаниб	–

* Адаптировано по [20].

возрасту и соматическому статусу. В группе «сорафениб – сунитиниб» преобладали больные с более благоприятным прогнозом по шкале онкологического центра «Мемориал Слоана – Кеттеринга» (благоприятный/промежуточный/плохой: 50/39/10% против 41/26/32%). Медиана выживаемости без прогрессирования на первом этапе исследования в группах терапии сорафенибом и сунитинибом была сопоставима

ниба может приводить к увеличению показателей безрецидивной выживаемости. Единственным ограничением в этом исследовании является его ретроспективный характер [14, 35].

В исследование, проведенное в 9 клиниках Германии в период с 2002 по 2009 г. E. Herrmann и соавт., было включено 89 пациентов. Последовательную терапию ингибиторами тирозинкиназ применяли в качестве первой, второй и третьей линий после предшествующей химио- или иммунотерапии. При прогрессировании заболевания проводили смену препарата до следующего прогрессирования. Статистически достоверных различий в показателях выживаемости без прогрессирования между группой пациентов, получавших препараты в последовательности «сунитиниб – сорафениб», и больных, получавших таргетные препараты в обратной последовательности, не выявили (15,4 и 12,1 мес. соответственно). Общая выживаемость всех пациентов составила 28,8 мес. без статистически значимых различий между группами. Как и в предшествующих исследованиях, авторы отметили клиническую эффективность последовательного назначения сунитиниба и сорафениба. Однако данное исследование не дает ответ на вопрос о преимуществах той или иной последовательности данных препаратов [36].

Результаты крупного исследования, посвященного изучению оптимальной последовательности применения двух наиболее

изученных таргетных препаратов – сорафениба и сунитиниба, опубликовали T. Buchler и соавт. В ретроспективном исследовании использовали чешскую базу данных, включавшую больных мПЖР, принимавших таргетные препараты сорафениб и сунитиниб. В анализ включили 138 пациентов, получивших сунитиниб как препарат первой линии и сорафениб в качестве препарата второй линии, и 122 пациента, получавших таргетную терапию в обратной последовательности. Выживаемость без прогрессирования составила 17,7 мес. для пациентов, получавших сунитиниб в качестве первой линии, и 18,8 мес. для пациентов, получавших сорафениб ($p = 0,47$). Общая 1-летняя выживаемость больных, получавших терапию в последовательности «сунитиниб – сорафениб», составила 85% (ДИ 95%; 77–90%) и 84% (ДИ 95%; 77–91%) для больных, получавших таргетную терапию в последовательности «сорафениб – сунитиниб» ($p = 0,99$). Спектр токсичности был стандартным для данного класса препаратов, и у значительной части пациентов (от 14 до 25% для различных линий терапии) производили смену препарата либо завершали терапию ингибиторами тирозинкиназ. В отличие от большинства опубликованных ранее работ, в данном исследовании не было отмечено улучшения показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования среди пациентов, получавших терапию в последовательности «сорафениб –

Последовательное применение схемы «сорафениб – сунитиниб» позволяет увеличить показатели общей безрецидивной выживаемости по сравнению с последовательностью «сунитиниб – сорафениб».

и составила 8,4 против 7,8 мес. ($p = 0,75$). После последовательного применения препаратов медиана выживаемости без прогрессирования оказалась достоверно более продолжительной в группе больных, первоначально принимавших сорафениб, чем в группе, получавшей сначала сунитиниб: 7,9 против 4,2 мес. соответственно ($p < 0,001$). Авторы сделали вывод об отсутствии перекрестной резистентности между препаратами и возможности их безопасного и эффективного применения. Исследователи полагают, что последовательное применение сорафениба и затем сунити-



Bayer HealthCare

Нексавар – продлевая жизнь!

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



реклама



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

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

LRUSH11.2011.0064



Таблица 3. Исследования таргетных препаратов после неэффективной терапии первой линии*

Исследование, фаза	Препараты		n
	Группа лечения 1	Группа лечения 2	
AXIS, NCT00678392, III	ИТК, Авастин, ингибиторы mTOR, цитокины	Сорафениб vs акситиниб	650
NCT00474786	Сунитиниб	Сорафениб vs темсиrolимус	480
NCT00678288	Сунитиниб	Сорафениб vs сорафениб + ИНФ	24
NCT00782275	ИТК-1, цитокины	Авастин + темсиrolимус	46
NCT00651482	ИТК-1, цитокины	Авастин + эверолимус	30

ИТК – ингибиторы тирозинкиназ; ИНФ – интерферон; n – число пациентов.

* Адаптировано по [20].

сунитиниб», по сравнению с последовательностью «сунитиниб – сорафениб» [37].

В метаанализ, проведенный F. Stenner и соавт., включили 860 пациентов из 11 исследований. 405 пациентов получали последовательную терапию препаратами сунитиниб – сорафениб и 455 – сорафениб – сунитиниб. Согласно результатам метаанализа, отмечено улучшение показателей выживаемости без прогрессирования в группе больных, получавших последовательность препаратов «сорафениб – сунитиниб», по сравнению с таковой «сунитиниб – сорафениб» – 15,3 против 12,4 мес. соответственно, $p = 0,006$. Статистически достоверных различий во времени до первого прогрессирования заболевания выявлено не было, вне зависимости от того, какой препарат был назначен в качестве терапии первой линии (медиана времени до первого прогрессирования оказалась в среднем на 0,13 мес. больше при последовательности «сорафениб – сунитиниб», $p = 0,87$). При назначении сунитиниба в качестве препарата второй линии отмечено статистически достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования (среднее увеличение составило 2,8 мес. по сравнению с сорафенибом, $p = 0,0015$). Авторы сделали вывод об отсутствии перекрестной резистентности между препаратами и о целесо-

образности их последовательного применения. По мнению исследователей, последовательное применение схемы «сорафениб – сунитиниб» позволяет увеличить показатели общей безрецидивной выживаемости по сравнению с последовательностью «сунитиниб – сорафениб». Влияние последовательной терапии с использованием препаратов сунитиниб и сорафениб в настоящее время не может быть оценено, так как необходимо завершение крупных проспективных исследований [38].

В настоящее время продолжаются исследования последовательной терапии при неэффективности или непереносимости других таргетных препаратов. Запланировано проведение ряда исследований III фазы по оценке эффективности и переносимости таргетных препаратов во второй линии лечения мПКР и исследования с последовательным назначением различных ингибиторов тирозинкиназ (табл. 2, 3) [20].

Окончательная выработка четких рекомендаций относительно последовательного применения таргетных препаратов станет возможной только после проведения крупных проспективных клинических исследований, а также после детального изучения механизмов резистентности. Поиск биологических характеристик опухоли и маркеров, варьирующих на фоне лечения, вероятно,

поможет прогнозировать ответ на проводимую терапию.

Заключение

Появление группы таргетных препаратов позволило значительно улучшить прогноз течения заболевания для больных мПКР. Развивающаяся резистентность опухолей и непереносимость препаратов на фоне длительной терапии обуславливают необходимость проведения клинических исследований с целью поиска новых препаратов и схем лечения. В настоящее время в литературе активно обсуждается появление препаратов второй и третьей линии лечения мПКР после неэффективности ингибиторов тирозинкиназных рецепторов и ингибиторов mTOR. Целесообразность последовательного применения таргетных препаратов у больных мПКР подтверждена в ряде про- и ретроспективных исследований и обусловлена отсутствием перекрестной резистентности. Результаты нескольких клинических исследований продемонстрировали эффективность использования на первом этапе лечения препарата сорафениб с последующим назначением сунитиниба. Ожидаемые результаты продолжающихся крупных клинических исследований III фазы, вероятно, позволят ответить, в какой именно последовательности оптимально использовать таргетные препараты. ☺

Литература
→ С. 54–56



Российское научное медицинское общество терапевтов

2012

20-21 сентября, Новосибирск

III Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока

12-13 октября, Екатеринбург

I Съезд терапевтов Уральского федерального округа

8-10 ноября, Москва

VII Национальный конгресс терапевтов

С 2012 г. конгресс проходит в самом современном конгрессно-выставочном центре Москвы – «Крокус Экспо» по адресу: Москва, 65–66 км МКАД, Павильон № 3, 4-й этаж, зал № 20.

Теперь в
«Крокус
Экспо»!

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 786-25-57
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

ТАБЛЕТА РОССИЙСКОГО ВРАЧА
**МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК**

Архивъ
· внутренней ·
медицины



Цетуксимаб в лечении метастатического колоректального рака

К.м.н. Н.В. ДОБРОВА

Согласно данным многочисленных исследований, применение цетуксимаба в комбинации с противоопухолевыми препаратами в первой и последующих линиях химиотерапии колоректального рака (КРР) достоверно усиливает ответ опухоли на лечение, особенно у больных с диким (немутированным) типом гена KRAS. Эффективность цетуксимаба подтверждена статистически значимым снижением риска прогрессирования заболевания. Применение цетуксимаба в составе неoadъювантной терапии метастатического КРР повышает резектабельность метастазов в печень.

Цетуксимаб – моноклональное антитело (IgG1), связывающееся с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) и ингибирующее пролиферацию раковых клеток, метастазирование и ангиогенез. Сродство цетуксимаба к EGFR приблизительно в 10 раз больше, чем у естественных лигандов, EGF, TGF-альфа. Так как EGFR-сигнальный каскад тесно связан с фактором роста сосудистого эндотелия (VEGF) и ангиогенезом через ряд ферментов (киназ) и mTOR, цетуксимаб широко блокирует продукцию VEGF и, как следствие, неoангиогенез в опухоли [1].

V. Vincenzi и соавт. [2], измерив уровень циркулирующих VEGF у 45 пациентов с колоректальным раком (КРР), получавших комбинированную терапию цетуксима-

бом и иринотеканом, показали, что медиана уровня VEGF достоверно снижается непосредственно после одного введения цетуксимаба. Такое снижение уровня VEGF сохранялось и через 3 мес. после терапии [2].

Доклинические исследования показали синергизм противоопухолевой активности цетуксимаба в сочетании с цитостатиками и радиотерапией [1].

Цетуксимаб в первой линии химиотерапии КРР

Изучение цетуксимаба в первой линии терапии КРР в комбинации с цитостатиками проводилось в ряде международных исследований.

Рандомизированные исследования применения цетуксимаба и химиотерапии (ХТ) в первой линии терапии показали увеличе-

ние эффективности лечения при добавлении цетуксимаба к ХТ у больных с диким (немутированным) типом гена KRAS (табл. 1). В исследовании OPUS в общей популяции пациентов режим «FOLFOX4 + цетуксимаб» достоверно усиливал ответ опухоли на лечение против режима FOLFOX4 (46% и 36% соответственно). Наибольшее увеличение частоты общего ответа (61%) было достигнуто в популяции больных с диким типом гена KRAS (37% – в популяции с мутацией гена в опухоли) [3, 4].

В исследовании CRYSTAL установлено, что ответ на лечение в общей группе (1198 больных) составил 38,7% против 46,9% для подгрупп FOLFIRI и «FOLFIRI + цетуксимаб» соответственно. Ретроспективный анализ исследования показал эффективность цетуксимаба при опухолях с немутированным типом гена KRAS в кодонах 12 и 13, который был выявлен у 64% всех пациентов с исследованным KRAS-статусом [5]. Эти данные подтверждают полученные ранее результаты нерандомизированных [6–9] и рандомизированных исследований применения цетуксимаба [3, 10]. Эффективность цетуксимаба при лечении больных с немутированным типом гена KRAS была подтверждена статистически значимым снижением риска прогрес-



сирования заболевания (медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) 9,9 мес. против 8,4 мес.; отношение рисков (ОР) 0,696; $p = 0,0012$), повышением общей выживаемости (ОВ) (медиана 23,5 мес. против 20,0 мес.; ОР 0,796; $p = 0,0093$) и увеличением вероятности достижения ответа на лечение (общий ответ 57,3% против 39,7%; отношение шансов (ОШ) 2,069; $p < 0,001$) по сравнению с группой, получавшей только FOLFIRI.

Частота оперативных вмешательств по поводу метастазов и частота полных резекций (R0) были выше у пациентов с диким типом гена KRAS, получавших цетуксимаб + FOLFIRI, по сравнению с больными, получавшими только FOLFIRI (7,9% против 4,6%; $p = 0,0633$ и 5,1% против 2,0%; $p = 0,0265$ соответственно). Статистически значимой оказалась связь между статусом KRAS и ВБП ($p = 0,0028$), ОВ ($p = 0,0463$) и лучшим объективным ответом ($p = 0,0005$). У больных с мутированным типом гена KRAS добавление цетуксимаба к схеме FOLFIRI не увеличивало ВБП, ОВ или частоту объективного ответа.

Совместное использование бевацизумаба и цетуксимаба в исследовании CAIRO2 даже при отсутствии мутации в гене KRAS не улучшало результаты лечения. Не рекомендовано применение двух антител одновременно.

Цетуксимаб во второй и последующих линиях химиотерапии

Цетуксимаб в ряде исследований показал эффективность при резистентности опухоли к химиотерапии, которая была подтверждена результатами рандомизированного исследования NCIC CO.17. Лечение цетуксимабом резистентных к химиотерапии больных достоверно увеличивало продолжительность жизни и выживаемость без прогрессирования болезни ($p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой, получавшей симптоматическую терапию (BSC).

Таблица 1. Эффективность применения цетуксимаба в комбинации с цитостатиками и бевацизумабом у пациентов, страдающих метастатическим КРР, по данным международных исследований

Исследование	Режим терапии	Объективный ответ, %	Медиана ВБП, мес.	Медиана ОВ, мес.
CRYSTAL	FOLFIRI (n = 350)	39,7	8,4	20,0
	FOLFIRI + цетуксимаб (n = 316)	57,3	9,9	23,5
OPUS	FOLFOX4 (n = 61)	37	7,2	–
	FOLFOX4 + цетуксимаб (n = 73)	61	7,7	–
CAIRO2	XELOX + бевацизумаб (n = 152)	–	10,7	23
	XELOX + бевацизумаб + цетуксимаб (n = 153)	–	10,5	22,2

ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; n – число пациентов.

В исследовании BOND (329 больных) было показано, что эффективность цетуксимаба выше в комбинации с иринотеканом (22,9% против 10,8%), чем в монотерапии после развития резистентности к иринотекану [11].

В многоцентровом неконтролируемом исследовании MABEL 1147 пациентов получали иринотекан и цетуксимаб после прогрессирования болезни на фоне иринотекана [12]. Пациенты получали различные схемы лечения иринотеканом, 68–72% всех пациентов прежде получали лечение оксалиплатинсодержащими режимами. Около половины больных (43–64%) получали три или более линии химиотерапии. Отсутствии прогрессирования болезни в течение 12 недель отмечалось у 61% больных, 1-летняя выживаемость составила 38%, медиана выживаемости – 9,2 мес.

В рандомизированном исследовании EPIC 1298 больных после лечения оксалиплатинсодержащим режимом получали цетуксимаб + иринотекан или иринотекан 350 мг/м² 1 раз в 3 недели. Добавление цетуксимаба к иринотекану достоверно увеличило ВБП (4,0 мес. против 2,6 мес.) и объективный ответ (16,4% против 4,2% соответственно) [13]. Медианы выживаемости достоверно не различались, так как пациенты из контрольной группы в дальнейшем получали цетуксимаб.

Исследование EVEREST [14] показало увеличение эффективности при увеличении дозы цетуксимаба, доказало наличие корреляции между кожной токсичностью и эффективностью препарата. Тем не менее при увеличении дозы токсичность не усиливалась, но увеличивалась эффективность лечения. Увеличение эффективности лечения при увеличении дозы цетуксимаба без усиления токсичности дает возможность преодолеть резистентность к препарату у части пациентов.

Цетуксимаб в неоадьювантной терапии метастатического КРР

У 80% больных метастатическим КРР (мКРР) диагностируют нерезектабельные метастазы в печень. В настоящее время наилучшие результаты в лечении метастатического КРР достигнуты при использовании химиотерапии и хирургических методов.

По данным двух клиник США (Клиника Майо и Онкологический центр им. М.Д. Андерсона, 1990–2006 гг.), медиана ОВ пациентов с мКРР в 1990–1997 гг. была 14,2 мес. и увеличилась до 18 мес., 18,6 мес. и 29,3 мес. в периоды 1998–2000, 2001–2003 и 2004–2006 гг. соответственно. Увеличение ОВ с 1998 по 2004 г. произошло за счет увеличения числа резекций печени, которые составили 20% от числа пациентов с метастазами.



Таблица 2. Режимы терапии и их эффективность при лечении пациентов с метастазами КРР в печень

Эффект терапии	Режим терапии (исследование)						
	FOLFIRI + цетуксимаб (E. van Cutsem, 2009)*	FOLFOX4 + цетуксимаб (C. Bokemeyer, 2009)**	FOLFIRI или FOLFOX + цетуксимаб (G. Folprecht, 2010)***	FOLFOXIRI (A. Falcone, 2007)***	FOLFOXIRI (R. de la Camara, 2004)***	FOLFOXIRI (M. Ychou, 2008)#	Chrono-IFLO + цетуксимаб (C. Garufi)##
Частота резекций, %	46,9	46	85,66	66	64	70	79,1
Частота полных резекций, %	4,8	4,7	34	36	43	26	60

Число пациентов: * n = 132; ** n = 169; *** n = 39; # n = 34; ## n = 43.

Таблица 3. Радикальное лечение КРР, выполненное пациентам в исследованиях OPUS и CRYSTAL

Исследование	Режим терапии	R0 резекции, %	p
OPUS	FOLFOX6 + цетуксимаб	4,7	Незначимо
	FOLFOX6	2,4	
CRYSTAL	FOLFIRI6 + цетуксимаб	4,3	0,003
	FOLFIRI6	1,5	

Увеличение ОВ в период с 2004 по 2006 г. связано с приходом в практику современных химиопрепаратов. Пятилетняя выживаемость зарегистрирована у 55,2% пациентов с резекцией метастазов в печень и у 19,5% пациентов без резекции. ОВ составила 65,3 мес. и 26,7 мес. соответственно [15].

R. Adam и соавт. (2007 г.) сообщили о результатах комбинированного лечения больных с метастазами в печень колоректального рака. После проведения химиотерапии резекция метастазов была выполнена у 12,5% больных, 5-летняя выживаемость отмечена у 33% прооперированных пациентов [16].

Применение современных режимов FOLFOX, FOLFIRI позволило прооперировать 9–40% ранее нерезектабельных метастазов печени [17–19]. В других работах сообщается о проведении R0 резекций при использовании различных схем в 5–60% случаев (табл. 2).

В связи с развитием хирургических техник, появлением новых лекарственных препаратов и, как следствие, возможностью излечения больных с метастазами в

печень стали исследоваться режимы с использованием 5-ФУ/ЛВ, иринотекана и оксалиплатина (триплеты), применяться хрономодулированные режимы. Однако токсичность триплетов достаточно высока. Добавление к дуплетам таргетных препаратов, в частности цетуксимаба, позволило значительно повысить эффективность лекарственной терапии у больных с немутированным типом гена KRAS, сохраняя удовлетворительное качество их жизни.

Специальный отбор пациентов осуществлялся во всех исследованиях, кроме первого, второго и четвертого.

В двух рандомизированных исследованиях первой линии терапии OPUS и CRISTAL в группе с цетуксимабом процент радикальных резекций оказался выше по сравнению с контрольной группой [20]. Число радикальных резекций печени в обоих исследованиях оказалось в 2 раза выше в группах, получавших цетуксимаб (табл. 3).

Среди пациентов с немутированным типом гена KRAS частота полных резекций (R0) была выше у пациентов, получавших цетук-

симаб + FOLFIRI, по сравнению с больными, получавшими только FOLFIRI (5,1% против 2,0%; p = 0,0265 соответственно).

В других исследованиях данные о влиянии цетуксимаба в сочетании с химиотерапией на увеличение частоты резекций метастазов подтвердились.

В исследовании ROCHER было включено 43 пациента с нерезектабельными метастазами в печень. У 9 пациентов размеры метастазов превышали 5 см, у 29 больных имели место множественные метастазы (> 4); у 1 пациента метастазы были расположены в воротах печени, у 4 – метастазы в печени и легких. Пациенты получали цетуксимаб 400 мг/м² в 1-й день, далее 250 мг/м² еженедельно. Первые 17 пациентов получали иринотекан 130 мг/м² во 2-й день, оксалиплатин 20 мг/м², 5-ФУ 600 мг/м² и лейковорин 150 мг/м² в 3–6-й дни 14-дневного цикла. В последующем доза иринотекана была снижена до 110 мг/м², оксалиплатина – до 15 мг/м², 5-ФУ – до 550 мг/м². Первая оценка проводилась после 4 курсов. При частичной регрессии или стабилизации проводили еще 4 курса, далее планировали резекцию метастазов или лечение до прогрессирования [21].

Частичная регрессия (ЧР) была достигнута у 34 из 43 (79%) пациентов, стабилизация болезни – у 5 больных. 26 больных радикально прооперированы (R0 резекции), у 2 пациентов была R1 резекция, и у 6 больных после эксплоративной



лапароскопии метастазы признаются нерезектабельными. Зафиксировано два полных патологических эффекта. У 30 из 37 больных определялся немутированный тип гена KRAS. Планировалось не менее 8 предоперационных курсов. Тем не менее медиана числа курсов до операции оказалась меньше – 6 (3–15), что было связано с быстрым уменьшением размеров опухоли. Медиана курсов после операции составила 5 (1–6). 20 больных завершили 14 курсов лечения, как планировалось в исследовании. Редукция доз не оказала влияния на эффект и резектабельность метастазов. Медиана ВВП для всех пациентов составила 14 мес., для прооперированных больных – 15 мес., у больных без операции – 9 мес. При медиане наблюдения 22 мес. у 7 из 43 пациентов признаков рецидива болезни не наблюдалось, у 17 – наблюдались проявления болезни. Предполагаемая ОВ для всех пациентов составила 37 мес., 2-летняя выживаемость составила 68,2% [21].

В рандомизированном исследовании II фазы CELIM оценивали резектабельность метастазов после неoadъювантной терапии с включением цетуксимаба [22]. В исследование были включены 144 больных, получавших лечение в 17 медицинских центрах Германии и Австрии. 141 больной с технически нерезектабельными метастазами или с пятью и более метастазами в печень были рандомизированы в две группы. Все пациенты получали цетуксимаб и один из режимов ХТ: FOLFOX6 (группа А) или FOLFIRI (группа В). Результаты лечения оценивали каждые 8 недель. Повторную оценку резектабельности метастазов проводили через 16 недель и далее каждые 2 мес. до конца лечения. Если метастазы становились операбельными, больным предлагали операцию через 4–6 недель после окончания химиотерапии. Объективный ответ был зафиксирован у 36 из 53 (68%) больных в группе А и у 30 из 53 (57%) в группе В (табл. 3).

Таблица 4. Результаты лечения пациентов, страдающих КРР с метастазами в печень, по данным исследования CELIM

Режим терапии	Объективный ответ, %	Радикальная резекция, %	Радиочастотная абляция, %
FOLFOX6 + цетуксимаб (n = 53)	68	38	9
FOLFIRI + цетуксимаб (n = 53)	57	30	6

Медиана курсов химиотерапии перед операцией была равна 8. Анализ томограмм с участием экспертов показал, что перед началом химиотерапии операбельными были признаны 22 пациента из 68 (32%), после химиотерапии резектабельным был признан 41 случай (60%). Таким образом, резектабельность метастазов после проведения химиотерапии увеличилась на 28%. Всего резекции R0 и R1 и радиочастотные абляции были проведены у 49 из 106 человек (46%).

Анализ типа гена KRAS провели в 99 опухолях, немутированный тип гена KRAS был обнаружен в 70 (71%) опухолях, и в 68 опухолях немутированным был и тип гена BRAF (68%). Было показано, что ответ опухоли на лечение у больных с немутированным геном KRAS отмечался чаще (70%), чем с мутированным геном (41%). Еще выше был показатель ответа на лечение в группе больных с немутированными типами генов KRAS и BRAF – 72%.

В другом исследовании 27 пациентов с метастазами КРР в печень, резистентные к первой линии химиотерапии, были пролечены цетуксимабом в комбинации с химиотерапией. У 9 пациентов перед лечением цетуксимабом была проведена одна линия химиотерапии, у 10 больных – две линии и у 7 больных – три линии. 20 больным были назначены иринотекан и цетуксимаб, 4 пациентам – оксалиплатин и цетуксимаб, 1 больному – оба цитостатика и цетуксимаб. Радикальное хирургическое лечение после 4–12 курсов (медиана равна 6) было выполнено 25 больным. Через 16 мес. наблюдения были живы 23 пациента, из них 10 человек –

без проявлений болезни. Медианы ОВ и ВВП составили 20 мес. и 13 мес. соответственно [23].

В исследовании G. Masi и соавт. ответ на лечение бевацизумабом и FOLFOXIRI составил 80%, резекция R0 – 40% [24]. Применение бевацизумаба в ряде исследований показало повышение риска перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [25]. Бевацизумаб улучшал выживаемость и ВВП в комбинации с FOLFOX во второй линии химиотерапии. На фоне терапии бевацизумабом отмечаются специфические побочные эффекты, такие

У 80% больных метастатическим КРР диагностируют нерезектабельные метастазы в печень. В настоящее время наилучшие результаты в лечении достигнуты при использовании химиотерапии и хирургических методов.

как гипертензия, протеинурия, артериальные тромбозы, кровотечение, перфорация органов ЖКТ и проблемы с заживлением ран [26]. Пациенты старше 65 лет с артериальными тромбозами в анамнезе имеют повышенный риск артериального тромбоза при лечении бевацизумабом.

Безопасность применения цетуксимаба

Наиболее частыми побочными эффектами в рандомизированном исследовании OPUS при лечении цетуксимабом были поражения кожи, подкожной клетчатки (90%) и нарушения со стороны желу-



дочно-кишечного тракта (78%) в группе «цетуксимаб + FOLFOX4». В группе пациентов, получавших только FOLFOX4, осложнения со стороны ЖКТ составили 73%, миелотоксичность – 71%. Наиболее частыми побочными явлениями были нейтропения 3–4-й степени (30% против 34%), сыпь (11% против 0,6%), диарея (8% против 7%) в группах с цетуксимабом и без него соответственно. Наиболее частыми причинами прекращения использования цетуксимаба стали

Рандомизированные исследования применения цетуксимаба и химиотерапии (ХТ) в первой линии терапии показали увеличение эффективности лечения при добавлении цетуксимаба к ХТ у больных с диким (немутированным) типом гена KRAS.

реакции гиперчувствительности (4%) и сыпь (4%). Не было отмечено смертельных исходов, связанных с цетуксимабом [3]. Частота нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести в исследовании CRYSTAL [5] составила 79,3% в группе «цетуксимаб/FOLFIRI» и 61% в группе FOLFIRI ($p < 0,001$). Частота таких явлений, за вычетом кожных реакций, в группе «цетуксимаб/FOLFIRI» составила 74%. В этой группе частота кожных реакций любого типа и частота угреподобной сыпи была значительно выше, чем в группе FOLFIRI (19,7% против 0,2%; $p < 0,001$ и 16,2% против 0,0%; $p < 0,001$ соответственно). Кожных реакций 4-й степени тяжести не наблюдалось. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе «цетуксимаб/FOLFIRI» повышалась с увеличением тяжести сыпи. В этой группе также была выше частота диареи 3–4-й степени (15,7% против 10,5% в группе только FOLFIRI; $p = 0,008$) и реакций на инфузию (2,5% против 0%; $p < 0,001$), однако эти побочные эффекты поддавались коррекции. Частота связанных с

лечением тяжелых нежелательных явлений составила 26% в группе «цетуксимаб/FOLFIRI» и 19,3% в группе FOLFIRI. Связанных с цетуксимабом смертельных исходов отмечено не было.

Предикторы эффективности цетуксимаба

В метаанализ, обобщивший данные о влиянии мутаций генов KRAS и BRAF на эффективность терапии цетуксимабом, были включены данные 22 клинических исследований (2188 пациентов). Восемнадцать исследований были ретроспективными, а 4 – проспективными. В трех исследованиях изучалась эффективность цетуксимаба в первой линии химиотерапии, в девятнадцати – во второй и последующих линиях [27].

Среди больных мКРП с мутированным типом гена KRAS частота объективного ответа (ЧОО) составила 14% (119/829), в то время как ЧОО у больных с диким (немутированным) типом гена KRAS была 39% (529/1359) [27].

О влиянии мутаций KRAS на ВБП сообщалось в 17 исследованиях, объединивших 1981 пациента. Медиана ВБП при мутированном и диком типах гена KRAS составила 3,0 мес. и 5,8 мес. соответственно. Мутации KRAS оказывали негативный эффект на ВБП (ОР = 1,94; 95% ДИ 1,62–2,33; $p < 0,01$).

Данные по ОВ были доступны в 13 исследованиях с общей когортой 1618 пациентов. Медиана ОВ при мутированном и немутированном типах гена KRAS составила 6,9 мес. и 13,5 мес. соответственно. Согласно данным метаанализа, мутации KRAS оказывали негативный эффект на ОВ (ОР = 2,17; 95% ДИ 1,72–2,74; $p < 0,01$).

В обсуждении полученных результатов авторы поясняют, что анализ в различных по дизайну исследованиях (ретроспективное, проспективное) и подгруппах больных (первая, вторая и последующие линии терапии, монотерапия или комбинированный режим с цетуксимабом) принципиально не изменили результаты,

что означает достоверность данных и выводов.

Данные метаанализа подтверждают данные двух рандомизированных исследований, в которых проводился анализ биомаркеров и изучение их влияния на эффективность лечения цетуксимабом. В исследовании CRYSTAL мутации гена KRAS в кодонах 12 и 13 были выявлены у 397 из 1063 пациентов. У больных без мутаций в опухоли гена KRAS, получавших цетуксимаб + FOLFIRI, снижался риск прогрессирования (медиана ВБП составила 9,9 мес. против 8,4 мес.; ОР 0,696; $p = 0,0012$), увеличивалась ОВ (медиана ОВ составила 23,5 мес. против 20,0 мес.; $p = 0,0093$) и вероятность достижения ответа на лечение (ЧОО 57,3% против 39,7%; ОШ 2,069; $p < 0,001$) по сравнению с больными, получавшими только FOLFIRI.

У больных с мутированным типом гена KRAS не было обнаружено каких-либо преимуществ при добавлении цетуксимаба к схеме FOLFIRI в отношении ВБП, ОВ или частоты объективного ответа. ОВ в обеих группах лечения у больных с мутированным типом гена KRAS была ниже, чем у больных с немутированным типом.

В рандомизированном исследовании II фазы OPUS подтверждено прогностическое значение мутационного статуса гена KRAS у больных мКРП, получавших в качестве терапии первой линии цетуксимаб + FOLFOX4. В этой работе проведен анализ 315 образцов опухоли, в 179 (57%) из них выявлен немутированный тип гена KRAS. У 4% пациентов в опухоли выявлены мутации гена BRAF. Наличие немутированного типа гена KRAS в опухоли увеличивало выживаемость без прогрессирования ($p = 0,0064$), общую выживаемость и частоту объективного ответа при лечении режимом «цетуксимаб + FOLFOX4».

Прогностическое и клиническое значение мутаций гена BRAF
Ген BRAF, кодирующий нижележащий эффектор KRAS в пути активации митогензависимых про-



теинкиназ [23], также подвержен мутациям у ряда больных мКРП [28–30].

Клиническое значение мутаций гена BRAF изучалось в расширенной популяции больных с немутированным типом гена KRAS. В исследовании CRYSTAL мутации BRAF V600E были выявлены в 60 (6%) образцах опухолей, протестированных на наличие мутаций BRAF и KRAS. Только в одном случае мутации BRAF и KRAS присутствовали одновременно. У 625 больных с немутированным геном KRAS и мутацией гена BRAF оценивали эффективность применения цетуксимаба и схемы FOLFIRI. У пациентов без мутаций в обоих генах отмечалось статистически значимое снижение риска прогрессирования (ОР 0,637; $p = 0,0013$) и статистически значимое повышение вероятности достижения ответа (ОШ 2,175; $p < 0,001$) по сравнению с группой больных, получавших только FOLFIRI.

При лечении цетуксимабом больных с немутированным типом гена KRAS и мутированным BRAF повышение ВВП (медиана ВВП составила 8,0 мес. против 5,6 мес.; $p = 0,87$) и ОВ (медиана ОВ составила 14,1 мес. против 10,3 мес.; $p = 0,74$) не было достоверным. Признаков влияния мутации BRAF на эффективность лечения не наблюдалось. Исследование не позволило признать мутацию гена BRAF предиктором эффективности применения цетуксимаба и FOLFIRI. Тем не менее наличие мутации BRAF указывало на плохой прогноз в обеих группах лечения [23, 31]. В рандомизированных исследованиях FOCUS и CAIRO2 проведенный анализ биомаркеров также выделил мутации гена BRAF как неблагоприятный прогностический фактор для ОВ больных мКРП [23, 28].

В исследовании OPUS небольшое количество опухолей, несущих мутацию гена BRAF (4%), не позволило сделать выводы о прогностическом значении мутации.

В работе F. Di Nicolantonio были проанализированы образцы опухолей 113 больных. Мутации гена KRAS сопровождалась резистентностью к панитумумабу и цетуксимабу. При наличии мутации гена BRAF все пациенты были резистентны к лечению моноклональными антителами (МКА), имели худший прогноз [32].

В ряде работ обсуждается прогностическое значение высокого уровня экспрессии лигандов, активирующих EGFR, амфигулина и эпирегулина [33–35], а также мутационный статус гена PIK3CA [36, 37].

Кожная токсичность

Во многих исследованиях была установлена связь между выраженностью кожной реакции и эффективностью лечения (частотой объективного ответа, общей выживаемостью). У пациентов с выраженной кожной сыпью (3-й степени) показатели выживаемости и ответа опухоли на лечение выше по сравнению с пациентами с менее выраженной степенью сыпи или ее отсутствием. У пациентов с немутированным KRAS в группе «цетуксимаб + FOLFIRI», у которых развилась ранняя угреподобная сыпь ($n = 207$), медиана ОВ была более длительной (26,4 мес. против 19,1 мес.) по сравнению с больными, у которых ранней угреподобной сыпи не отмечалось ($n = 101$) [5].

Быстрое снижение уровня магния как предиктор ответа на лечение цетуксимабом

Статус гена KRAS является необходимым, но недостаточным предиктором эффективности лечения. Ряд авторов указывают статус гена BRAF, с наличием мутации в котором связывают не только плохой прогноз болезни, но и резистентность опухоли к моноклональным антителам. В связи с тем что ни один из известных биомаркеров не является полностью надежным, поиск маркеров резистентности продолжается. В настоящее время опубликованы работы, в которых

уровень магния в плазме крови рассматривается как предиктивный маркер эффективности лечения цетуксимабом.

В исследовании B. Vincenzi и соавт. изучены скорость снижения уровня магния и влияние уровня магния на ЧОО, ВВП и ОВ. У 143 пациентов, получавших лечение в третьей линии химиотерапии иринотеканом и цетуксимабом, резистентных к оксалиплатину и иринотекану, измеряли уровень магния в плазме крови в 1, 7, 14, 21 и 28-й дни после инфузии препаратов. Медиана уровня магния в плазме крови после начала лечения статистически достоверно снижалась. Пациенты с быстрым снижением уровня магния до величины более 50% от начального уровня имели более высокую частоту ответа опухоли на лечение (55,8% против 16,7%; $p < 0,0001$), выше ВВП (6,3 мес.

Лечение цетуксимабом резистентных к химиотерапии больных достоверно увеличивало продолжительность жизни и выживаемость без прогрессирования болезни ($p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой, получавшей симптоматическую терапию.

против 3,6 мес.; $p < 0,0001$) и ОВ (11,0 мес. против 8,1 мес.; $p = 0,002$). Возможно, раннее снижение уровня магния служит предиктором эффективности уже проводимого лечения МКА [38]. В продолжающихся исследованиях по применению антител к EGFR запланировано дальнейшее изучение биомаркеров в образцах опухоли и определение их прогностической значимости. Возможно, знания о новых прогностических и предсказывающих молекулярных маркерах позволят выделить группу больных, получающих наибольшую пользу от лечения цетуксимабом. 🌱

Литература
→ С. 56–58



Опыт применения Резорбы (золедроновой кислоты) при лечении костных метастазов рака легкого

К.м.н. И.Э. КУЛИЕВА, Т.Д. КАРПЕНКО, д.м.н., проф. В.А. ГОРБУНОВА

Повышение качества жизни больного является одной из основных задач терапии поздних стадий онкологического заболевания с метастатическим поражением костной ткани. В работе приведен собственный опыт сотрудников отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина по лечению больных раком легкого с метастазами в кости отечественным препаратом Резорба.

Введение

Злокачественные опухоли нередко сопровождаются поражением костей. В основе патогенеза костной резорбции при опухолях лежит нарушение нормального костеобразования. Опухолевые клетки продуцируют вещества, стимулирующие как остеокласты, так и остеобласты, основным из которых является PTHrP (белок, ассоциированный с паратиреоидным гормоном). Этот белок способен прямо или косвенно стимулировать остеокласты к деградации кости и высвобождению факторов роста (включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), трансформирующий фактор роста (TGF- β) и другие), стимулирующих рост опухолевых клеток, одновременно поддерживающих цикл резорбции кости и ее аномальный рост [1–3]. Чаще всего в кости метастазирует рак молочной [4] и предстательной [5] железы, что может отражать как высокую частоту этой патологии,

так и длительность течения этих заболеваний [6]. Вероятно, существуют и другие причины предрасположенности опухолей определенной локализации к метастазированию в кости [7]. Из других опухолей часто метастазируют в кости рак почки [8], щитовидной железы, легкого и множественная миелома. Частота метастатического поражения костей скелета при раке молочной и предстательной железы составляет до 75%, щитовидной железы – 60%, легких – 30–40%, почки – 20–25% и менее чем 10% – при раке яичников и опухолях желудочно-кишечного тракта.

Немелкоклеточный рак составляет большую часть всех опухолей легкого (75–80%), причем на момент установления диагноза у большинства больных уже наблюдается распространенный процесс. Отдаленные метастазы отмечаются у 11–36% пациентов, наиболее часто диагностируются костные метастазы, выраженные преимущественно

остеолитическими очагами [9–11]. У 2,3% больных раком легкого метастазы в кости являются первичным проявлением заболевания. При мелкоклеточном раке легкого в 10% случаев кости являются единственным местом метастазирования. Около 60% больных раком легкого на момент установления диагноза имеют IIIb–IV стадии заболевания. Долгое время считалось, что лечение больных с такими стадиями рака легкого носит сугубо паллиативный или симптоматический характер. Однако развитие химиотерапии в последнее десятилетие привело к удвоению средней продолжительности жизни больных с IV стадией немелкоклеточного рака легкого (с 4 до 8–12 мес.), а также к повышению почти в три раза показателя 1-летней выживаемости – с 11–14% до 32–37%.

Появлению метастазов в кости при солидных опухолях сопутствует нарушение минерального обмена и структуры костной ткани. Костные метастазы, в свою очередь, клинически могут проявляться болью, гиперкальциемией, патологическими переломами и сдавлением спинного мозга – так называемые события, связанные со скелетом (skeletal related events, SRE), – что приводит к ухудшению качества жизни и инвалидизации больных. Зачастую развитие SRE препят-



ствует продолжению специфического противоопухолевого лечения и впоследствии негативно влияет на продолжительность жизни больных. Костные осложнения в ряде случаев требуют дополнительного хирургического вмешательства и проведения лучевой терапии. Частота таких осложнений варьирует в зависимости от характера опухоли (табл. 1) и интенсивности проводимого лечения [12].

Боль, возникающая при метастазах в кости, часто плохо локализуется и может зависеть от множества факторов, таких как разрастание опухолевых масс, нестабильность скелета, образование микропереломов, развитие патологических переломов, химическая стимуляция болевых рецепторов цитокинами, высвобождающимися из опухолевых клеток. Боль и другие осложнения, вызванные костными метастазами, могут значительно ограничивать функции различных органов, при этом пациенты зачастую нуждаются в госпитализации и хирургических вмешательствах различного объема для их коррекции. Переломы позвонков приводят к изменению осанки, уменьшению роста, функциональным нарушениям и значительному ограничению подвижности. Кроме того, результаты исследований, проведенных с участием больных раком предстательной железы, и данные страховых компаний показывают, что развитие осложнений, связанных с метастатическим поражением костей, существенно повышает стоимость лечения. Так, общая стоимость лечения больного со скелетными осложнениями превосходит стоимость лечения больного с метастазами в кости без осложнений более чем на 48 000 долларов США в ценах 1990 г. На долю гиперкальциемии, вызванной злокачественными опухолями, приходится около 45% всех случаев гиперкальциемии, которая представляет собой угрожающее жизни метаболическое осложнение рака и встречается у 10–20% онкологических больных. Чаще всего гиперкальциемия возникает у пациентов с миелом-

Таблица 1. Частота появления скелетных осложнений при метастазах в кости различных злокачественных опухолей*

Скелетные осложнения (SRE)	Частота осложнений, %		
	Рак молочной железы	Рак предстательной железы	Рак легкого
Пациенты с 1 и более SRE	64	49	46
Патологические переломы	52	25	22
Гиперкальциемия	13	1	9
Компрессия спинного мозга	3	8	4

* Адаптировано по [12].

ной болезнью (21–33%), раком легкого (7–16%), пищевода (6–28%) и молочной железы (5–23%). Гиперкальциемия встречается как у больных с метастазами в кости, так и без метастазов. В клинической практике под гиперкальциемией понимают концентрацию кальция в крови более 2,6 ммоль/л и выделяют три ее степени: легкая – уровень кальция 2,6–3,0 ммоль/л, средняя – 3,0–3,38 ммоль/л и тяжелая – выше 3,38 ммоль/л. Проявления гиперкальциемии зависят от уровня кальция в крови и общего состояния пациента: сухость во рту, жажда, полиурия, запор, тошнота, рвота; в тяжелых случаях могут наблюдаться почечная недостаточность и потеря сознания. Наличие костных метастазов может быть подтверждено при помощи различных диагностических методов. Одним из наиболее простых является проведение рентгенологического исследования, которое применяют для выявления значительных костных деструкций. Наиболее часто для диагностики изменений в костной ткани используют радиоизотопное сканирование скелета. Однако для выявления ранних стадий бессимптомных метастазов подобный метод является недостаточно точным. Так, ложно-положительное исследование может указывать на дегенеративные и травматические повреждения костной системы. Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) не используются как скрининговые методы для выявления костных метастазов, но эти технологии могут применяться для дальнейшего более детально исследования аномальных зон,

выявленных сканированием или прямой рентгенографией. Сканирование методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в настоящее время рекомендуется проводить тем больным раком легкого, кто потенциально подходит для хирургического лечения. При сравнении методов ПЭТ и обычного сканирования точность выявления метастазов в кости составляла 96% и 66% соответственно [13, 14]. В настоящее время для лечения костных метастазов используют весь арсенал методов:

- системную специфическую противоопухолевую терапию;
- локальное воздействие (хирургия, лучевая терапия);
- поддерживающую терапию (бисфосфонаты для подавления костной резорбции);
- анальгетики.

Установление основных этапов патогенеза костных метастазов послужило основанием для создания препаратов, обладающих способностью оказывать влияние не столько на метаболизм самой опухоли, сколько на костный обмен, нарушенный опухолевым процессом [15]. Подобными свойствами обладают бисфосфонаты, ставшие первыми специфическими средствами для лечения метастазов в кости, представляя собой стабильные аналоги природных неорганических фосфатов. Механизм их действия сложен и до конца не ясен. С одной стороны, бисфосфонаты проникают в костную ткань, концентрируются вокруг остеокластов, создавая высокую концентрацию в лакунах резорбции, захватываются остеокластами, в которых нарушают формирование цитоскелета, необходимого для прикрепления остеокласта

Онкология



Таблица 2. Характеристика и локализация метастазов в кости у пациентов на момент начала лечения Резорбой

Характеристика и локализация метастазов	Количество больных (n = 43)	
	абс.	%
Тип:		
• смешанные	5	11,6
• бластические	7	16,3
• литические	16	37,2
• не установлен	15	34,9
Позвоночник:		
• шейный отдел	3	7
• грудной отдел	27*	62,8
• поясничный отдел	19*	44,2
• крестцовый отдел	6	14
Кости таза	19	44,2
Ребра	21	48,8
Бедренные кости	13	30,2
Плечевые кости	7	16,3
Лопатки	8	18,6
Грудина	8	18,6
Кости черепа	8	18,6
Ключицы	4	9,3

* Сочетанное поражение костей.

n – общее количество пациентов.

к костной ткани, а также снижают секрецию лизосомальных ферментов [16–21].

Другой эффект бисфосфонатов заключается в стимулировании апоптоза остеокластов, что подтверждается появлением особых изменений в клетке и структуре ядра [22]. Одновременно отмечается потеря клетками-предшественниками остеокластов способности к дифференцировке и созреванию, что приводит к уменьшению числа остеокластов. Кроме того, бисфосфонаты действуют на остеобласты и макрофаги в зоне костной резорбции, ингибируя синтез остеокластстимулирующих факторов [23]. Как показали последние исследования, бисфосфонаты не только снижают потерю костной ткани, но и уменьшают объем опухолевых масс [24–26]. Вероятно, это происходит за счет блокирования функции остеокластов, что ведет к разрыву порочного круга и прекращению подпитки опухолевых клеток факторами роста и цитокинами, вырабатываемыми костной тканью. Однако это может также быть результатом

прямого действия бисфосфонатов (или, возможно, токсических продуктов метаболизма остеокластов) на опухолевые клетки [27]. Поднимался в литературе и вопрос о возможном влиянии бисфосфонатов на висцеральные метастазы, но подтверждения этого влияния получено не было [28].

Все бисфосфонаты являются производными пирофосфата, основой которого является группа фосфор-кислород-фосфор (P–O–P), однако в отличие от него характеризуются наличием структуры P–C–P, обеспечивающей активность бисфосфонатов и связывание с костным матриксом, а также боковой цепи, определяющей их антирезорбционную активность, побочные эффекты и механизм действия [29]. Бисфосфонаты, как и пирофосфат, связываются с кристаллами гидроксипатита кости и предотвращают их рост и растворение.

Обычно бисфосфонаты хорошо переносятся большинством пациентов. Самые частые побочные эффекты – гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгии, миалгии и обострение болей в костях), повышенная утомляемость, желудочно-кишечная реакция (более выраженная у препаратов третьего поколения – вплоть до эрозивных эзофагитов и гастритов), могут отмечаться слабость, одышка и отеки. Эти симптомы обычно слабо выражены, быстро купируются и требуют минимальной медикаментозной коррекции. При применении внутривенных бисфосфонатов возможно нарушение функции почек, особенно у пациентов с ранее существующей почечной патологией, что требует постоянного мониторинга уровня креатинина. При применении золедроновой кислоты (золедроната) единственным серьезным осложнением является остеонекроз челюсти, хотя, по мнению большинства исследователей, причины возникновения этого типа осложнений достаточно многочисленны, включая применение кортикостероидов и цитостатиков, сопутствующую патологию и распространенность опухолевого процесса.

Золедроновая кислота (золедронат) – представитель третьего поколения сильнодействующих бисфосфонатов – содержит два атома азота в гетероциклическом кольце и обладает наивысшей антирезорбтивной активностью. Аминобисфосфонаты обладают способностью как подавлять активность остеокластов и снижать резорбцию костной ткани при метастазах опухоли, так и влиять на клеточное микроокружение в кости и препятствовать адгезии опухолевых клеток благодаря угнетению ряда ферментов. Стоит отметить, что именно для золедроната в исследованиях *in vitro* в отношении клеток рака легкого, так же как и клеток рака молочной и предстательной железы, показана прямая противоопухолевая активность за счет снижения клеточной пролиферации, индукции апоптоза, подавления адгезии и инвазии в костный матрикс. Эти данные подтверждены рядом клинических исследований, в которых показаны возможности золедроновой кислоты потенцировать эффект цитостатиков [30–37]. Целью настоящего исследования была оценка эффективности использования препарата золедроновой кислоты (Резорба, ЗАО «Фарм-Синтез») для уменьшения интенсивности болевого синдрома и предупреждения и/или снижения частоты развития осложнений у больных с костными метастазами рака легкого.

Характеристика больных и методы исследования

В период с января 2008 г. по январь 2012 г. в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН было проведено исследование, в которое были включены 43 пациента, из них 32 мужчины (74,4%) и 11 женщин (25,6%), в возрасте от 31 до 77 лет (средний возраст 54 года), получивших 206 введений Резорбы. У всех больных на момент включения в исследование была IV стадия заболевания. По морфологическому типу у 33 (76,7%) пациентов диагностирован немелкоклеточный рак легкого (22 – аденокарцинома, 11 – плоскоклеточный рак), у 10



(23,3%) пациентов – мелкоклеточный рак легкого. Необходимо отметить, что 6 больных имели длительный анамнез заболевания (свыше 12 месяцев), а у 3 пациентов кости были единственным местом метастазирования рака.

У всех больных наличие метастазов в кости было подтверждено радиоизотопным, рентгенологическим методами исследования, КТ и/или МРТ, в некоторых случаях проводилась ПЭТ. В таблице 2 представлены характеристика и частота поражения определенных отделов скелета больных. В процессе лечения препаратом Резорба состояние всех пациентов контролировалось по рентгенологическим параметрам.

20 больных на момент включения предъявляли жалобы на боли от незначительной до сильной (I–IV степени по шкале CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)) и использовали для обезболивания анальгетики, НПВП и даже препараты наркотического ряда. Для оценки изменения интенсивности болей в процессе лечения бисфосфонатом Резорба пациенты 1 раз в 3 дня заполняли подобранные для данного исследования шкалы оценки выраженности боли: визуально-аналоговую шкалу, шкалу вербальных оценок и мимическую шкалу оценки боли (рис. 1). Для объективной оценки степени выраженности болевого синдрома пациенты или их родственники заполняли график приема обезболивающих препаратов в период лечения.

Общее состояние для всей группы пациентов перед началом лечения Резорбой по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) было ≥ 2 , что характеризует неполноценное качество жизни. У всех больных перед каждым введением препарата производили забор крови на биохимический анализ с обязательным исследованием уровня креатинина, щелочной фосфатазы (ЩФ) и кальция.

Одиночные метастазы в кости отмечались у 8 пациентов. Множественные метастазы: 2 – у двух пациентов, 3 – у двух пациентов, более 3 – у 31 пациента. На момент включения в

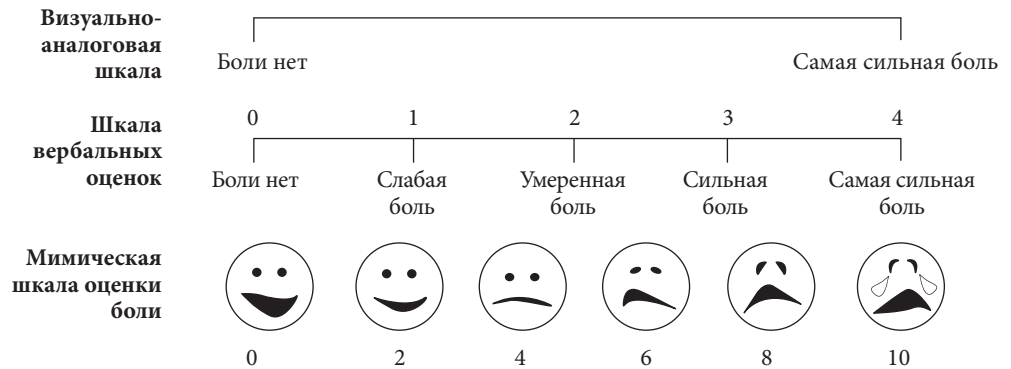


Рис. 1. Шкалы оценки выраженности боли*

* Адаптировано по [38, 39].

исследование 6 (14%) больных получили курс паллиативной лучевой терапии (ЛТ) с целью обезболивания, однако специфического противоопухолевого лечения они не получали; у 16 больных наличие метастазов в кости было диагностировано одновременно с основным онкологическим диагнозом, поэтому они также не получали никакого лечения; в анамнезе у 21 пациента уже были многократные циклы цитостатической терапии с использованием различных химиопрепаратов – эпопозида, цисплатина, карбоплатина, Адриамицина, Аранозы, гемцитабина, паклитаксела, иринокана, винкристина, Алимты, бевацизумаба и др. Однако несмотря на проводимую химиотерапию, у больных последней группы при оценке эффекта выявлялись метастазы в кости, после чего к основному лечению добавляли бисфосфонаты. У 7 больных еще до начала лечения в рамках нашего исследования по данным КТ отмечался перелом II ребра, компрессионные переломы тел С7, Th8, Th10, L3 и L5 позвонков и шейки бедра соответственно.

Результаты исследований

Клиническую эффективность проводимой терапии оценивали по следующим показателям:

- изменение выраженности болевого синдрома;
- отсутствие новых очагов поражения костей по данным рентгенологических исследований;
- репарация костных метастазов.

Оценить результаты лечения удалось лишь у 30 (69,8%) пациентов,

Бисфосфонаты оказывают лечебное и профилактическое действие при гиперкальциемии, болевом синдроме, существенно снижают риск развития патологических деформаций и переломов костей при метастазах солидных опухолей.

так как некоторые из включенных в исследование получили лишь по 1 или 2 введения Резорбы. В оцениваемой группе каждый больной получил от 3 до 14 (в среднем 6) введений Резорбы по 4 мг в виде 15–30-минутной инфузии в среднем каждые 30 дней (26–34 дня). Лечение проводилось в основном в амбулаторных условиях. Необходимо отметить, что непосредственных побочных реакций во время инфузии не наблюдалось. До начала лечения гиперкальциемия не отмечалась ни у одного из 30 больных. В процессе лечения не наблюдалось случаев гипокальциемии и повышения уровня креатинина в плазме крови.

Повышение уровня ЩФ до начала лечения было выявлено у 14 больных (46,7%), снижение этого показателя до нормальных значений у 5 из них (35,7%) наблюдали уже после 2–4 инфузий Резорбы. У 7 (50%) пациентов отмечали снижение уровня ЩФ, однако норма не была достигнута, возможно, вследствие ограниченного срока наблюдения или из-за наличия ме-



тастазов в печени. На протяжении всего периода лечения Резорбой у 22 (73,3%) больных рентгенологически не было выявлено новых очагов в костях. Новые метастатические очаги в кости у 8 больных (26,7%) появились после 2 и 6 инфузий Резорбы, что составило 2 и 8 месяцев между контрольными обследованиями соответственно. Патологические переломы наблюдались у 9 (30,0%) больных: у 2 из них они были выявлены в процес-

Резорба подавляет деструктивные процессы в костях скелета и способствует их регенерации, улучшая качество жизни больных с диссеминированным раком легкого.

се проводимой сопутствующей терапии золедронатом, у 7 больных переломы отмечались (по данным КТ), как указано выше, еще до момента включения в исследование. Клиническая картина компрессии спинного мозга наблюдалась у 1 из этих 9 пациентов, однако в связи с тяжестью его состояния рентгенологически это подтвердить не удалось. У 2 больных патологические переломы были зарегистрированы рентгенологически: у 1 больного компрессионный перелом на уровне тел позвонков L1–L2 был выявлен после 1-й инфузии Резорбы; у второго патологический перелом правой бедренной кости в области ранее определяемого метастаза был обнаружен после 6-й инфузии Резорбы. 8 (18,6%) пациентам на фоне применения химиотерапии и бисфосфонатов была добавлена ЛТ на область перелома с анальгезирующей целью.

Период времени от завершения ЛТ до начала введения Резорбы составил в среднем 12 месяцев (от 2 дней до 24 месяцев).

При рентгенологическом контроле у 8 (26,7%) из 30 оцененных больных отмечалась репарация костной ткани разной степени интенсивности, которую регистрировали после 1–5 курсов

(в среднем после 3 курсов) лечения Резорбой.

Болевой синдром отмечался у 20 (46,5%) больных перед началом лечения Резорбой. В ходе лечения интенсивность его снижалась в 65% случаев (у 13 пациентов). После 2–3 инфузий препарата жалоб на боли не предъявляли 14 (70%) больных, у 5 пациентов (25%) болевой синдром оставался на прежнем уровне, и только один пациент отмечал нарастание болей в костях.

При анализе дневников пациентов, состоящих из трех шкал выраженности боли (субъективная оценка) и графика приема анальгетиков (объективная оценка), обращает на себя внимание усиление болей на 2–5-е сутки после инфузии Резорбы у 3 пациентов (10%). Однако в течение последующих 26–34 дней между курсами лечения бисфосфонатом пациенты отмечали снижение болевого синдрома до минимального уровня на 13–25-е сутки лечения.

Интересно, что у 40% пациентов отмечалось несоответствие между самооценкой боли по шкалам выраженности болевого синдрома и дозировками используемых обезболивающих препаратов, что, возможно, связано с психологической зависимостью больных от приема анальгетиков и страхом возобновления боли.

Среди нежелательных реакций на введение Резорбы отмечалась лихорадка легкой степени тяжести на 2–3-и сутки у 6 больных (20%), которая быстро купировалась приемом жаропонижающих средств. Следует отметить, что концентрации гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов и нейтрофилов на фоне применения Резорбы не изменялись.

В проведенном исследовании, согласно биохимическим показателям, не было выявлено отрицательного влияния Резорбы на функциональное состояние почек, несмотря на параллельно вводимые нефротоксичные цитостатики.

Бисфосфонаты не являются альтернативой противоопухолевому лечению и применяются независи-

мо от него. Однако по сравнению с другими препаратами, оказывающими влияние на костную резорбцию, они обладают рядом преимуществ (высокая эффективность, низкая токсичность, наличие пероральной формы). Это делает их препаратами выбора при наличии костных метастазов [40, 41], так как бисфосфонаты, обладая уникальной способностью ингибировать костную резорбцию при метастазах солидных опухолей, оказывают лечебное и профилактическое действие при гиперкальциемии, болевом синдроме, существенно снижают риск развития патологических деформаций и переломов костей. Несмотря на различную антирезорбционную активность *in vitro*, использование любого из представителей группы бисфосфонатов при костных метастазах обеспечивает снижение риска патологических переломов, уменьшение выраженности болевого синдрома, нормализацию уровня кальция крови.

Заключение

Резорба является эффективным и безопасным препаратом из группы бисфосфонатов. Лечение Резорбой удобно для пациентов, так как препарат вводится посредством кратковременной инфузии 1 раз в месяц и лечение может проводиться в амбулаторных условиях.

В проведенных исследованиях показано, что Резорба быстро купирует болевой синдром, обеспечивает эффективную защиту костной ткани, подавляет деструктивные процессы в костях скелета и способствует их регенерации, улучшая качество жизни больных с диссеминированным раком легкого. Препарат хорошо переносится в сочетании с противоопухолевой терапией. По эффективности и профилю безопасности Резорба не уступает другим препаратам на основе золедроновой кислоты.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что препарат Резорба может занять важное место в сопроводительной терапии больных раком легкого с метастазами в кости. ☺



Ф А Р М
С И Н Т Е З

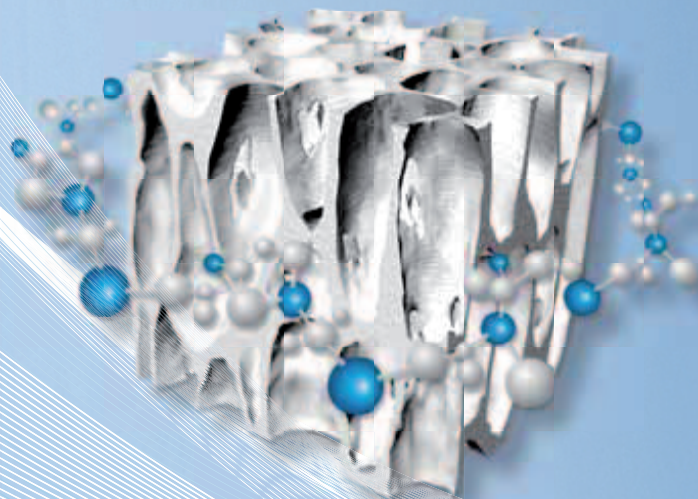
Настоящая забота о Вашем будущем

РЕЗОРБА

Золедроновая кислота

**ПРЕПАРАТ ПОСЛЕДНЕГО ПОКОЛЕНИЯ
В ТЕРАПИИ РЕЗОРБЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ**

- **Остеолитические, остеобластические и смешанные костные метастазы солидных опухолей**
- **Остеолитические очаги при множественной миеломе**
- **Гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью**
- **Постменопаузальная и сенильная формы первичного остеопороза**
- **Вторичный остеопороз**





Терапия нозогенных реакций у больных с онкогематологическими заболеваниями

К.м.н. Д.Э. ВЫБОРНЫХ

Психиатрическая помощь больным с онкогематологическими заболеваниями, у которых сформировались нозогенные реакции, заключается в коррекции тревожной, депрессивной и процессуальной симптоматики. Показано, что широкий спектр психопатологических состояний может быть эффективно купирован с помощью современных анксиолитиков, антидепрессантов с противотревожным действием и атипичных нейролептиков, применяемых согласно стандартным схемам, принятым в «общей» психиатрии.

Введение

Согласно литературным данным [1], нозогенные реакции (психогенные состояния, обусловленные констелляцией событий, связанных с соматическим заболеванием) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями не являются однородными. Кроме того, нозогении не являются статичными клиническими образованиями. Они зависят от ряда факторов и в первую очередь связаны с изменениями обстоятельств, обусловленных соматическим заболеванием: они могут терять свою актуальность или купироваться при благоприятных изменениях в течении болезни (ослабление симптомов, ремиссия, положительная динамика клинико-гематологических показателей и др.) либо утяжеляться

при неблагоприятном прогнозе онкогематологической патологии (развитие осложнений либо рецидива заболевания) или при участии иных негативных факторов [2–4]. Проблема нозогений у онкогематологических пациентов, включая такой важный аспект, как психофармакологическая коррекция психических расстройств, оставалась до последнего времени малоизученной.

Материалы и методы

Настоящее исследование проводилось на базе клинических отделений ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития России (ГНЦ). Обязательным условием проведения психиатрического обследования было добровольное согласие пациентов.

Процедура клинического обследования включала анализ психического состояния, субъективных и объективных анамнестических сведений, включая медицинскую документацию (истории болезни, архивные истории болезни, выписки из историй болезни, амбулаторные карточки, справки, протоколы заседаний ВТЭК). Психопатологическая оценка проводилась автором исследования.

Гематологическое обследование, помимо стандартного физикального осмотра, включало оценку показателей крови и (при необходимости) костного мозга, морфологической структуры кровяной и лимфоидной тканей (пункция и трепанобиопсия костного мозга), УЗИ брюшной полости, проведение различных специализированных исследований (иммунохимическое и др.) с вынесением окончательного экспертного заключения в результате клинических разборов при участии руководителей и научных сотрудников клинических отделений ГНЦ.

Выборка исследования сформирована за период с 2006 по 2011 г. из числа пациентов с верифицированным диагнозом заболевания кровяной системы, госпитализированных в клинические от-



деления ГНЦ¹, у которых выявлялись нозогенные реакции [5]. Из участия в исследовании исключались больные, состояние которых не позволяло выполнить психопатологическое обследование в необходимом для оценки объеме: крайне тяжелое соматическое состояние, умственная отсталость (F71–F79 по МКБ-10), грубое органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) (F00–F09), прогрессивная шизофрения с признаками обострения эндогенного процесса (F20, F22–F29), злоупотребление психоактивными веществами (F10–F19).

Выборку составили 192 пациента (женщины составляли 48,4%, мужчины – 51,6%, возраст больных варьировал от 19 до 68 лет, медиана возраста – 37 лет) преимущественно с острыми лейкозами и тяжелыми лимфопролиферативными заболеваниями (табл. 1), что соотносится с представлением о значимой роли соматогенного фактора в формировании нозогенных реакций при онкогематологических заболеваниях [6]. Длительность гематологического заболевания от даты его выявления варьировала от 0,3 до 6,5 лет (в среднем 1,3 года). Нозогенные реакции у 163 больных соответствовали критериям расстройства приспособительных реакций по МКБ-10 (F43.2), у 29 пациентов – нозогенным реактивным состояниям у больных шизофренией.

В рамках настоящего исследования предусматривалась психофармакологическая коррекция выявленных нозогенных с применением основных классов современных психотропных средств (транквилизаторы, антидепрессанты и антипсихотики) как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения онкогематологического заболевания. Выбор психотропных средств, назначавшихся как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, осуществлялся эмпирически с учетом структуры психопатологических

Таблица 1. Распределение больных по гематологическим диагнозам

Гематологический диагноз	Количество пациентов, вошедших в исследование	
	абс.	%
Острые миелобластные лейкозы (ОМЛ)	23	11,9
Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)	19	9,9
Хронический миелолейкоз (ХМЛ)	27	14,1
Лимфогранулематоз (ЛГМ)	74	38,5
Лимфосаркомы (ЛС)	32	16,7
Множественная миелома (ММ)	14	7,3
Острый малопроцентный лейкоз (ОМалЛ)	3	1,6
Всего	192	100

Таблица 2. Синдромальные типы нозогенных реакций у больных с онкогематологическими заболеваниями

Нозогенные реакции		Количество пациентов, вошедших в исследование	
		абс.	%
Невротические	Тревожно-диссоциативные	67	34,9
	Тревожно-фобические	42	21,8
Аффективные	Тревожно-депрессивные	51	26,6
	Гипоманиакальные	3	1,6
Шизофренические*	Диссоциативные	19	9,9
	Тревожно-коэнеопатические	10	5,2
Всего		192	100

* Термин «шизофренические нозогении» используется в соответствии с определением, данным предложившими его авторами [7], для обозначения нозогенных реакций у больных с расстройствами шизофренического спектра и шизофренией.

проявлений и в соответствии с зарегистрированными показаниями и рекомендуемыми дозами. Основными принципами терапии выявленных психических расстройств у больных с заболеваниями кровяной системы являлись следующие: эмпирический подбор препаратов с учетом индивидуальных особенностей пациента, назначение психотропных средств в соответствии с их основными показаниями на основе анализа клинической картины психопатологических расстройств, выбор психотропных средств на основании

оценки пропорции риска/пользы с учетом профиля переносимости и безопасности препарата, а также потенциальных лекарственных взаимодействий. Оценка эффективности терапии проводилась по шкале общего клинического впечатления. Общая продолжительность лечения составила в среднем 8 недель (от 6 до 14 недель). Респондерами (ответившими на лечение) считались пациенты с выраженной и стойкой частичной (до субклинического уровня) или полной редукцией психопатологической симптоматики.

¹ Использовались также архивные истории болезни.



Результаты и обсуждение

Нозогенные реакции в изученной выборке представлены сравнительно широким спектром психопатологических состояний. Типы нозогенных реакций, выявленные на основании ведущих симптомокомплексов у больных, включенных в исследование², представлены в таблице 2.

В целом наблюдаемые типы нозогенных реакций соотносятся с вариантами нозогений, встречающихся у больных с другими онкологическими процессами [8–10]. В контексте нозологической принадлежности представленные невротические (тревожно-диссоциативные и тревожно-фобические нозогении), аффективные (тревожно-депрессивные) и шизофренические (диссоциативные, тревожно-коэнестопатические) нозогенные реакции квалифицируются в рамках динамики расстройств личности, конституционально обусловленных или приобретенных (психопатоподобные изменения при вялотекущей шизофрении) под влиянием соматического заболевания.

Невротические нозогенные реакции

Тревожно-диссоциативные реакции
Тревожно-диссоциативные реакции протекают с явлениями феномена отчуждения реального заболевания кроветворной системы и признаками латентной соматизированной тревоги (тахикардия, дрожь, потливость), сопровождающимися аномальным поведением в болезни [11].

В соответствии со степенью выраженности диссоциативных расстройств у больных с этим типом реакций был выделен подтип умеренной диссоциативной реакции, при которой на первый план в клинической картине выступает свойственная расстройствам множественной личности (диссоциативное расстройство идентичности по DSM-IV-TR) фрагментарность самосознания. Отчуждение проявлений гематологического за-

болевания сопряжено с выраженными деперсонализационными и дереализационными расстройствами, то есть происходящие в стационаре события, связанные с диагностикой и лечением онкогематологического заболевания, воспринимаются больным как бы со стороны.

При умеренной диссоциации проявления тревожных расстройств сводятся к соматовегетативным нарушениям незначительной степени выраженности. Пациенты категорически отрицают какие-либо опасения, связанные с исходом болезни. При данном подтипе реакций собственно диссоциация охватывает не только и не столько аффективное сопровождение реакции на болезнь, сколько ее когнитивный аспект, то есть фактологическое содержание, связанное с заболеванием кроветворной системы (так называемая «когнитивная» диссоциация [8]). Такая диссоциация реализуется сомнениями относительно наличия заболевания, правильности диагноза, фантазиями и декларациями полного выздоровления, игнорированием симптомов ухудшения соматического статуса либо интерпретацией их в качестве проявления менее тяжелого заболевания, например преходящей анемии.

Тревожно-фобические реакции

На первый план в клинической картине тревожно-фобических нозогенных реакций выступают явления генерализованной тревоги с ощущением напряжения, беспокойства. Характерны страхи и тревожные опасения по поводу своего нездоровья и невозможности в дальнейшем полной социальной реабилитации, которые сочетаются с гипертрофированной оценкой угрожающих здоровью последствий заболевания. В ряде случаев анксиозные расстройства достигают степени панических атак, протекающих со страхом смерти и соматовегетативными симптомами («соматическая тревога», описываемая

С. Cloninger [12]), – диспноэ, тахикардия, кардиалгии и т.д. Клиническая картина реактивного состояния дополняется ипохондрическими фобиями, среди которых преобладает танатофобия. Пациенты сообщают о страхе смерти, тревожных опасениях «перетрудить» и без того затронутые болезнью внутренние органы (сердце, легкие и т.д.), «заработать» инсульт, инфаркт миокарда. В статусе пациентов выявляется выраженная лабильность эмоционального фона с отчетливыми обострениями тревоги и фобических расстройств в связи с практически любыми предстоящими лечебными (химиотерапия, трансплантация костного мозга и др.) и диагностическими обследованиями (по типу «невроза ожидания» [13]).

Аффективные нозогенные реакции

Тревожно-депрессивные реакции
На первый план в клинической картине тревожно-депрессивных реакций выступают явления гипотимии – подавленность, апатия, повышенная плаксивость. Депрессивная симптоматика дополняется стойкой тревогой с тенденцией к ипохондрической рефлексии (тщательная регистрация малейших признаков телесного неблагополучия и обостренное самонаблюдение) и формированию нозофобий. В структуре содержательного комплекса депрессии доминирует чрезмерно пессимистическая оценка перспектив лечения и прогноза заболевания, наплывы мыслей о фатальности нарушений деятельности внутренних органов, которыми проявляется болезненный процесс, скором мучительном финале, бесперспективности лечения, негативных социальных последствиях. Важной психопатологической особенностью нозогенных тревожных депрессий является значительная выраженность соматовегетативных проявлений. Среди последних –

² Характеристика личностных расстройств и психической патологии у изученных больных выходит за рамки данной работы.



падение веса, нарушения сна, головокружение, тремор, тахикардия, астения, диспноэ, боли в грудной клетке, диспепсические нарушения, включая горечь, сухость во рту, запоры, метеоризм и др. Аффективные расстройства обнаруживают лабильность и зависимость от динамики соматического состояния и/или изменений в текущей ситуации (результаты диагностических процедур, побочные эффекты терапии и др.).

Гипоманиакальные реакции

Повышенный аффект сопровождается суетливостью, взбудораженностью, нередко – раздражительностью, чрезмерной общительностью или даже фамильярностью. Отмечается ускорение темпа мышления, смена тематики по случайным признакам, речевой напор. Характерной особенностью гипоманиакальных нозогенных реакций является недооценка тяжести соматического состояния с преуменьшением серьезности его симптомов и потенциальных последствий. Уклоняясь от обсуждения текущих событий, связанных с медицинской помощью в онкологическом стационаре, пациенты охотно рассказывают о своих бытовых и профессиональных планах, часто не соблюдают предписанный врачами лечебный режим, не являются на амбулаторное обследование, пропускают курсы химиотерапии. При ухудшении соматического состояния нарастает конфликтность, негативистичность, раздражительность с формированием стойкого дисфорического аффекта: пациенты придиричиво оценивают действия медицинского персонала, открыто выражают недовольство неблагоприятной динамикой состояния.

При стабилизации соматического состояния и более или менее удовлетворительном самочувствии признаки дисфории редуцируются и больные возвращаются к образу жизни, сопоставимому с тем, который они вели до болезни, «вспоминая» о ней, только если нужно прой-

ти очередное обследование или продолжить курс полихимиотерапии (при наблюдении в амбулаторных условиях).

Шизофренические нозогенные реакции

Шизофренические диссоциативные реакции

Рассматриваемые нозогении по своей клинической картине соответствуют тяжелой диссоциативной нозогенной реакции (синдрому псевдодеменции) [8]. В статусе пациентов доминирует феномен отчуждения онкогематологического заболевания, достигающий степени полного отрицания самого факта болезни. Выявляются грубые когнитивные нарушения, характеризующиеся отчетливой парциальностью, свойственной синдрому псевдодеменции.

В связи с тотальным и категорическим неприятием факта заболевания больные полностью отказываются от дальнейшего наблюдения, а также от ряда важных лечебных мероприятий, мотивируя это тем, что они практически здоровы и не нуждаются в специализированной помощи. Как правило, такие пациенты повторно обращаются за помощью только при возникновении осложнения, угрожающего жизни (например, двусторонней пневмонии с подъемом температуры тела до 39–40 °С и развитием тяжелой дыхательной недостаточности), либо значительном ухудшении состояния, вплоть до терминального, вследствие рецидива онкогематологического заболевания.

Шизофренические тревожно-коэнестопатические реакции

Клиническая картина определяется полиморфными аномальными телесными ощущениями, включая телесные фантазии [14, 15] и коэнестезиопатии. При этом формирование патологических телесных ощущений представляется сложным процессом. Наряду с явлениями соматизированной тревоги (собственно соматоформные расстройства) существенный

вклад вносят симптомокомплексы объективно существующей соматической патологии. Так, выраженный зуд кожных покровов при лимфогранулематозе воспринимается как трудно описываемое ощущение, сопровождающееся «перекатываниями», «переливаниями» под кожей, в некоторых случаях достигающее степени транзиторного дерматозойного бреда. Кроме того, нередко описанные телесные сенсации сочетаются с истинными болевыми расстройствами.

Роль психофармакотерапии в рамках комбинированного подхода к лечению онкогематологических больных с нозогенными реакциями заключается в коррекции тревожной, депрессивной и процессуальной симптоматики с помощью современных анксиолитиков, антидепрессантов с противотревожным действием и атипичных нейролептиков с учетом возможных побочных действий препаратов.

Также выявляются аномальные телесные сенсации с атипичной локализацией. Наряду со свойственной гематоонкологической патологии астенической симптоматикой (длительное и стойкое ощущение слабости, повышенная истощаемость) пациенты сообщают о необычной неприятной легкости или тяжести в теле, неустойчивости походки с ощущением волнообразных колебаний поверхности под ногами, внезапных приступах слабости в ногах. Клиническая картина дополняется тревожно-фобическими расстройствами, преимущественно явлениями нозофобии, манифестирующими на этапе диагностического обследования (стационарного либо амбулаторного) под влиянием нозогенных факторов



Таблица 3. Дозы психотропных средств, использовавшихся в фармакотерапии нозогенных реакций у больных гематологического стационара

Препарат		Доза, мг/сут		
		Минимальная	Максимальная	Средняя
Антипсихотики	Кветиапин	25	600	300
	Сульпирид	50	400	200
	Галоперидол	0,5	6	2,5
	Рisperидон	2	4	3
	Оланзапин	5	15	7,5
Транквилизаторы	Лоразепам	0,5	2,5	1
	Феназепам	0,5	2	1,5
Антидепрессанты	Сертралин	25	150	50
	Пароксетин	20	40	30
	Эсциталопрам	10	20	15
	Флувоксамин	50	300	175
	Венлафаксин	37,5	75	150
Снотворные	Зопиклон	3,75	15	7,5
	Золпидем	5	20	10

(установление диагноза угрожающей жизни онкогематологической патологии, разъяснения специалистов о тяжести и возможных неблагоприятных последствиях болезни, наблюдение за другими пациентами отделения, у которых развиваются опасные для жизни осложнения).

Тревожно-фобические симптомокомплексы, выступающие в рамках коэнтопатических нозогений, как правило, сочетаются с субклиническими проявлениями гипотимии (подавленность, чувство безнадежности, бессонница, жалобы на потерю энергии). При этом аффективные расстройства, как правило, не осознаются и ассоциируются с проявлениями телесного страдания.

Обращает на себя внимание минимальная выраженность поведенческих расстройств. Признаки аномального поведения в болезни ограничиваются редкими обращениями с просьбами дополнительных обследований в соответствии с неадекватными интерпретациями тех или иных симптомов, резонерскими рассуждениями о полезности не-

традиционных методов лечения, необходимости расширения диагностических обследований и др.

Терапия нозогенных реакций

Транквилизаторы (анксиолитики) назначались при нозогенных реакциях, протекающих с преобладанием невротических расстройств (тревожно-фобических) и нарушениями сна, антидепрессанты (тимоаналептики) – при нозогенных тревожно-депрессивных реакциях. Антипсихотики использовались в первую очередь при лечении шизофренических нозогенных реакций. Схемы лечения соответствовали стандартным, принятым в общей психиатрии. В ряде наблюдений при выраженных в структуре нозогенной реакции нарушениях сна применялась комбинированная терапия: антидепрессант – транквилизатор (снотворное), нейролептик – транквилизатор (снотворное) в указанных дозах (табл. 3).

Лечение онкогематологических больных с нозогенными реакциями с учетом возможности развития побочных действий позволило добиться купирования психо-

патологической симптоматики у 156 (81,3%) пациентов.

Наиболее полный терапевтический эффект был зарегистрирован у пациентов с тревожно-фобическими нозогенными реакциями. Особенно значительная редукция психопатологических расстройств отмечалась у больных с преобладанием в структуре реакции соматизированной тревоги (на первом плане разнообразные патологические телесные сенсации – массивные вегетативные нарушения, алгии, конверсии, тогда как содержание тревоги, как правило, исчерпывается танатофобиями, а панические атаки встречаются редко и отличаются рудиментарностью). При терапии таких нозогенных состояний улучшение под влиянием транквилизаторов наступало уже к 3–5-му дню приема. Пациенты отмечали редукцию фобий, тревожных опасений, а также выраженности и продолжительности соматизированных проявлений. Выявлялось также улучшение общего самочувствия, которое больные связывали как с сомато-, так и с психотропной терапией. Пациенты охотнее вовлекались в обсуждение проблем, связанных с необходимостью их собственного участия в процессе лечения соматического заболевания.

Столь же значительный терапевтический эффект был зарегистрирован у пациентов с тревожно-депрессивными реакциями. В частности, у больных с депрессивными нозогениями это проявлялось уменьшением выраженности снижения настроения, содержательного комплекса депрессии. Больные отмечали улучшение настроения с одновременным уменьшением вялости, подавленности, констатировали увеличение физических возможностей, прилив сил. Уменьшалась выраженность ипохондрических фобий. Отмечая восстановление прежнего душевного равновесия, пациенты сообщали об уменьшении тревожных опасений по поводу состояния своего здоровья, подчеркивали, что раньше слыш-



ком пессимистично оценивали ситуацию, драматизировали прогноз заболевания и его социальных последствий.

Гипоманиакальные нозогенные реакции были купированы во всех трех случаях. Ввиду их казуистичности нам не удалось выявить особенности терапии таких состояний у больных с онкогематологическими заболеваниями по сравнению с иной соматической патологией, коморбидной данным расстройством.

Наиболее резистентными к проводимой терапии оказались шизофренические нозогенные реакции. Они были в разной степени купированы в 19 (65,5%) из 29 наблюдений. В наблюдениях с диссоциативными шизофреническими реакциями последние оказывались достаточно резистентными к проводимому лечению. Лишь в 2/3 случаев удалось достигнуть терапевтического эффекта в виде увеличения комплаентности больных.

У больных с тревожно-коэнезопатическими реакциями клиническая эффективность нейролептиков последних поколений (кветиапин, рисперидон и т.п.) в наибольшей степени проявлялась в отношении эссенциальных сенестопатий. Наименьшая эффективность наблюдалась у больных с фантастическими сенестопатиями. Промежуточное положение по характеру ответа на терапию занимают элементарные и алгические сенестопатии.

На рисунке 1 представлены данные по эффективности терапии нозогенных расстройств у больных с онкогематологическими заболеваниями³.

Препараты, применяемые при психофармакотерапии нозогенных реакций у включенных в исследование пациентов, характеризовались хорошей переносимостью и безопасностью. Однако в единичных случаях наблюдались побочные действия психотропных препаратов, отмечаемые и у

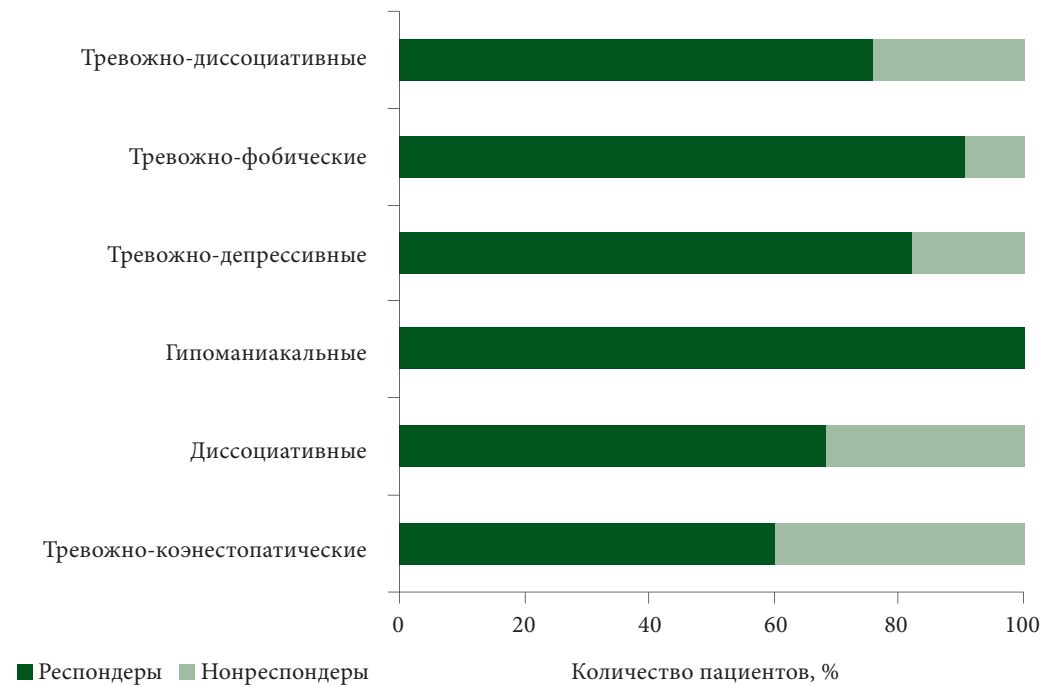


Рис. 1. Эффективность терапии нозогенных реакций у больных с онкогематологическими заболеваниями

пациентов, не страдающих патологией кроветворной системы. В частности, в трех случаях при приеме антидепрессанта сертралина наблюдались диспепсические расстройства (метеоризм, тошнота, диарея), потребовавшие временного снижения дозировки, но не отмены препарата. В одном случае (у пожилого больного с сочетанной гематологической и общесоматической патологией) при приеме рисперидона наблюдались первые признаки экстрапирамидных расстройств (крупноразмашистый тремор пальцев кисти), что вынудило нас отменить препарат. Несмотря на то что в отношении применяемых нами атипичных антипсихотиков описаны побочные действия, касающиеся кроветворной системы, в наших наблюдениях не было существенных изменений показателей периферической крови, которые заставили бы снизить дозировку препарата или отменить его. Тем не менее при назначении таких препаратов следует периодически

контролировать лейкоцитарную формулу.

Заключение

В результате выполненного исследования уточнены клинические характеристики нозогенных реакций у больных с онкогематологическими заболеваниями.

Полученные в нашем исследовании данные представляются значимыми в прикладном контексте, в первую очередь – для оптимизации психиатрической помощи больным с онкогематологическими заболеваниями, у которых сформировались нозогенные реакции. Роль психофармакотерапии в рамках комбинированного подхода к лечению онкогематологических больных с нозогенными реакциями заключается в коррекции тревожной, депрессивной и процессуальной симптоматики с помощью современных анксиолитиков, антидепрессантов с противотревожным действием и атипичных нейролептиков с учетом возможных побочных действий препаратов. 🍷

Литература
→ С. 59–60

³ Респондерами считались пациенты, у которых в процессе лечения (к 3–4-й неделе) наблюдалось улучшение состояния по шкале общего клинического впечатления не менее чем на 3 балла.



Значение лазерной проточной ДНК-цитофлуорометрии при лучевой терапии рака шейки матки

Д.м.н. О.А. КРАВЕЦ, д.м.н., проф. В.Н. БОГАТЫРЕВ

Изучены количественные показатели клеток местнораспространенного рака шейки матки (РШМ) на фоне лучевой терапии. Показано, что применение лазерной проточной ДНК-цитофлуорометрии целесообразно в качестве дополнительного метода для определения прогностических количественных показателей при РШМ (плоидность, индекс пролиферации с одновременной оценкой пропорции клеток в $G_{1/0}$, S , $G_2 + M$ фазах клеточного цикла).

Введение

Лечение рака шейки матки (РШМ) имеет большое социальное значение. Это обусловлено сохраняющейся тенденцией роста заболеваемости первичным РШМ, высокой частотой рецидивов и неизлеченности, ведущими к летальному исходу даже после специализированного лечения. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике РШМ, в настоящее время в России до 40% больных РШМ обращаются за медицинской помощью уже с распространенной III–IV стадией этого заболевания [1, 17].

Одним из основных факторов, с которым связана заболеваемость РШМ, является возраст пациента. Однако в последнее время отмечено увеличение частоты выявления различных форм РШМ у женщин молодого возраста – 15–39 лет, что занимает 1-е ранговое место среди онкозаболеваний (21,9% по данным на 2009 г.). РШМ является основной причиной смерти онкобольных в

этой возрастной категории. В возрастной категории 40–54 лет заболеваемость РШМ составляет 9,3%, занимая 2-е место после рака молочной железы [1].

Клиническая практика показывает, что злокачественные опухоли одного и того же морфологического типа, размера и локализации не одинаково реагируют на лучевую терапию у пациентов, что проявляется разной степенью их регрессии – от полного излечения до прогрессирования во время лечения. Очевидно, это зависит от индивидуальной радиочувствительности. В последние годы выявление факторов прогноза неуклонно интегрируется в диагностический процесс, и характеристика опухоли становится неотъемлемой частью клинического диагноза. Среди учитываемых в настоящее время факторов прогноза РШМ наиболее часто используются степень распространения опухолевого процесса, поражение регионарных лимфатических узлов, сте-

пень дифференцировки опухоли, а также сопутствующие изменения периферической крови в сочетании с нарушениями функции органов мочевыделительной системы, возраст, продолжительность курса лечения [2–8]. Анализ этих показателей, безусловно, важен для планирования лечения, однако он не всегда дает возможность предсказать течение заболевания с необходимой точностью.

Применение в клинической практике количественных методик стало возможно благодаря внедрению метода лазерной проточной ДНК-цитофлуорометрии. Определяемые с его помощью плоидность клетки опухоли и соотношение клеток в различных фазах клеточного цикла исключают субъективизм исследования и позволяют выявить особенности пролиферации и аномальное содержание ДНК в ядрах клеток при проведении лучевой терапии у больных РШМ [9–12]. Это дает основание полагать, что с помощью метода лазерной проточной ДНК-цитофлуорометрии возможно объективизировать цитологические критерии, провести количественную оценку изменений в клетках опухоли, происходящих в результате лучевой терапии, и получить надежные прогностические количественные показатели. Проведение такого исследования представляется современным и актуальным.



Целью настоящего исследования явилось изучение количественных показателей клеток местнораспространенного рака шейки матки на фоне лучевой терапии (плоидность, распределение клеток по фазам клеточного цикла), а также взаимосвязи данных показателей с клиническими факторами прогноза.

Материалы и методы исследования

Материалом для настоящего проспективного исследования послужили клинические наблюдения за 121 больной РШМ II, III, IV стадий, которым проводился курс сочетанной лучевой терапии с 2000 по 2008 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Изучался биопсийный материал шейки матки, который забирался до начала курса лучевой терапии (ЛТ), после 1-го этапа ЛТ на суммарной очаговой дозе (СОД) 50–40 Гр и после окончания всего курса лечения на СОД в точке А 76–80 Гр, в точке В – 60 Гр.

Проведенное исследование у 121 больной с местнораспространенным РШМ показало, что диплоидные опухоли выявлены у 38 (31,4%) больных, анеуплоидные опухоли – у 75 (62%), многоклоновые – у 7 (5,8%) и у 1 (0,8%) больной обнаружена гиперанеуплоидная опухоль. В группе диплоидных опухолей средний возраст пациенток составил $50,8 \pm 2,1$ лет (от 26 до 71 года), среди них 16 (42,1%) больных были моложе 49 лет и 22 (57,9%) – старше 49 лет.

В группе анеуплоидных опухолей средний возраст больных составил $52,1 \pm 1,3$ лет (от 25 до 74 лет), среди них 28 (37,3%) больных были моложе 49 лет и 47 (62,6%) – старше 49 лет.

Средний возраст больных с многоклоновыми опухолями составил $47,4 \pm 2,7$ лет (от 37 до 58 лет), среди них 4 (57,1%) были моложе 49 лет и 3 (42,8%) старше 49 лет.

У 1 больной в возрасте 41 год была выявлена гиперанеуплоидная опухоль.

Распределение больных РШМ по возрасту в зависимости от плоидности клеток опухоли представлено на рисунке 1.

Отмечено, что у больных старше 49 лет чаще встречались анеуплоидные опухоли.

Для характеристики степени анеуплоидии вычисляли индекс ДНК (ИДНК) клеток опухоли. Распределение больных в зависимости от ИДНК опухоли представлено на рисунке 2.

По результатам исследования, у 38 больных РШМ выявлены диплоидные опухоли (ИДНК = 1). У 27 (22,3%) больных значение ИДНК при РШМ составило от 0,6 до 0,8, то есть наблюдалась анеуплоидия клеток опухоли с потерей генетического материала. У 48 (39,7%) больных отмечалась анеуплоидия в пределах митотического цикла (ИДНК – 1,1–1,84). Многоклоновые опухоли, имеющие три клона, характеризовались по значению ИДНК, который составил у 2 пациенток в пределах 1,85–2,15, у 1 – более 2,15, а у 4 больных – 1,1–1,84, то есть в пределах митотического цикла. Гиперанеуплоидная опухоль у 1 больной имела ИДНК более 2,15.

Распределение больных в зависимости от стадии заболевания представлено в таблице 1. В большинстве случаев выявлен плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. В группе анеуплоидного плоскоклеточного рака чаще встречался плоскоклеточный неороговевающий рак – у 14 (18,6%) больных и низкодифференцированная форма рака – у 15 (20,0%) больных. Диагноз «аденокарцинома» установлен у 3 (4,0%) больных. В группе диплоидных опухолей в большинстве наблюдений верифицирован плоскоклеточный ороговевающий рак (у 12 (31,6%) пациенток) и низкодифференцированная форма плоскоклеточного рака (у 8 (21%) пациенток). Аденокарцинома выявлена у 1 (2,6%) пациентки.

Многоклоновые опухоли в основном были представлены плоскоклеточным раком без дифференцировки (у 3 (42,8%) пациенток) и плоскоклеточным ороговевающим раком (также у 3 (42,8%) пациенток). В целом можно отметить, что анеуплоидные опухоли представлены прогностически более неблагоприятными по сравнению с диплоид-

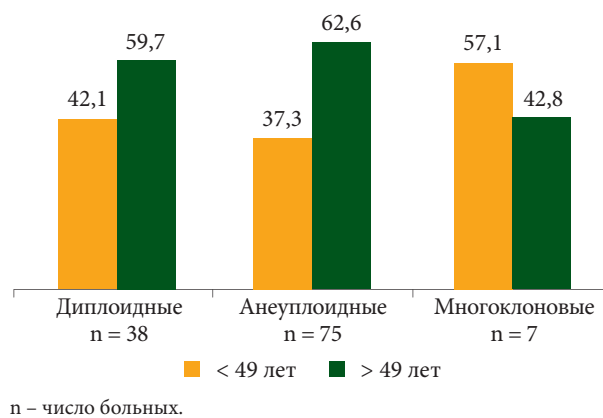


Рис. 1. Распределение (%) больных РШМ по возрасту в зависимости от плоидности опухоли

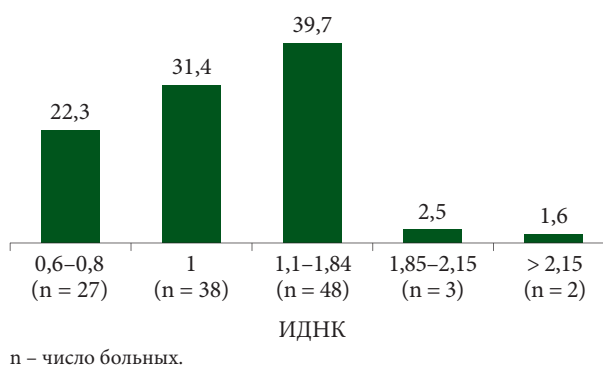


Рис. 2. Распределение (%) больных РШМ в зависимости от ИДНК опухоли

ными и многоклоновыми опухолями формами плоскоклеточного рака – плоскоклеточным неороговевающим (18,6%) и низкодифференцированной формой рака (20%), а также аденокарциномой (4,0%).

Для оценки прогностически значимых признаков РШМ с учетом данных, в соответствии с плоидностью и пролиферативной активностью клеток, каждый тип ДНК-гистограм делили на подтипы, представленные в таблице 2 [10].

При анализе полученных данных установлено, что диплоидные опухоли характеризовались низкими темпами деления клеток, что подтверждается низкими значениями числа клеток в фазе клеточного цикла $G_{0/1}$. Число клеток в фазе $G_{0/1}$ составило более 80% – в 94,8 \pm 8,1% случаев, в S-фазе < 7% – в 78,9 \pm 6,6% случаев, в фазе $G_2 + M$ < 10% – в 97,4 \pm 2,6% опухолей. Индекс пролиферации (ИП) < 15% наблюдался в 92,1 \pm 4,4% случаев новообразований.



Таблица 1. Распределение больных РШМ по стадиям в зависимости от плоидности опухоли

Стадия РШМ		Анеуплоидные (n = 75)		Диплоидные (n = 38)		Многоклоновые (n = 7)		Гиперанеуплоидные (n = 1)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
II	T _{2b} N ₀ M ₀	16	21,3	8	21,0	0	0	0	0
III	T _{1b} N ₁ M ₀	0	0	1	2,6	0	0	0	0
	T _{2b} N ₁ M ₀	1	1,3	4	10,5	2	28,6	0	0
	T _{3a} N ₀ M ₀	0	0	1	2,6	0	0	0	0
	T _{3b} N ₀ M ₀	26	34,6	14	36,8	2	28,6	0	0
	T _{3b} N ₁ M ₀	19	25,3	6	15,8	2	28,6	0	0
IV	T _{2b} N ₁ M ₁	3	4,0	1	2,6	0	0	0	0
	T _{3b} N ₀ M ₁	3	4,0	0	0	0	0	0	0
	T _{3b} N ₁ M ₁	7	9,3	3	7,9	1	14,3	1	100

n – число больных.

Таблица 2. Распределение клеток в фазах клеточного цикла и индекс пролиферации в зависимости от плоидности опухоли и подтипа ДНК-гистограм

Количество клеток РШМ, %		Диплоидные (n = 38)		Анеуплоидные (n = 75)		Многоклоновые (n = 7)	
		n	%	n	%	n	%
G _{0/1}	< 80	2	5,2 ± 3,6	12	16,0 ± 4,2	1	14,3 ± 14,3
	80–90	18	47,4 ± 8,1	46	61,3 ± 5,6	4	57,1 ± 20,2
	> 90	18	47,4 ± 8,1	17	22,7 ± 4,8	2	28,6 ± 18,4
S	< 7	30	78,9 ± 6,6	39	52,0 ± 5,8	4	57,1 ± 20,2
	7 – < 14	7	18,4 ± 6,3	33	44,0 ± 5,7	3	42,8 ± 20,2
	≥ 14	1	2,6 ± 2,6	3	4,0 ± 2,3	0	0
G ₂ + M	< 10	37	97,4 ± 2,6	62	82,6 ± 4,4	6	85,7 ± 14,3
	> 10	1	2,6 ± 2,6	13	17,3 ± 4,4	1	14,3 ± 14,3
Индекс пролиферации	< 15	35	92,1 ± 4,4	46	61,3 ± 5,6	5	71,4 ± 18,4
	15–20	1	2,6 ± 2,6	17	22,6 ± 4,8	1	14,3 ± 14,3
	> 20	2	5,2 ± 3,6	12	16,0 ± 4,2	1	14,3 ± 14,3
Число анеуплоидных клеток в опухоли	< 20	0	0	11	14,6 ± 4,1	1	14,3 ± 14,3
	20–40	0	0	18	24,0 ± 4,9	2	28,5 ± 18,4
	> 40	0	0	52	69,3 ± 5,3	4	57,1 ± 20,2

n – число больных.

Анеуплоидные опухоли характеризовались более высокой пролиферативной активностью по сравнению с диплоидными. Число клеток в фазе G_{0/1} было в большинстве случаев в пределах 80–90% (в 61,3 ± 5,6% случаев) и более 90% – в 22,7 ± 4,8% случаев, а менее 80% – в 16,0 ± 4,2%. Количество клеток в S-фазе < 7% наблюдалось в 52 ± 5,8% случаев, а число клеток в S-фазе в пределах от 7 до 14% было в 44 ± 5,7% опухолей, число клеток в S-фазе ≥ 14% – в 4,0 ± 2,3% новообразований. Количество клеток в фазе G₂ + M в 82,6 ± 4,4% случаев было менее 10%, а в 17,3 ± 4,4% случаев – более 10%. Индекс пролиферации клеток опухоли в большинстве случаев (61,3 ± 5,6%) составил менее 15%, в 22,6 ± 4,8% опухолей он был в пределах от 15 до 20% и более 20% – в 16,0 ± 4,2% новообразований. Количество

анеуплоидных клеток в опухоли в 69,3 ± 5,3% случаев было более 40%, а в 24,0 ± 4,9% новообразований – в пределах от 20 до 40% и в 14,6 ± 4,1% случаев – менее 20%, что свидетельствует о гетерогенности клеточного состава опухоли. Гиперанеуплоидная опухоль (1 случай) характеризовалась высокой пролиферативной активностью в пределах 15–20% при динамическом наблюдении на фоне курса лучевой терапии, а также высокими показателями числа клеток в S-фазе в пределах от 7 до 14%. При дальнейшем наблюдении за больной выявлено быстрое прогрессирование заболевания за счет отдаленного метастазирования РШМ. Группа с многокловыми опухолями была немногочисленна (n = 7), в результате исследования в ряде новообразований выявлено 3 клона

клеток опухоли, для статистического анализа использовались параметры клеточного цикла популяции с наибольшим значением ИДНК. В целом распределение количества клеток в фазах клеточного цикла многокловых опухолей мало отличалось от показателей диплоидных опухолей. Значения G_{0/1} более 80% выявлены у 85,5 ± 14,3% (n = 6) больных. Количество клеток S-фазы < 7% установлено у 57,1 ± 20,2% (n = 4) пациенток, большее количество случаев составило значение S в пределах от 7 до 14% – в 42,8 ± 20,2% (n = 3) случаев. Число клеток в фазе G₂ + M менее 10% выявлено у 85,7 ± 14,3% (n = 6) больных. Индекс пролиферации в большинстве случаев был менее 15% – в 71,4% (n = 5). Количество анеуплоидных клеток в опухоли составило более 40% в 57,1 ± 20,2% случаев РШМ (n = 4), в 28,5 ± 18,4% (n = 2) опухолей значение этого показателя было в интервале 20–40%, в 14,3 ± 14,3% опухолей (n = 1) – менее 20%.

Результаты исследования

Полученные методом лазерной проточной цитофлуорометрии данные можно использовать в качестве отдельных дополнительных прогностических критериев течения РШМ. Точность прогноза важна для выбора тактики ведения больных. Анализ общей и безрецидивной выживаемости у больных РШМ в зависимости от плоидности клеток опухоли без учета стадии заболевания подтвердил: диплоидные опухоли имеют более доброкачественное течение по сравнению с анеуплоидными, что подтверждено результатами выживаемости (рис. 3 и 4). Так, общая 5-летняя выживаемость у пациенток с диплоидными опухолями была выше (68,4 ± 9,6%) по сравнению с больными с анеуплоидными опухолями (45,4 ± 8,4%), p < 0,05, а в группе с многокловыми опухолями статистически значимо не отличалась – 66,7 ± 19,2% (p = 0,6). Аналогичная тенденция прослежена при изучении результатов безрецидивной выживаемости у больных РШМ: в группе диплоидных опухолей к пятилетнему сроку наблюдения результаты оказались выше



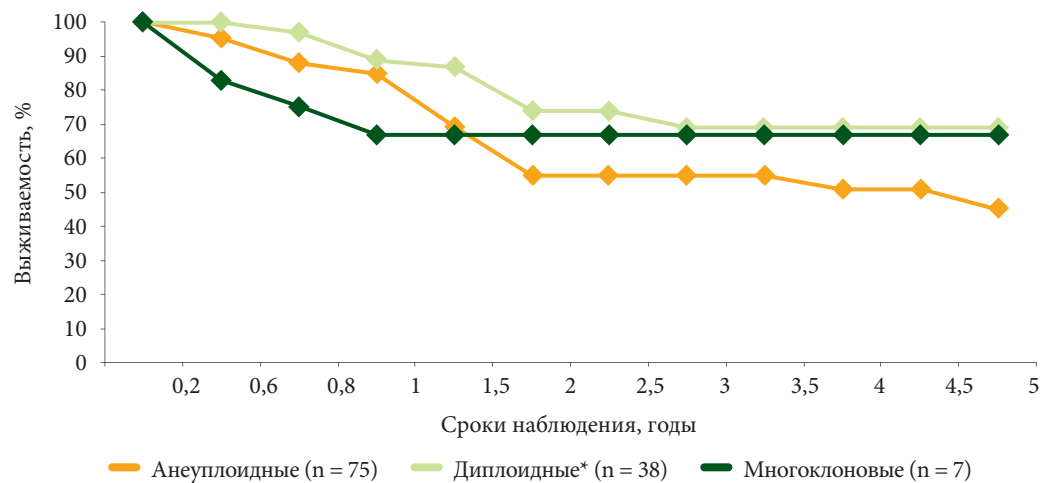
(45,1 ± 11,0%), чем в группе анеуплоидных опухолей (32,7 ± 7,2%), $p < 0,05$. В группе с многокловновыми опухолями показатели безрецидивной выживаемости статистически значимо не отличались ($p = 0,3$) от первых двух групп, безрецидивная выживаемость в течение пяти лет составила 57,1 ± 18,7%. Медиана выживаемости в группе анеуплоидных опухолей составила 14,1 мес., в группе диплоидных – 39,7 мес., в группе многокловновых опухолей – 51,9 мес. При анализе результатов выживаемости у больных РШМ в зависимости от возраста выявлено, что в группе анеуплоидных опухолей выживаемость зависела от возрастной категории больных (табл. 3 и 4).

При анализе результатов выживаемости у больных РШМ в зависимости от возраста выявлено, что в группе анеуплоидных опухолей как общая, так и безрецидивная выживаемость пациенток младше 49 лет составила в течение пяти лет 43,4 ± 8,4% и 32,7 ± 7,2% соответственно, что хуже по сравнению с данными по старшей возрастной категории (> 49 лет): 68,4 ± 9,6% и 45,1 ± 11,0% ($p < 0,05$) соответственно. В группе диплоидных опухолей статистически значимых результатов выживаемости по возрастным категориям не получено. Группа с многокловновыми опухолями с учетом возраста не анализировалась из-за ее малочисленности ($n = 7$).

Отмечено, что при анеуплоидном РШМ частота рецидивов у больных выше, чем при диплоидном раке: 24,0% по сравнению с 2,6% ($p < 0,05$) соответственно. В группе с многокловновыми опухолями рецидивы не выявлены.

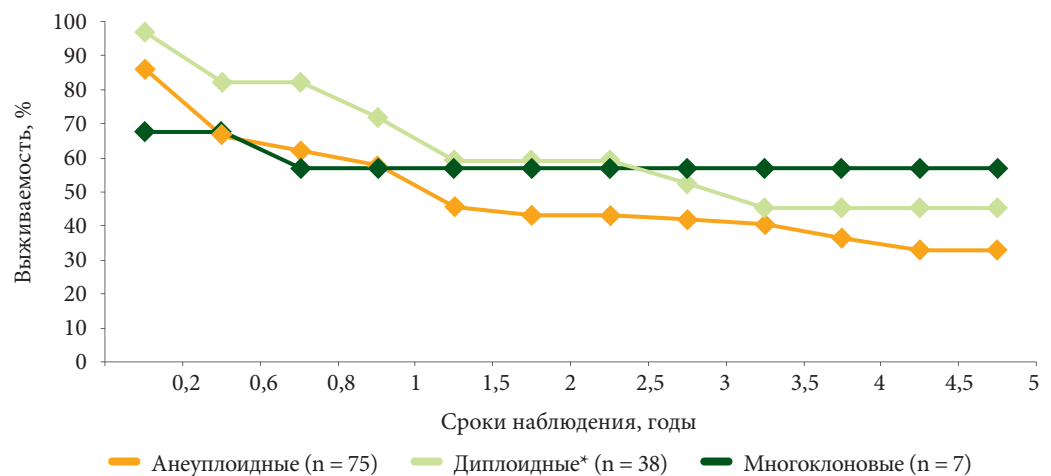
Частота выявления отдаленных метастазов практически одинакова в группах с диплоидными и анеуплоидными опухолями – 28,9% и 25,3% соответственно. В группе с многокловновым РШМ отдаленные метастазы выявлены в 71,4% случаев. Наличие одновременно рецидива и метастазов при диплоидном РШМ выявлено у 5,3% пациенток, а при анеуплоидном – 8%.

Анализ результатов выживаемости в зависимости от показателей ИДНК оказался хуже ($p < 0,05$)



* $p < 0,05$ по сравнению с анеуплоидными опухолями и $p > 0,05$ по сравнению с многокловновыми.
n – число больных.

Рис. 3. Общая выживаемость больных РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом ploидности опухоли



* $p < 0,05$ по сравнению с анеуплоидными опухолями и $p > 0,05$ по сравнению с многокловновыми.
n – число больных.

Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом ploидности опухоли

только по результатам общей выживаемости. При значениях ИДНК в пределах 0,6–0,8, то есть при анеуплоидии с потерей генетического материала, результаты общей выживаемости в течение пяти лет составили 37,8 ± 10,7% по сравнению с 47,3 ± 15,3% в группе больных с ИДНК в пределах 1,1–1,84. Результаты безрецидивной выживаемости в этих категориях оказались статистически не значимы.

Отмечено, что при увеличении стадии РШМ у пациенток с анеуплоид-

ными опухолями ($n = 75$) увеличивалась и доля клеток опухоли, находящаяся в S-фазе клеточного цикла: так, при II стадии РШМ число клеток в S-фазе в большинстве случаев было от 7 до 16%, тогда как при III стадии S < 7% выявлено у 30,6% больных, в пределах от 7 до 14% – у 28% и ≥ 14% – у 2,6%. Похожая тенденция выявлена и при диплоидных опухолях.

В группе анеуплоидных опухолей у больных старше 49 лет наибольшее число клеток в S-фазе клеточного



Таблица 3. Общая выживаемость больных РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом плоидности опухоли и возраста пациентки

Срок наблюдения, годы	Общая выживаемость больных РШМ, %			
	Диплоидные опухоли (n = 38)		Анеуплоидные опухоли (n = 75)	
	Пациентки младше 49 лет (n = 16)	Пациентки старше 49 лет (n = 22)	Пациентки младше 49 лет (n = 28)	Пациентки старше 49 лет (n = 47)
1	75,5 ± 12,3	94,4 ± 5,4	85,5 ± 4,3*	86,8 ± 6,1
3	66,1 ± 13,9	71,1 ± 12,5	54,9 ± 6,7*	68,4 ± 9,6
5	66,1 ± 13,9	71,1 ± 12,5	43,4 ± 8,4*	68,4 ± 9,6

* p < 0,05 по сравнению с группой анеуплоидных опухолей (пациентки старше 49 лет).

n – число больных.

Таблица 4. Безрецидивная выживаемость больных РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом плоидности опухоли и возраста

Срок наблюдения, годы	Безрецидивная выживаемость больных РШМ, %			
	Диплоидные опухоли (n = 38)		Анеуплоидные опухоли (n = 75)	
	Пациентки младше 49 лет (n = 16)	Пациентки старше 49 лет (n = 22)	Пациентки младше 49 лет (n = 28)	Пациентки старше 49 лет (n = 47)
1	51,6 ± 13,5	86,6 ± 7,9	57,6 ± 6,0*	73,9 ± 7,6
3	39,7 ± 13,6	58,1 ± 15,5	41,9 ± 6,4*	55,8 ± 9,1
5	39,7 ± 13,6	43,6 ± 17,1	32,7 ± 7,2*	45,1 ± 11,0

* p < 0,05 по сравнению с группой анеуплоидных опухолей (пациентки старше 49 лет).

n – число больных.

цикла было выше и составило от 7 до 36%, в пределах от 7 до 14% – у 24%, а ≥ 14% – у 2,6% больных по сравнению с пациентками в возрастной категории до 49 лет, у которых оно составило 17,3%, 18,6% и 1,3% соответственно.

Отмечено, что при увеличении количества клеток опухоли в S-фазе до начала курса лучевой терапии результаты выживаемости больных РШМ ухудшаются (рис. 5 и 6). Так, при числе клеток опухоли в S-фазе < 7% общая и безрецидивная выживаемость в течение пяти лет была наиболее высокой и составила 57,2 ± 13,1% и 45,6 ± 11,3%, а при S от 7 до 14% – 32,3 ± 10,3% и 18,2 ± 8,5% (p = 0,03 и p = 0,0006) соответственно. При значениях S ≥ 14% все больные умерли в течение первого года наблюдения от прогрессирования заболевания. Возраст больных в данном случае не показал статистически значимых различий в результатах выживаемости.

Сроки прогрессирования РШМ после проведенного курса лучевой терапии зависели от исходного количества клеток в S-фазе. Чем выше исходное число клеток в S-фазе, тем

лучше ответ опухоли на лучевую терапию, что характеризовалось уменьшением их количества в опухоли после проведенного курса лучевой терапии.

При исходных значениях количества клеток опухоли в S-фазе до 7% поведение опухолевого процесса было менее агрессивным, прогрессирование отмечалось в среднем через 34,1 ± 7,4 мес. после окончания курса ЛТ, при значениях исходного количества клеток опухоли в S-фазе в пределах от 7 до 14% прогрессирование выявлялось через 10,8 ± 4,5 мес., а при S ≥ 14% – через 7,0 ± 2,0 мес.

Аналогично в группе диплоидных опухолей безрецидивная выживаемость выше (p = 0,002) при низком содержании числа клеток в S-фазе: пять лет живы 74,7 ± 10,1% больных. При содержании клеток в S-фазе 7% и более все больные умерли в течение трех лет от прогрессирования заболевания.

Поведение злокачественной опухоли связано не только с морфологическими характеристиками клеток, но и с их пролиферативной активностью и плоидностью. Оценка

этих двух критериев вместе делает прогноз еще более достоверным.

Отмечено, что при увеличении стадии РШМ увеличивалась и пролиферативная активность опухоли среди анеуплоидных опухолей, что характеризует агрессивность течения заболевания. Безрецидивная выживаемость оказалась статистически значимо хуже с увеличением исходных показателей ИП (p = 0,01). При значениях ИП менее 15% в течение пяти лет живы 40,9 ± 9,8% пациенток; при ИП от 15 до 20% – 29,2 ± 14,5% соответственно. При ИП более 20% в течение года прожили только 25,0 ± 12,5% больных.

У женщин до 49 лет показатели выживаемости при ИП 15–20% оказались хуже: все пациентки умерли до истечения трехлетнего срока наблюдения, тогда как общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость у больных старше 49 лет составила 58,9 ± 16,2% и 38,9 ± 18,5% соответственно (p = 0,01). При ИП клеток более 20% все пациентки умерли от прогрессирования заболевания независимо от возрастной категории в течение 5 лет.

В процессе лучевой терапии регрессия опухоли сопровождалась снижением уровня пролиферативной активности, причем чем выше был индекс пролиферации, тем большее его снижение наблюдалось в процессе облучения у большинства больных. Этот факт известен из литературных данных: опухоли с высокой пролиферативной активностью лучше отвечают на лучевое лечение [13–16]. Анализ отдаленных результатов показал, что исходно высокие значения ИП (более 20%) до начала лечения приводят к быстрому прогрессированию РШМ (через 11,4 ± 4,6 мес.) по сравнению с ИП < 15% (20,8 ± 5,7 мес.) и ИП 15–20% (17,9 ± 7,1 мес.) (p < 0,05).

В 92,1% случаев показатели ИП в группе больных с диплоидными опухолями оказались менее 15% и, следовательно, выживаемость больных сопоставима с результатами выживаемости всей группы.

Важным прогностическим фактором РШМ является дифференцировка клеток опухоли при наибо-

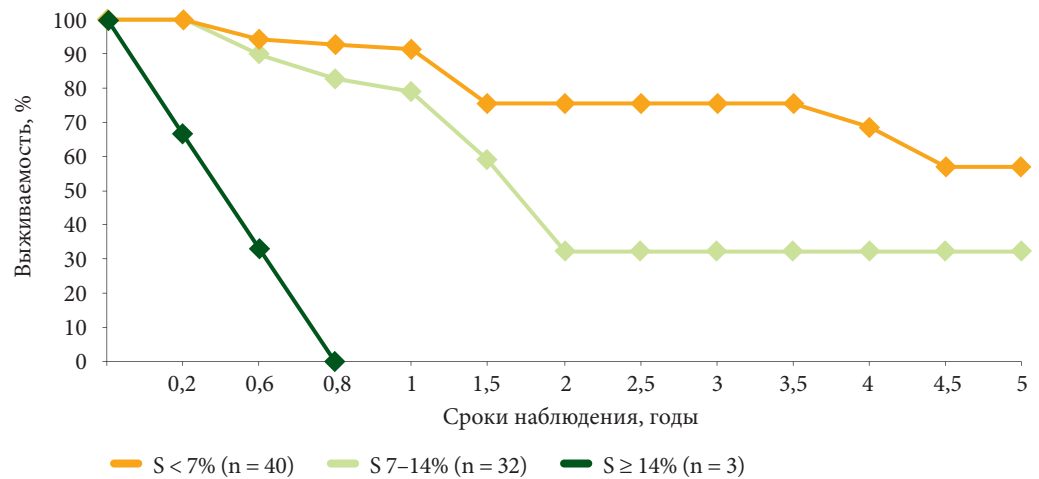


лее часто встречающемся плоскоклеточном раке. Выявлено, что в группе анеуплоидных опухолей с вероятностью 98% ($t = 1,8$; $p = 0,08$) понижение степени дифференцировки опухоли приводит к быстрому прогрессированию. Так, при плоскоклеточном ороговевающем раке прогрессирование в среднем наступало через $29,5 \pm 8,1$ мес. после окончания курса лучевой терапии, при умереннодифференцированном – через $17,2 \pm 5,9$ мес., при низкодифференцированном – через $16,6 \pm 4,5$ мес., а при неороговевающем – через $13,2 \pm 4,2$ мес. Индекс пролиферации (ИП) клеток опухоли при умеренной дифференцировке составил $12,3 \pm 1,4\%$, низкой степени – $14,4 \pm 1,3\%$, что коррелирует с агрессивным поведением опухоли. В группе диплоидных опухолей выявлена статистически значимая ($t = 2,7$; $p = 0,05$) зависимость прогрессирования РШМ от степени дифференцировки клеток плоскоклеточного рака. Средние сроки прогрессирования при плоскоклеточном ороговевающем раке составили $25,9 \pm 5,6$ мес., при умереннодифференцированном – $22,2 \pm 8,9$ мес., при низкодифференцированном – $15,9 \pm 3,2$ мес., а при неороговевающем – $7,8 \pm 1,4$ мес.

В ходе многофакторного регрессионного анализа выявлено, что на агрессивное поведение опухолевого процесса при РШМ III и IV стадий у женщин в возрастной категории до 49 лет статистически значимо оказывают влияние такие морфологические признаки, как низкодифференцированная форма плоскоклеточного рака, высокая пролиферативная активность опухоли (при ИП 15–20%), а также значение ИДНК в пределах 1,1–1,84 и более.

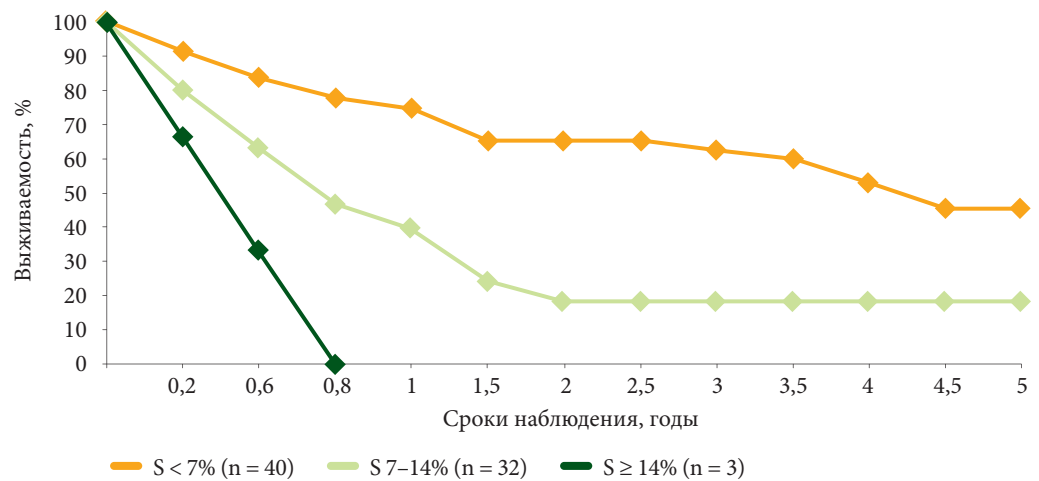
У пациенток старше 49 лет с РШМ III и IV стадий наиболее прогностически значимыми факторами являются ИП более 20% и ИДНК 0,6–0,8.

Такие независимые факторы прогноза, как плоидность и количество клеток опухоли в S-фазе клеточного цикла, следует рассматривать как прогностические у больных при II стадии РШМ.



$p = 0,03$ для всех сравнений; n – число больных.

Рис. 5. Общая выживаемость больных при анеуплоидном РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом количества клеток опухоли в S-фазе



$p = 0,0006$ для всех сравнений; n – число больных.

Рис. 6. Безрецидивная выживаемость больных анеуплоидным РШМ при сочетанной лучевой терапии с учетом количества клеток опухоли в S-фазе клеточного цикла

Заключение

Применение лазерной проточной ДНК-цитофлуориметрии целесообразно в качестве дополнительного метода для определения прогностических количественных показателей при раке шейки матки, особенно таких, как плоидность, индекс пролиферации с одновременной оценкой пропорции клеток в $G_{1/0}$, S , $G_2 + M$ фазах клеточного цикла.

У больных раком шейки матки при III–IV стадии в возрастной категории до 49 лет основными прогностическими факторами являются: низкодифференцированный плос-

коклеточный рак, высокая пролиферативная активность опухоли (при ИП от 15 до 20%), ИДНК в пределах 1,1–1,84 и более. У пациенток старше 49 лет – пролиферативная активность более 20% и ИДНК 0,6–0,8. У данной категории пациенток целесообразно проведение химиолучевой терапии.

Такие независимые факторы прогноза, как плоидность и количество клеток в S-фазе клеточного цикла, следует рассматривать как независимые прогностические критерии у больных при II стадии рака шейки матки. 🌐

Литература
→ С. 60



Оптимизация лечения метастатического колоректального рака: междисциплинарный подход и таргетные препараты

Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Мультидисциплинарные подходы в онкологии», организованная Научным обществом торако-абдоминальных онкологов, была посвящена различным аспектам диагностики и лечения опухолей легкого, печени и поджелудочной железы, проблемам нейроонкологии. Ведущие специалисты России, стран Европы и Америки обсуждали наиболее актуальные вопросы онкологии, в том числе лечение колоректального рака (КРР), который является одной из ведущих причин смертности от злокачественных новообразований. У многих пациентов с этим заболеванием возникают метастазы, и в конечном итоге именно они становятся непосредственной причиной смерти. Моноклональное антитело цетуксимаб, действие которого направлено на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), улучшает общую выживаемость пациентов при использовании в комбинации со стандартной химиотерапией в лечении метастатического КРР.

Новые подходы к лечению метастатического колоректального рака

Выступление профессора Иисуса ГАРСИА-ФОНСИЕСА, руководителя онкологического департамента Университета г. Мадрид (Испания), было посвящено комбинированному лечению метастатических поражений печени при колоректальном раке (КРР).

Прежде всего докладчик обратил внимание слушателей на очевидные успехи лечения КРР, связанные с применением таргетных препаратов. На сегодняшний день общая выживаемость на протяжении четырех и более лет отмечается у 30% больных КРР (рис. 1). КРР не является однородным заболеванием, выделяют несколько его биологических подтипов; при этом определяющую роль играет наличие (мутированный тип) или отсутствие (дикий тип) мутаций гена KRAS. Мутация KRAS наблюдается более чем в 40% случаев таких опухолей.

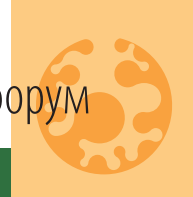
Основные препараты для лечения КРР – фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан, а также таргетные анти-EGFR- и анти-VEGF-препараты.

По мере развития лекарственной терапии зафиксировано увеличение общей выживаемости больных метастатическим КРР. Так, медиана общей выживаемости пациентов при монотерапии 5-фторурацилом (5-ФУ) составляла 11–13 мес., при использовании схемы IFL (иринотекан + 5-ФУ + лейковорин) удалось увеличить этот параметр до 15 мес., при применении FOLFOX (оксалиплатин + 5-ФУ + лейковорин)



Профессор И. Гарсиа-Фонсиес

и FOLFIRI (иринотекан + лейковорин + 5-ФУ) – до 20–21 мес. При использовании режима FOLFOXIRI, включающего оксалиплатин, иринотекан, 5-ФУ и лейковорин, медиана общей выживаемости пациентов достигает 22,6 мес. Сегодня, при применении цетуксимаба, подчеркнул докладчик, наилучший показатель составляет 23,5 мес. (режим FOLFIRI + цетуксимаб для пациентов с диким типом KRAS). Прежде чем остановиться на современных схемах терапии метастатического КРР, профессор И. Гарсиа-Фонсиес обратил внимание слушателей на то, что для



«Мультидисциплинарные подходы в онкологии»

успешного лечения этого заболевания в первую очередь следует определить стратегию и интенсивность первой линии терапии с использованием оптимальной комбинации таргетных и химиопрепаратов, и первым шагом должно стать определение цели лечения исходя из того, каких успехов можно достичь у данного пациента.

Следующий этап выработки стратегии лечения – исследование биологии опухоли: необходимо понять, является ли она неактивной (медленно прогрессирующей) или агрессивной. Кроме того, необходимо определить KRAS-статус опухоли: дикий тип гена или мутированный.

Еще один важный фактор, определяющий успех лечения, – функциональное состояние пациента. По данному признаку больных можно разделить на три группы. К первой группе относятся пациенты с потенциально резектабельными метастазами, ко второй – больные с нерезектабельными метастазами и большим объемом опухолевого поражения или симптоматикой, связанной с опухолью. Третья группа – пациенты с нерезектабельными метастазами, у которых наблюдается изначально асимптоматичное и менее агрессивное течение заболевания. По словам докладчика, для больных первой и второй групп требуется более интенсивная терапия, тогда как скрытое течение болезни говорит о том, что пациент является кандидатом на менее агрессивное лечение. «Для того чтобы обеспечить высокую частоту ответа на терапию и добиться определенных показателей резектабельности, мы должны строго отбирать больных, – отметил профессор И. Гарсиа-Фонсиес. – Для этого требуется междисциплинарный подход».

Для лечения пациентов первой группы с потенциально резектабельными метастазами KPP в печень определение статуса KRAS очень важно. При терапии с применением цетуксимаба частота ответа на терапию у пациентов с диким типом KRAS намного выше по сравнению с теми, у кого обнаружен мутированный тип KRAS.

Недавно было обнаружено, что не все мутации KRAS являются одинаковыми в отношении исхода лечения, например, мутация G13D более близка к дикому типу по сравнению с другими видами мутаций. В исследовании W. de Roock и соавт.¹ была проверена гипотеза о том, что у пациентов с мутацией KRAS G13D результаты терапии цетуксимабом превосходят результаты лечения больных с другими мутациями KRAS. Были изучены результаты лечения 579 больных, резистентных к химиотерапии KPP, получавших цетуксимаб в 2001–2008 гг. в рамках клинических исследований CO.17, BOND, MABEL, EMR202600, EVEREST, BABEL и SALVAGE или вне исследований. Влияние различных мутаций на результаты терапии изучалось in

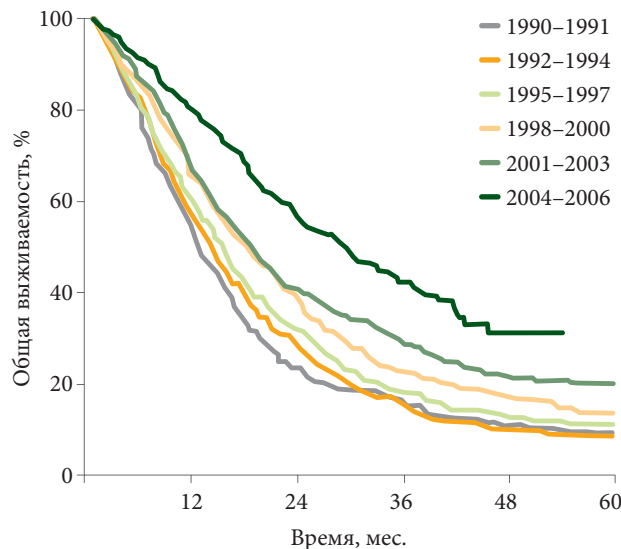


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с метастатическим KPP в разные годы

vitro путем создания изогенных клеточных линий с диким типом KRAS, с мутациями G12V или G13D, которые затем подвергались воздействию цетуксимаба. Основной конечной точкой была общая выживаемость, вторичными конечными точками – частота ответа на терапию и выживаемость без прогрессирования. Было установлено, что медиана общей выживаемости пациентов с мутацией G13D (n = 32) составила 7,6 мес. (95% ДИ 5,7–20,5), что несколько выше, чем медиана общей выживаемости пациентов с другими мутациями (5,7 мес., 95% ДИ 4,9–6,8), отношение рисков (ОР) 0,50 (95% ДИ 0,31–0,81; p = 0,005). Более длительной была у этих пациентов и выживаемость без прогрессирования (медиана 4,0 мес. (95% ДИ 1,9–6,2) против 1,9 мес. (95% ДИ 1,8–2,8)), ОР 0,51 (95% ДИ 0,32–0,81; p = 0,004). Анализ моделей in vitro и мышинной модели показал, что клетки KPP с мутацией G12V были менее чувствительны к цетуксимабу, чем клетки с мутацией G13D и клетки с диким типом KRAS.

Профессор И. Гарсиа-Фонсиес ознакомил собравшихся с результатами сводного анализа данных клинических исследований CRYSTAL (Cetuximab combined with irinotecan in first-line therapy for metastatic colorectal cancer) и OPUS (Oxaliplatin and cetuximab in first-line treatment of mCRC), в ходе которых изучались ответ на лечение цетуксимабом, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость больных с мутацией G13D по сравнению с результатом лечения больных с другими мутациями KRAS или с диким типом

¹ De Roock W, Jonker D.J., Di Nicolantonio F. et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // JAMA. 2010. Vol. 304. № 16. P. 1812–1820.

Онкология



Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием

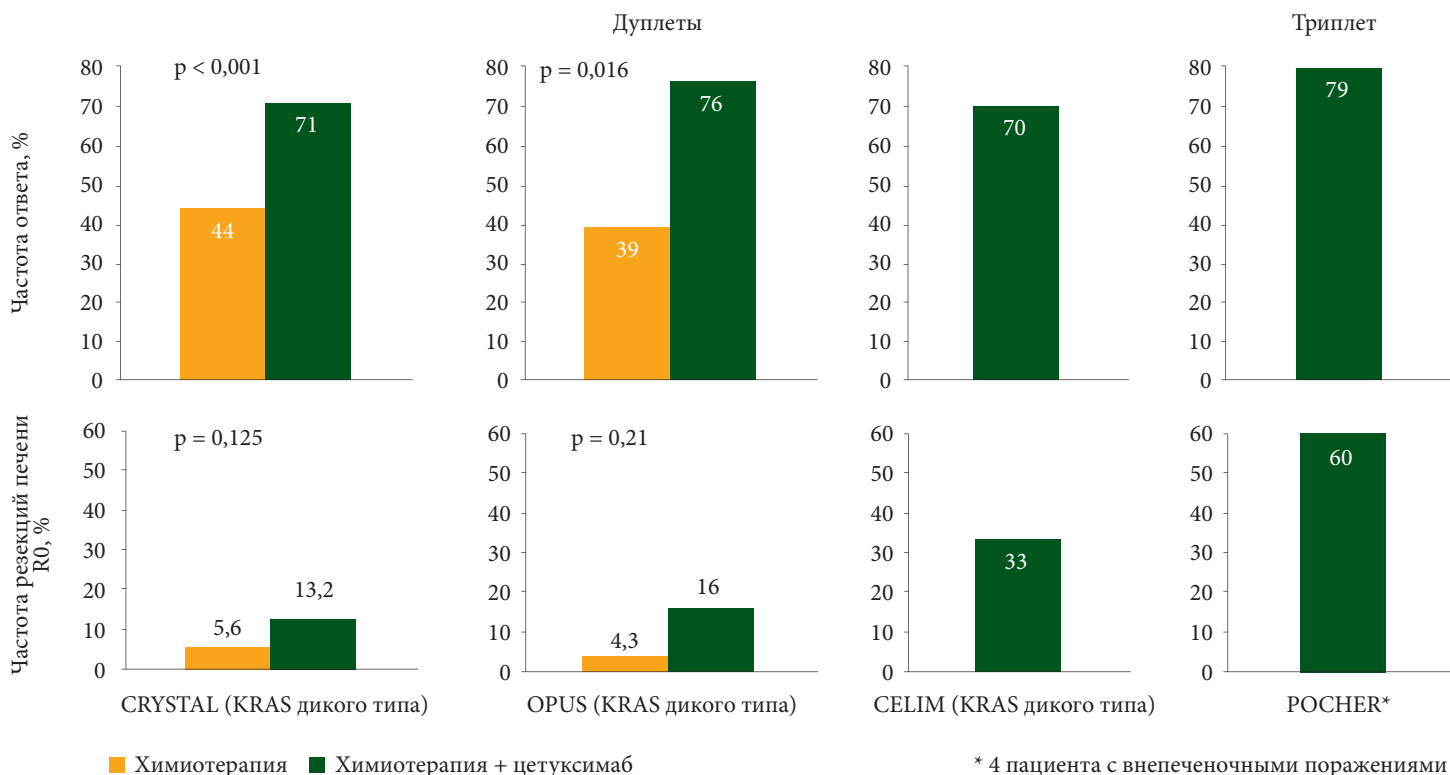


Рис. 2. Применение цетуксимаба повышает частоту ответа на терапию и частоту резекций печени у больных метастатическим КРР⁴⁻⁷

KRAS². В анализ вошли данные по 689 пациентам, сравнивались результаты химиотерапии и химиотерапии в комбинации с цетуксимабом: 447 против 398 пациентов с KRAS дикого типа, 41 против 42 пациентов имели мутацию G13D, 201 против 249 пациентов имели другие мутации KRAS. Было показано, что добавление цетуксимаба в первую линию химиотерапии значительно улучшает результаты лечения для больных метастатическим КРР с диким типом KRAS. Как показывает исследование OPUS, 85% больных КРР с метастазами в печень нерезектабельны, но применение цетуксимаба в сочетании с химиотерапией делает от 10 до 30% из них потенциально резектабельными³.

В рандомизированном исследовании II фазы CELIM (Cetuximab in neoadjuvant treatment of non-resectable colorectal liver metastases) и исследовании POCHER (Preoperative chemotherapy for hepatic resection) пациенты, являвшиеся технически нерезектабельными, получали неoadъювантную терапию цетуксимабом. После лечения цетуксимабом до 60% этих пациентов достигли уровня резектабельности⁴. Таким образом, частота резекций варьируется от 13,2% в исследовании CRYSTAL до 60% в исследовании POCHER (рис. 2). Отвечая на вопрос, почему частота резекций печени столь сильно отличается в разных исследованиях, докладчик обратил внимание на то, что в исследованиях

² Tejpar S., Bokemeyer C., Celik I. et al. Influence of KRAS G13D mutations on outcome in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 3511.

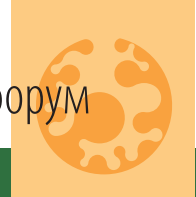
³ Nordlinger B., van Cutsem E., Rougier P. et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group // Eur. J. Cancer. 2007. Vol. 43. № 14. P. 2037–2045.

⁴ Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W.O. et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11. № 1. P. 38–47.

⁵ Kohne C., Bokemeyer C., Heeger S. et al. Efficacy of chemotherapy plus cetuximab according to metastatic site in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CRYSTAL and OPUS studies // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 3576.

⁶ Bechstein W.O., Lang H., Köhne C. et al. Resectability and agreement between surgeons: Review of CT and MR scan of the CELIM study: Multicenter randomized trial of cetuximab/FOLFOX versus cetuximab/FOLFIRI in unresectable liver metastases // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2009. Vol. 27. № 15S. Suppl. Abstract 4091.

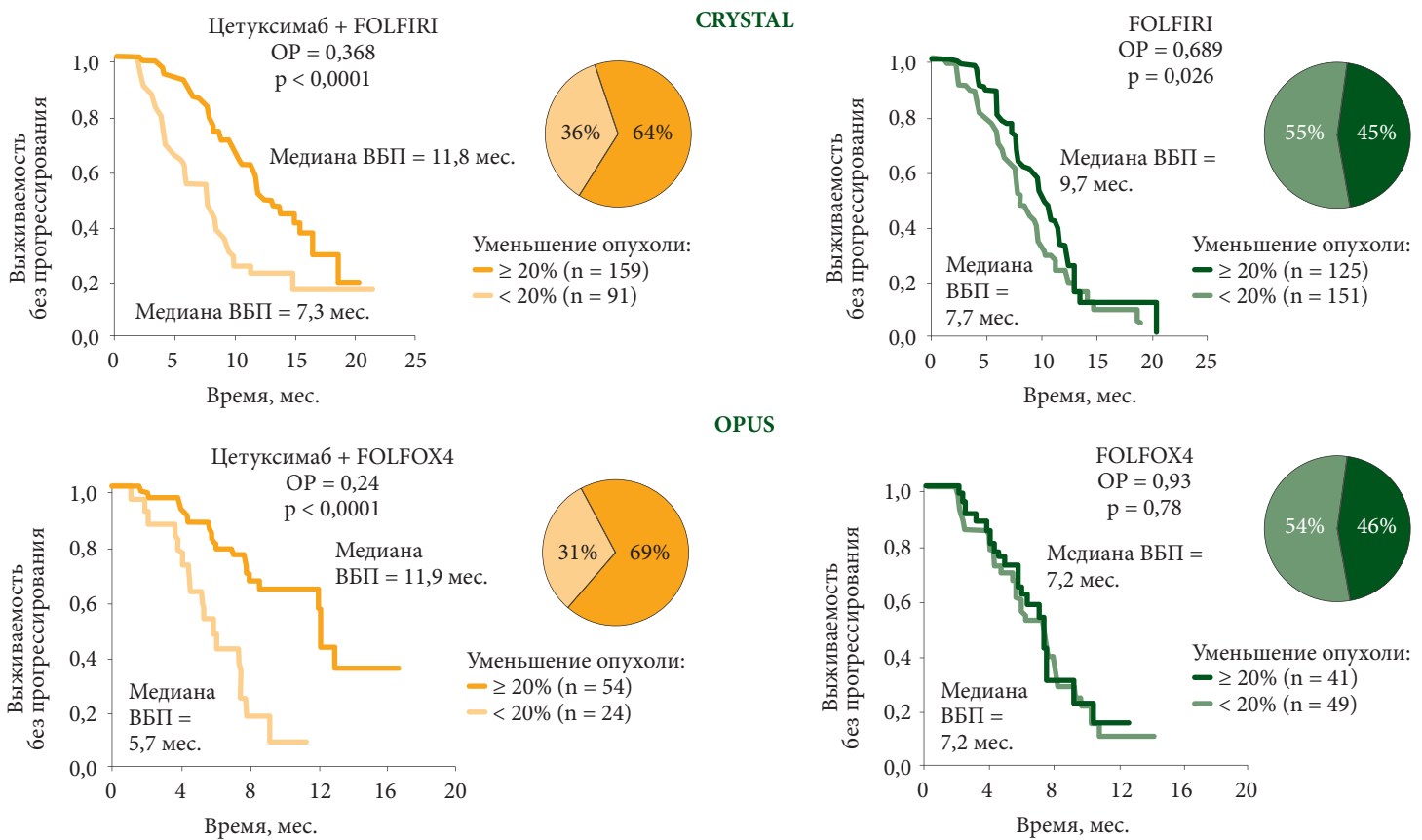
⁷ Garufi C., Torsello A., Tumolo S. et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial // Br. J. Cancer. 2010. Vol. 103. № 10. P. 1542–1547.



«Мультидисциплинарные подходы в онкологии»

CRYSTAL и OPUS решение об операции принималось онкологами, а в исследованиях CELIM и POSHER это решение принималось командой, в которую входили химиотерапевты и хирурги-гепатологи. Частота резекций увеличивалась для всех больных, которые получали цетуксимаб, но если решение о резектабельности принималось междисциплинарной командой, то частота резекций оказывалась выше. Таким образом, подчеркнул профессор И. Гарсиа-Фонсиес, междисциплинарный подход, когда процесс принятия решения об операции происходит при тесном сотрудничестве хирургов и химиотерапевтов, эффективен, и его необходимо широко применять.

Что касается неoadъювантной терапии с применением других моноклональных антител, добавление панитумумаба к режимам терапии FOLFOX и FOLFIRI, по словам профессора И. Гарсиа-Фонсиеса, не приводило к повышению частоты ответа на терапию у пациентов⁸. Добавление бевацизумаба к режиму FOLFOX/XELOX (Кселода (капецитабин) + оксалиплатин) также не приводило к достоверному увеличению частоты резекций⁹. В исследовании эффекта добавления бевацизумаба к схеме CAPOX (капецитабин + оксалиплатин) в периоперационном лечении пациентов с метастазами КРР только в печень¹⁰ приняли участие 45 больных, 15 из которых



ВВП – выживаемость без прогрессирования; ОР – отношение рисков; n – число пациентов.

Рис. 3. Применение цетуксимаба в комбинации с химиотерапией у больных с нерезектабельными метастазами в печень – сокращение объема опухоли и увеличение выживаемости без прогрессирования¹¹

⁸ Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 31. P. 4697–4705.

⁹ Okines A., Puerto O.D., Cunningham D. et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial // Br. J. Cancer. 2009. Vol. 101. № 7. P. 1033–1038.

¹⁰ Wong R., Cunningham D., Barbachano Y. et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22. № 9. P. 2042–2048.

¹¹ Piessevaux H., Bokemeyer C., Schlichting M. et al. Impact of early tumor shrinkage on long-term outcome in metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFOX4 with or without cetuximab: Lessons from the OPUS trial // J. Clin. Oncol. Gastrointestinal Cancers Symposium. 2011. Vol. 29. № 4. Suppl. Abstract 398.



Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием

Таблица 1. Увеличение общей выживаемости пациентов при применении цетуксимаба в составе стандартной химиотерапии¹³

Режим терапии	Медиана ОБ, мес.	ОР (95% ДИ)	p
FOLFIRI/FOLFOX4 (n = 447)	19,5	0,81 (0,69–0,94)	0,0062
Цетуксимаб + FOLFIRI/FOLFOX4 (n = 398)	23,5		

n – число пациентов; ОБ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков.

были изначально признаны резектабельными, 30 – нерезектабельными. Из 15 потенциально резектабельных пациентов полная резекция (R0) оказалась возможной только у 9 пациентов (20% от общего числа больных). Из 30 изначально нерезектабельных пациентов после получения терапии CAPOX + бевацизумаб 10 больных стали потенциально резектабельными и 7 были прооперированы. Говоря о безопасности лечения, докладчик отметил повышение частоты возможных кровотечений и осложнений в процессе заживления.

Положительную оценку профессора И. Гарсиа-Фонсиеса получило применение цетуксимаба в комбинации с химиотерапией в периоперационном периоде (2 недели до операции / 2 недели после операции), которое приводит к достоверным изменениям объема опухоли. При данной схеме лечения наблюдается достоверный ответ со стороны опухоли в виде уменьшения ее объема, что приводит к повышению частоты резекций R0. Профессор И. Гарсиа-Фонсиес отметил благоприятный профиль безопасности данной терапии.

Лечение пациентов второй группы (больные с нерезектабельными метастазами в печень, большим объемом опухоли и связанными с опухолью клиническими проявлениями) заключается в том, чтобы добиться в первую очередь сокращения размеров опухоли.

Применение у таких больных в первой линии терапии цетуксимаба в комбинации с химиотерапией (режимы FOLFOX и FOLFIRI) в течение 8 недель вызывало сокращение объема опухоли и повышало показатели выживаемости без прогрессирования (рис. 3).

У пациентов, которые получали только стандартную химиотерапию, без цетуксимаба, таких результатов не обнаружено (рис. 3). Таким образом, применение цетуксимаба у больных с нерезектабельными метастазами КРР в печень открывает перспективу улучшения качества жизни и ее продления.

Установлено, что ответ на химиотерапию FOLFIRI в комбинации с цетуксимабом выше, чем на стандарт-

ную химиотерапию, а выраженность симптомов заболевания значительно уменьшается¹².

Целью лечения пациентов третьей группы, в которую вошли больные с нерезектабельными метастазами и изначально бессимптомным течением заболевания, явилось замедление прогрессирования и уменьшение системного влияния опухоли на организм. Течение заболевания у таких больных было менее агрессивным, объем опухоли относительно меньше, чем у больных второй группы. Основной задачей терапии и этих пациентов было улучшение качества жизни и повышение выживаемости.

По данным исследований CRYSTAL и OPUS, применение цетуксимаба в комбинации со стандартной химиотерапией статистически увеличивает общую выживаемость таких больных до 23,5 мес. (табл. 1)¹³. По словам докладчика, у пациентов с КРР без поражения печени общая выживаемость увеличивается на 3,5–5 и более месяцев по сравнению с показателями у больных с нерезектабельными метастазами в печень.

Заключение

Подводя итог выступления, профессор И. Гарсиа-Фонсиес подчеркнул, что сегодня медицина вступает в эру персонализированного подхода к каждому пациенту, включающего использование молекулярно-диагностического тестирования и таргетных препаратов. Применение цетуксимаба в составе первой линии комбинированной лекарственной терапии улучшает общую выживаемость больных метастатическим КРР. Необходимо определять оптимальную стратегию и цели лечения для каждого больного метастатическим КРР с учетом их индивидуальных характеристик. Очень важно развивать более тесное сотрудничество между врачами различных специализаций, принимающих участие в ведении больных, так как внедрение междисциплинарного подхода способствует оптимизации лечения. 🌟

¹² Griebbsch I., Lang I., Sartorius U., van Cutsem E. The effect of tumor response on quality of life (QoL) in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis from the CRYSTAL study // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 3626.

¹³ Bokemeyer C., Kohne C., Rougier P. et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract 3506.

ЭРБИТУКС® ЦЕТУКСИМАБ

Блокируя рост опухоли – продлевает жизнь

Эрбитукс в 1-ой линии терапии мКРР¹ индивидуальный подход для оптимизации результатов лечения

Merck Serono Oncology | Combination is key™

ЭРБИТУКС (цетуксимаб): краткая инструкция по медицинскому применению. ПРИМЕЧАНИЕ: перед назначением ЭРБИТУКСа следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Форма выпуска: *ЭРБИТУКС, раствор для инфузий 5 мг/мл. Каждый стеклянный флакон содержит 10 мл, 20 мл, 50 мл или 100 мл раствора. На рынке могут быть представлены не все размеры флаконов. Вспомогательные вещества: натрия хлорид, глицин, полисорбат-80, лимонной кислоты моногидрат, натрия гидроксид, вода для инъекций. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (мКРР) в комбинации со стандартной химиотерапией (ХТ) или в виде монотерапии (МТ) мКРР в случае неэффективности предшествующей ХТ иринотеканом или оксалиплатином, а также при непереносимости иринотекана: местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (МРПРГШ) в комбинации с лучевой терапией (ЛТ); рецидивирующего или метастатического (РМ) ПРПШ в комбинации с ХТ на основе препаратов платины или в случае неэффективности предшествующей ХТ платиносодержащими препаратами или в виде МТ РМПРПШ при неэффективности предшествующей ХТ. Дозы и способ применения: ЭРБИТУКС вводится 1 раз в неделю. Начальная доза (400 мг/м²) вводится внутривенно капельно в течение 120 минут; последующие дозы (250 мг/м²) вводятся в течение 60 минут. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин. Для введения препарата следует использовать отдельную внутривенную линию. Введение следует выполнять под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. Необходим тщательный мониторинг пациента в течение инфузии и в течение не менее 1 часа после ее завершения. Необходимо иметь оборудование и лекарственные препараты для проведения реанимационных мероприятий. Перед первой инфузией препарата следует выполнить премедикацию антигистаминным средством и кортикостероидом; Также рекомендуется ее проведение и перед всеми последующими инфузиями. *ЭРБИТУКС 5 мг/мл: вводится внутривенно с использованием инфузионной помпы, системы для внутривенных инфузий или шприцевой помпы со встроенным фильтром. ЭРБИТУКС вводится первым; введение химиопрепаратов производится не ранее чем через 1 час после завершения инфузии ЭРБИТУКСа. мКРР: терапия ЭРБИТУКСом должна продолжаться до прогрессирования заболевания. ПРПШ (местнораспространенный): терапию ЭРБИТУКСом начинают за 1 неделю до лучевой терапии и продолжают до завершения ее курса. Применение в отдельных популяциях: не требуется коррекции дозы препарата у лиц пожилого возраста (опыт применения у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен). Безопасность и эффективность препарата у детей не определены. В исследования включались только пациенты, имевшие адекватную функцию почек, печени и костного мозга. Противопоказания: реакции гиперчувствительности (3 или 4 степени) на ЭРБИТУКС в анамнезе. Следует также оценить противопоказания к применению совместно назначаемых химиотерапевтических средств или лучевой терапии. Особые предостережения и меры предосторожности: Инфузионные реакции: при применении ЭРБИТУКСа отмечались тяжелые инфузионные реакции. Их развитие обычно происходит в течение первой инфузии препарата и до 1 часа после ее завершения, однако они могут развиваться и через несколько часов или во время последующих инфузий. При развитии тяжелых инфузионных реакций необходима немедленная отмена ЭРБИТУКСа; может потребоваться проведение неотложной терапии. При развитии инфузионных реакций легкой или средней степени тяжести необходимо уменьшить скорость инфузии и придерживаться ее во время всех последующих инфузий. Необходим тщательный мониторинг пациентов, имеющих недостаточно хорошее общее состояние и сердечно-легочные заболевания в анамнезе. Кожные реакции: при развитии у пациента тяжелых кожных реакций (≥3 степени) лечение ЭРБИТУКСом следует временно прекратить. Возобновление терапии допускается только после разрешения симптоматики до уровня, соответствующего не более 2 степени. Развитие второго или третьего эпизода тяжелых кожных реакций требует снижения дозы препарата (до 200 мг/м² после второго и до 150 мг/м² – после третьего эпизода) при его повторных введениях, выполнение которых допускается только после разрешения симптоматики до уровня, соответствующего не более 2 степени. Развитие четвертого эпизода тяжелой кожной реакции или отсутствие ее разрешения до уровня, соответствующего 2 степени, в течение междозового интервала, требует завершения терапии ЭРБИТУКСом. Нарушения со стороны дыхательной системы: описаны единичные случаи интерстициальных заболеваний легких с неизвестной причинно-следственной связью с применением ЭРБИТУКСа. При постановке данного диагноза ЭРБИТУКС следует немедленно отменить и начать соответствующее лечение. Электролитные нарушения: описаны случаи развития тяжелой гипонатриемии, обратимой после отмены ЭРБИТУКСа. Беременность и лактация: применение ЭРБИТУКСа в период беременности или у женщин, не использующих адекватные методы контрацепции, допускается только в случаях, когда потенциальная польза препарата для матери превосходит его потенциальный риск для плода. Не рекомендуется грудное кормление на фоне терапии ЭРБИТУКСом и в течение 2 месяцев после введения последней дозы. Нежелательные эффекты: очень часто (≥1/10): кожные реакции (преимущественно акнеподобная кожная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, десквамация, гипертрихоз, а также нарушения со стороны ногтей и единичные случаи некрозов кожи), гипонатриемия, инфузионные реакции легкой или средней степени (в частности, повышение температуры тела, озноб, головноекружение или диспноэ), мукозит легкой или средней степени, который может приводить к развитию носовых кровотечений, повышение активности печеночных ферментов. Часто (≥1/100, <1/10): головная боль, конъюнктивит, диарея, тошнота, рвота, утомляемость, дегидратация, гипокальциемия, анорексия, снижение массы тела, тяжелые инфузионные реакции, в редких случаях – летальный исход, некоторых из которых могут иметь анафилактическую или анафилактоидную природу (в том числе бронхоспазм, крапивница, повышение или снижение артериального давления, потеря сознания или шок); в редких случаях – стенокардия, инфаркт миокарда или остановка сердца. Нечасто (>1/1000, <1/100): блефарит, кератит, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии. Частота неизвестна: суперинфекции кожных поражений с развитием осложнений (в частности, флегмоны, рожистого воспаления, стафилококкового ожогоподобного кожного синдрома или сепсиса), асептический менингит. При применении ЭРБИТУКСа в комбинации с лучевой терапией на область головы и шеи возможно развитие дополнительных нежелательных эффектов, типичных для лучевой терапии (в частности, мукозита, лучевого дерматита, дисфагии или лейкопении, преимущественно в виде лимфоцитопении). Частота тяжелого острого лучевого дерматита, мукозита и поздних постлучевых нарушений была несколько выше при комбинированной лучевой терапии и цетуксимабом. Владелец регистрационного удостоверения: Мерк КГаА, Франкфуртер штрассе 250, 64293 Дармштадт, Германия. Номер регистрационного удостоверения ЛСР - 002745/09. ЭРБИТУКС® – зарегистрированный товарный знак компании ImClone LLC, подразделения, принадлежащего Eli Lilly and Company, используемый по лицензии компании Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

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

Merck Serono

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

Компания Merck Serono
является подразделением
компании Merck

MERCK



Литература

Н.Н. СЕМЕНОВ

Алимта (пеметрексед): эффективность при солидных опухолях

1. *Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V. et al.* Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 9. P. 1589–1597.
2. *Niyikiza C., Baker S.D., Seitz D.E. et al.* Homocysteine and methylmalonic acid: markers to predict and avoid toxicity from pemetrexed therapy // *Mol. Cancer Ther.* 2002. Vol. 1. № 7. P. 545–552.
3. *Horiike A., Tanaka H., Sakatani T. et al.* An evaluation of plasma homocysteine levels and the hematological toxicity of pemetrexed even with folate supplementation // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 2594.
4. *Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J. et al.* Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 14. P. 2636–2644.
5. *Clarke S., Millward M., Findlay M. et al.* Activity of the multi-targeted antifolate MTA (LY231514) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Ann. Oncol.* 1998. Vol. 9. P. 86.
6. *Rusthoven J.J., Eisenhauer E., Butts C. et al.* Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. № 4. P. 1194–1199.
7. *Smit E.F., Mattson K., von Pawel J. et al.* ALIMTA (pemetrexed disodium) as second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a phase II study // *Ann. Oncol.* 2003. Vol. 14. № 3. P. 455–460.
8. *Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 21. P. 3543–3551.
9. *Scagliotti G., Hanna N., Fossella F. et al.* The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies // *Oncologist.* 2009. Vol. 14. № 3. P. 253–263.
10. *Cohen M.H., Cortazar P., Justice R., Pazdur R.* Approval summary: pemetrexed maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Oncologist.* 2010. Vol. 15. № 12. P. 1352–1358.
11. *Paz-Ares L.G., De Marinis F., Dediu M. et al.* PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2011. Vol. 29. № 18. Suppl. Abstract CRA7510.
12. *Cepi P., Volante M., Saviozzi S. et al.* Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase // *Cancer.* 2006. Vol. 107. № 7. P. 1589–1596.
13. *Hashimoto H., Ozeki Y., Sato M. et al.* Significance of thymidylate synthase gene expression level in patients with adenocarcinoma of the lung // *Cancer.* 2006. Vol. 106. № 7. P. 1595–1601.
14. *Socinski M.A., Smit E.F., Lorigan P. et al.* Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemo-

therapy-naïve patients with extensive-stage small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 28. P. 4787–4792.

15. *Socinski M.A., Weissman C., Hart L.L. et al.* Randomized phase II trial of pemetrexed combined with either cisplatin or carboplatin in untreated extensive-stage small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 30. P. 4840–4847.
16. *Oettle H., Richards D., Ramanathan R.K. et al.* A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. № 10. P. 1639–1645.
17. *Ma C.X., Steen P., Rowland K.M., Niedringhaus R.D. et al.* A phase II trial of a combination of pemetrexed and gemcitabine in patients with metastatic breast cancer: an NCCTG study // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17. № 2. P. 226–231.
18. *Celio L., Sternberg C.N., Labianca R. et al.* Pemetrexed in combination with oxaliplatin as a first-line therapy for advanced gastric cancer: a multi-institutional phase II study // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. № 6. P. 1062–1067.
19. *Louvet C., André T., Gamelin E. et al.* Phase II study of biweekly pemetrexed plus irinotecan as second-line therapy for metastatic colorectal cancer // *J. Oncol.* 2010. Article ID 785934.
20. *Sehouli J., Alvarez A.M., Manouchehrpour S. et al.* A phase II trial of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with recurrent ovarian or primary peritoneal cancer // *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 124. № 2. P. 205–209.

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, А.С. КАЛПИНСКИЙ, А.Н. АНДРИАНОВ, К.М. НЮШКО
Сорафениб в лечении метастатического рака почки

1. *Keane T., Gillatt D., Evans C.P., Tubaro A.* Current and future trends in treatment of renal cancer // *Eur. Urol.* 2007. Suppl. 6. P. 374–384.
2. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2010 году. М., 2011.
3. *Bracarda S., De Simone V.* Sequential therapies in metastatic renal cell carcinoma: option or strategy? // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 54. № 6. P. 1219–1222.
4. *Ljungberg B., Cowan N., Hanbury D.C. et al.* Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology, 2010. 48 p. // www.uroweb.org.
5. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer // National Comprehensive Cancer Network Web site www.nccn.org.
6. *Rini B.I., Wilding G., Hudes G. et al.* Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 27. P. 4462–4468.
7. *Choueiri T.K., Brick A.J., McDermott D. et al.* Treatment and dosing patterns for angiogenesis inhibitor (AIS) therapies in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. Suppl. P. viii191. Abstract 593P.
8. *Dudek A.Z., Zolnierek J., Dham A. et al.* Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma // *Cancer.* 2009. Vol. 115. № 1. P. 61–67.
9. *Dutcher J.P., Wilding G., Hudes G.R. et al.* Sequential axitinib (AG-013736) therapy of patients (pts) with metastatic clear cell renal cell cancer (RCC) refractory to sunitinib and sorafenib, cytokines and sorafenib, or sorafenib alone // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2008. Vol. 26. № 15. Suppl. Abstract 5127.



Литература

10. Heuer R., Eichelberg C., Zacharias M., Heinzer H. Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib // Eur. Urol. 2009. Vol. 8. № 183. Abstract 251.
11. Escudier B., Ravaud A., Oudard S. et al. Phase-3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs placebo in metastatic renal cell carcinoma // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19. P. viii45. Abstract 720.
12. Motzer R., Kay A., Figlin R. et al. Updated data from a phase III randomized trial of everolimus (RAD001) versus PBO in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // ASCO Genitourinary Cancers Symposium. 2009. Abstract 278.
13. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9637. P. 449–456.
14. Porta C., Procopio G., Sabbatini R. et al. Retrospective analysis of the sequential use of sorafenib and sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) // Eur. J. Urol. 2009. Vol. 8. Suppl. 4. P. 183. Abstract 252.
15. Richter S., Pfister D., Thur D. et al. Second-line treatment of progressive metastatic renal cell cancer with temsirolimus following first-line therapy with sunitinib or sorafenib // Onkologie. 2009. Vol. 31. P. 324. Abstract V684.
16. Rini B.I., Michaelson M.D., Rosenberg J.E. et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 22. P. 3743–3748.
17. Sablin M.P., Negrier S., Ravaud A. et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma // J. Urol. 2009. Vol. 182. № 1. P. 29–34.
18. Shepard D.R., Rini B.I., Garcia J.A. et al. A multicenter prospective trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitinib or bevacizumab // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2008. Vol. 26. № 15S. Suppl. Abstract 5123.
19. Tamaskar I., Garcia J.A., Elson P. et al. Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy // J. Urol. 2008. Vol. 179. № 1. P. 81–86.
20. www.clinicaltrials.gov.
21. Zimmermann K., Schmittl A., Steiner U. et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib // Oncology. 2009. Vol. 76. № 5. P. 350–354.
22. Bukowski R.M., Eisen T., Szczylik C. et al. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomarker analysis // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2007. Vol. 25. № 18S. Suppl. Abstract 5023.
23. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 2. P. 125–134.
24. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

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



Литература

- treatment approaches in renal cancer global evaluation trial // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 20. P. 3312–3318.
25. *Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al.* Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 2. P. 125–134.
26. *Jonasch E., Corn P., Ashe R.G. et al.* Randomized phase II study of sorafenib with or without low-dose IFN in patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2007. Vol. 25. № 18S. Suppl. Abstract 5104.
27. *Szczylik C., Demkow T., Staehler M. 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. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2007. Vol. 25. № 18S. Suppl. Abstract 5025.
28. *Beck J., Bajetta E., Escudier B. et al.* A large open-label, non-comparative, phase III study of the multi-targeted kinase inhibitor sorafenib in European patients with advanced renal cell carcinoma // *Eur. J. Cancer Suppl.* 2007. Vol. 5. P. 4506.
29. *Knox J.J., Figlin R.A., Stadler W.M. et al.* The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial in North America: Safety and efficacy // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2007. Vol. 25. № 18S. Suppl. Abstract 5011.
30. *Stadler W.M., Figlin R.A., McDermott D.F. et al.* Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America // *Cancer*. 2010. Vol. 116. № 5. P. 1272–1280.
31. *Di Lorenzo G., Carteni G., Autorino R. et al.* Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 27. P. 4469–4474.
32. *Sablin M.P., Bouaita L., Balleyguier C. et al.* Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: Retrospective analysis in 90 patients // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2007. Vol. 25. № 18S. Suppl. Abstract 5038.
33. *Sablin M.P., Negrier S., Ravaud A. et al.* Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma // *J. Urol.* 2009. Vol. 182. № 1. P. 29–34.
34. *Heuer R., Eichelberg C., Zacharias M., Heinzer H.* Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib // *Eur. Urol.* 2009. Vol. 8. P. 183. Abstract 251.
35. *Porta C., Procopio G., Carteni G. et al.* Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal-cell carcinoma (RCC): an Italian multicentre retrospective analysis of 189 patient cases // *BJU Int.* 2011. Vol. 108. № 8. Pt. 2. P. E250–E257.
36. *Herrmann E., Marschner N., Grimm M.O. et al.* Sequential therapies with sorafenib and sunitinib in advanced or metastatic renal cell carcinoma // *World J. Urol.* 2011. Vol. 29. № 3. P. 361–366.
37. *Buchler T., Klapka R., Melichar B. et al.* Sunitinib followed by sorafenib or vice versa for metastatic renal cell carcinoma – data from the Czech registry // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. № 2. P. 395–401.
38. *Liewen H., Chastonay R., Haile S. et al.* Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in metastasized renal cell cancer (mRCC): a retrospective multi-centre study and meta-analysis of available trials // *Onkologie*. 2011. Vol. 34. Suppl. 6. P. 183. Abstract P620.
39. *Wang S.-T. et al.* Safety and treatment patterns of angiogenesis inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma: evidence from US community oncology clinics // *Eur. J. Cancer Suppl.* 2009. Vol. 7. P. 436. Abstract 7413.

Н.В. ДОБРОВА

Цетуксимаб в лечении метастатического колоректального рака

1. *Moosmann N., Heinemann V.* Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer // *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2007. Vol. 7. № 2. P. 243–256.
2. *Vincenzi B., Santini D., Russo A. et al.* Angiogenesis modifications related with cetuximab plus irinotecan as anticancer treatment in advanced colorectal cancer patients // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17. № 5. P. 835–841.
3. *Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 5. P. 663–671.
4. *Allegra C.J., Jessup J.M., Somerfield M.R. et al.* American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 12. P. 2091–2096.
5. *Van Cutsem E., Köhne C.H., Láng I. et al.* Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 15. P. 2011–2019.
6. *De Roock W., Piessevaux H., De Schutter J. et al.* KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. № 3. P. 508–515.
7. *Di Fiore F., Blanchard F., Charbonnier F. et al.* Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy // *Br. J. Cancer*. 2007. Vol. 96. № 8. P. 1166–1169.
8. *Lièvre A., Bachet J.B., Boige V. et al.* KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 3. P. 374–379.
9. *Lièvre A., Bachet J.B., Le Corre D. et al.* KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 8. P. 3992–3995.
10. *Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J. et al.* KRAS mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 17. P. 1757–1765.
11. *Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. № 4. P. 337–345.
12. *Siena S., Glynne-Jones R. et al.* MABEL: A large multinational study of cetuximab plus irinotecan in mCRC after irinotecan failure update on infusion-related reactions // *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 2007*. Abstract 353.
13. *Sobrero A.F., Fehrenbacher L., Rivera F. et al.* Randomized phase III trial of cetuximab plus irinotecan vs. irinotecan alone for metastatic colorectal cancer (mCRC) in 1298 patients (pts) who have failed prior oxaliplatin-based therapy: the EPIC trial // *Proc. of ASCO 2007*. Abstract LB-2.
14. *Van Cutsem E., Humblet Y. et al.* Cetuximab dose-escalation study in patients with nCRC with no or slight skin reaction on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): preliminary PK and efficacy data of a randomized study // *Proc. of ASCO 2007*. Abstract 237.

ПОД РЕДАКЦИЕЙ П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева
 ВЫХОД ИЗ ПЕЧАТИ 20 марта 2012 года.
 352 стр., переплет
 ТИРАЖ 4000 экз.



Лидер продаж!

УЖЕ В ПРОДАЖЕ!

Соблюдая приверженность традициям, клиника урологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» явилась инициатором издания и основным составителем новой книги «ПРАКТИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ», выход которой приурочен к очередной конференции «Фундаментальная и практическая урология» (Москва, 27–28 марта 2012 г.).

Данное руководство включило в себя основные направления в урологии, которые можно смело отнести к наиболее социально значимым.

- Особое внимание уделено медикаментозной терапии.
- Главы руководства представлены преимущественно в авторской редакции.

**ПО ПРЕДОПЛАТЕ – ДЕШЕВЛЕ!
 САМАЯ НИЗКАЯ ЦЕНА НА КНИГУ –
 ТОЛЬКО ПО ДАННОМУ ПРЕДЛОЖЕНИЮ!**

Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО "Промсвязьбанк" Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555
кассир	Оплата книги «Практическая урология» с доставкой (наименование платежа) Дата Сумма платежа: 800 руб.00 коп. Информация о плательщике: (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись)
	Форма №ПД-4
Извещение	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО "Промсвязьбанк" Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555
	Оплата книги «Практическая урология» с доставкой (наименование платежа) Дата Сумма платежа: 800 руб.00 коп. Информация о плательщике: (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись)
Кассир	

Книга –
600 рублей

Доставка –
200 рублей

(доставка осуществляется
Почтой России заказной
бандеролью)

Адрес: 127422, Москва,
ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3

Тел.: (495) 234 07 34
доб. 195, 190

www.webmed.ru
www.mbookshop.ru



Литература

15. Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 22. P. 3677–3683.
16. Adam R., Aloia T., Lévi F. et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 29. P. 4593–4602.
17. Nordlinger B., van Cutsem E., Rougier P. et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group // *Eur. J. Cancer.* 2007. Vol. 43. № 14. P. 2037–2045.
18. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R. et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases // *Eur. J. Cancer.* 2006. Vol. 42. № 14. P. 2212–2221.
19. Van Cutsem E., Köhne C.H., Hitre E. et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 14. P. 1408–1417.
20. Nordlinger B., van Cutsem E., Gruenberger T. et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. № 6. P. 985–992.
21. Garufi C., Torsello A., Tumolo S. et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial // *Br. J. Cancer.* 2010. Vol. 103. № 10. P. 1542–1547.
22. Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W.O. et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. № 1. P. 38–47.
23. Loupakis F., Ruzzo A., Cremolini C. et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* 2009. Vol. 101. № 4. P. 715–721.
24. Masi G., Loupakis F., Salvatore L. et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. № 9. P. 845–852.
25. Hapani S., Chu D., Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. № 6. P. 559–568.
26. Genentech. Bevacizumab prescribing information // www.gene.com.
27. Qiu L.X., Mao C., Zhang J. et al. Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: a meta-analysis of 22 studies // *Eur. J. Cancer.* 2010. Vol. 46. № 15. P. 2781–2787.
28. Richman S.D., Seymour M.T., Chambers P. et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 35. P. 5931–5937.
29. Souglakos J., Philips J., Wang R. et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* 2009. Vol. 101. № 3. P. 465–472.
30. Baldus S.E., Schaefer K.L., Engers R. et al. Prevalence and heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases // *Clin. Cancer Res.* 2010. Vol. 16. № 3. P. 790–799.
31. Kohne C., Stroiakovski D., Chang-chien C. et al. Predictive biomarkers to improve treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). Outcomes with cetuximab plus FOLFIRI in the CRYSTAL trial // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2009. Vol. 27. № 15. Suppl. Abstract 4068.
32. Di Nicolantonio F., Martini M., Molinari F. et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 35. P. 5705–5712.
33. Khambata-Ford S., Garrett C.R., Meropol N.J. et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 22. P. 3230–3237.
34. Jacobs B., De Roock W., Piessevaux H. et al. Amphiregulin and epiregulin mRNA expression in primary tumors predicts outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 30. P. 5068–5074.
35. Tabernero J., Cervantes A., Rivera F. et al. Pharmacogenomic and pharmacoproteomic studies of cetuximab in metastatic colorectal cancer: biomarker analysis of a phase I dose-escalation study // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 7. P. 1181–1189.
36. Sartore-Bianchi A., Martini M., Molinari F. et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69. № 5. P. 1851–1857.
37. De Roock W., Claes B., Bernasconi D. et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. № 8. P. 753–762.
38. Vincenzi B., Galluzzo S., Santini D. et al. Early magnesium modifications as a surrogate marker of efficacy of cetuximab-based anticancer treatment in KRAS wild-type advanced colorectal cancer patients // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 5. P. 1141–1146.

И.Э. КУЛИЕВА, Т.Д. КАРПЕНКО, В.А. ГОРБУНОВА
Опыт применения Резорбы (золедроновой кислоты)
при лечении костных метастазов рака легкого

1. Goltzman D. Mechanisms of the development of osteoblastic metastases // *Cancer.* 1997. Vol. 80. № 8. Suppl. P. 1581–1587.
2. Mundy G.R. Mechanisms of bone metastasis // *Cancer.* 1997. Vol. 80. № 8. Suppl. P. 1546–1556.
3. Boyce B.F., Yoneda T., Guise T.A. Factors regulating the growth of metastatic cancer in bone // *Endocr. Relat. Cancer.* 1999. Vol. 6. № 3. P. 333–347.
4. Lipton A. Bone metastases in breast cancer // *Curr. Treat. Options Oncol.* 2003. Vol. 4. № 2. P. 151–158.
5. Eaton C.L., Coleman R.E. Pathophysiology of bone metastases from prostate cancer and the role of bisphosphonates in treatment // *Cancer Treat. Rev.* 2003. Vol. 29. № 3. P. 189–198.
6. Mundy G.R., Yoneda T. Facilitation and suppression of bone metastasis // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1995. Vol. 312. P. 34–44.



Литература

7. Mundy G.R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. Vol. 2. № 8. P. 584–593.
8. Jung S.T., Ghert M.A., Harrelson J.M., Scully S.P. Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2003. Vol. 409. P. 223–231.
9. Cancer: principles and practice of oncology / Ed. by T. Vincent, DeVita Jr. et al. 6th ed. Lippincott, 2000.
10. Kagohashi K., Satoh H., Ishikawa H. et al. Bone metastasis as the first manifestation of lung cancer // *Int. J. Clin. Pract.* 2003. Vol. 57. № 3. P. 184–186.
11. Wozniak A.J. Management of bone metastases in lung cancer // *American Society of Clin. Oncol. Educational Book*. 2004. P. 471–475.
12. Harvey H.A., Cream L.R. Biology of bone metastases: causes and consequences // *Clin. Breast Cancer*. 2007. Vol. 7. Suppl. 1. P. S7–S13.
13. Pieterman R.M., van Putten J.W., Meuzelaar J.J. et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. № 4. P. 254–261.
14. Bury T., Barreto A., Daenen F. et al. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer // *Eur. J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 25. № 9. P. 1244–1247.
15. Beghé F., Luzzani M. A new schedule for clodronate treatment in patients with breast cancer and bone metastases // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993. Vol. 698. P. 367–371.
16. Sato M., Grasser W., Endo N. et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 88. № 6. P. 2095–2105.
17. Zimolo Z., Wesolowski G., Rodan G.A. Acid extrusion is induced by osteoclast attachment to bone. Inhibition by alendronate and calcitonin // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 96. № 5. P. 2277–2283.
18. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use in osteoporosis – an update // *Horm. Metab. Res.* 1997. Vol. 29. № 3. P. 145–150.
19. Fleisch H. Mechanisms of action of the bisphosphonates // *Medicina (B Aires)*. 1997. Vol. 57. Suppl. 1. P. 65–75.
20. Fleisch H.A. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis // *Ann. Med.* 1997. Vol. 29. № 1. P. 55–62.
21. Rogers M.J., Watts D.J., Russell R.G. Overview of bisphosphonates // *Cancer*. 1997. Vol. 80. № 8. Suppl. P. 1652–1660.
22. Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L. et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo // *J. Bone Miner. Res.* 1995. Vol. 10. № 10. P. 1478–1487.
23. Shipman C.M., Rogers M.J., Apperley J.F. et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti-tumour activity // *Br. J. Haematol.* 1997. Vol. 98. № 3. P. 665–672.
24. Clark N.V., Holbrook I.B., McClure J. et al. Osteoclast inhibition by pamidronate in metastatic prostate cancer: a preliminary study // *Br. J. Cancer*. 1991. Vol. 63. P. 420–423.
25. Diel I.J., Solomayer E.F. Bisphosphonates in anti-osteolytic therapy of metastasizing breast carcinoma // *Zentralbl. Gynakol.* 1996. Vol. 118. № 10. P. 582–586.
26. Vinholes J.J., Purohit O.P., Abbey M.E. et al. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease // *Ann. Oncol.* 1997. Vol. 8. № 12. P. 1243–1250.
27. Mundy G.R. Bisphosphonates as anticancer drugs // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 1999. Vol. 8. № 12. P. 2009–2015.
28. Michigami T., Hiraga T., Williams P.J. et al. The effect of the bisphosphonate ibandronate on breast cancer metastasis to visceral organs // *Breast Cancer Res. Treat.* 2002. Vol. 75. № 3. P. 249–258.
29. Fleisch H. Bisphosphonates – preclinical // *Bisphosphonates in bone disease – from the laboratory to the patient*. 2nd ed. Carnforth, England: Parthenon, 1995. P. 38–56.
30. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyian S. et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial-the zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 16. P. 3150–3157.
31. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyian N.S. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial // *Cancer*. 2004. Vol. 100. № 12. P. 2613–2621.
32. Zometa (zoledronic acid). The treatment of bone metastases in a board range of tumor types, © Novartis Pharma AG, 2001.
33. Веллингтон К., Гоа К.Л. Зомета (золендроновая кислота) в лечении костных метастазов и гиперкальциемии при злокачественных опухолях // Тверь: ООО «Издательство “Триада”», 2003. 32 с.
34. Бондарук О., Пономарева О., Огородникова Н. и соавт. Эффективность золендроната при лечении метастатического поражения костей у пациентов с различными первичными опухолями // *Онкология*. 2006. Т. 8. № 4. С. 348–354.
35. Переводчикова Н.И. Бисфосфонаты и их роль в лечении больных с костными метастазами // *РМЖ*. 2007. № 14. С. 1100–1104.
36. Манзюк Л.В., Снеговой А.В., Османова Л.И. Зомета в лечении костных метастазов и нарушений минерального обмена у онкологических больных // *РМЖ*. 2007. № 25. С. 1924–1932.
37. Орлова Р.В., Тюкавина Н.В. Бисфосфонаты в системе паллиативного лечения костных метастазов // *Материалы VII Российской онкологической конференции. НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург*, 2003.
38. Wong D.L., Baker C.M. Smiling faces as anchor for pain intensity scales // *Pain*. 2001. Vol. 89. № 2–3. P. 295–300.
39. Acute Pain Management Guideline Panel // *Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services*. 1992.
40. Taube T., Elomaa I., Blomqvist C. et al. Comparative effects of clodronate and calcitonin on bone in metastatic breast cancer: a histomorphometric study // *Eur. J. Cancer*. 1993. Vol. 29A. № 12. P. 1677–1681.
41. Kanis J., O'Rourke N., McCloskey E. Consequences of neoplasia induced bone-resorption and the use of clodronate (review) // *Int. J. Oncol.* 1994. Vol. 5. № 4. P. 713–731.

Д.Э. ВЫБОРНЫХ

Терапия нозогенных реакций у больных с онкогематологическими заболеваниями

1. Rodin G., Voshart K. Depression in the medically ill: an overview // *Am. J. Psychiatry*. 1986. Vol. 143. № 6. P. 696–705.



Литература

- Lloyd G.G., Parker A.C., Ludlam C.A., McGuire R.J. Emotional impact of diagnosis and early treatment of lymphomas // *J. Psychosom. Res.* 1984. Vol. 28. № 2. P. 157–162.
- Hurtado F., Martín G., Sanz M.A. Leukemia and mental health: psychological disturbances, predisposing actors, precipitating conditions and psychotherapeutic approach // *Sangre (Barc)*. 1993. Vol. 38. № 6. P. 429–434.
- Prieto J.M., Blanch J., Atala J. et al. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 7. P. 1907–1917.
- Смулевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокardiология. М.: МИА, 2005. 784 с.
- Prieto J.M., Blanch J., Atala J. et al. Stem cell transplantation: risk factors for psychiatric morbidity // *Eur. J. Cancer.* 2006. Vol. 42. № 4. P. 514–520.
- Ильина Н.А., Бурлаков А.В. Шизофренические нозогенные реакции у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. Аспекты типологии и предикции // *Психиатрия (научно-практический журнал)*. 2005. Т. 1. № 13. С. 7–16.
- Смулевич А.Б., Иванов С.В., Бескова Д.А., Шафигуллин М.Р. Нозогенные реакции у больных раком желудка // *Психические расстройства в общей медицине*. 2007. Т. 2. № 3. С. 4–10.
- Самушия М.А., Мустафина Е.А. Нозогении (психогенные реакции) у женщин со злокачественными опухолями органов репродуктивной системы // *Психические расстройства в общей медицине*. 2007. Т. 2. № 3. С. 11–16.
- Скрябин Д.С. Нозогенные реакции при раке поджелудочной железы // *Психические расстройства в общей медицине*. 2009. № 4.
- Barsky A.J., Klerman G.L. Overview: hypochondriasis, bodily complaints, and somatic styles // *Am. J. Psychiatry.* 1983. Vol. 140. № 3. P. 273–283.
- Cloninger C.R. Anxiety and theories of emotion // *Handbook of anxiety*. Vol. 2: Classification, etiological factors and associated disturbances. New York: Elsevier Science Publishers, 1988. P. 1–29.
- Иванов С.В. Соматоформные расстройства (органные неврозы): эпидемиология, коморбидные психосоматические соотношения, терапия: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2002.
- Shontz F.C. Body image and its disorders // *Int. J. Psychiatry Med.* 1974. Vol. 5. № 4. P. 461–472.
- Буренина Н.И. Психопатологическая дифференциация патологических телесных ощущений // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1997. № 5. С. 22–26.
- Косенко И.А., Мириленко Л.В. Прогностические критерии результатов лечения неоперабельных больных раком шейки матки // *Клиническая онкология: Сборник научных работ*. Минск, 1999. С. 175–180.
- Chen R.J., Lin Y.H., Chen C.A. et al. Influence of histologic type and age on survival rates for invasive cervical carcinoma in Taiwan // *Gynecol. Oncol.* 1999. Vol. 73. № 2. P. 184–190.
- Chen S.W., Liang J.A., Yang S.N. et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy // *Radiother. Oncol.* 2003. Vol. 67. № 1. P. 69–76.
- Kubicky C.D., Yeh B.M., Lessard E. et al. Inverse planning simulated annealing for magnetic resonance imaging-based intracavitary high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer // *Brachytherapy*. 2008. Vol. 7. № 3. P. 242–247.
- Mazeron J.J., Scalliet P., Van Limbergen E. et al. Radiobiology of brachytherapy and the dose-rate effect // *The GEC-ESTRO handbook of brachytherapy*. Ed. by A. Gerbaulet, R. Potter, J.-J. Mazeron, H. Meertens, E.V. Limbergen. Brussels: ESTRO, 2002. P. 95–121.
- Nag S., Erickson B., Thomadsen B. et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. Vol. 48. № 1. P. 201–211.
- Клиническая лабораторная аналитика / Под ред. В.В. Меньшикова. Том II. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. М.: Лабинформ. РАМЛД, 1999. 352 с.
- Susini T., Olivieri S., Molino C. et al. DNA ploidy is stronger than lymph node metastasis as prognostic factor in cervical carcinoma: 10-year results of a prospective study // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2011. Vol. 21. № 4. P. 678–684.
- Pinto A.E., Pires A., Silva G. et al. Ploidy and S-phase fraction as predictive markers of response to radiotherapy in cervical cancer // *Pathol. Res. Pract.* 2011. Vol. 207. № 10. P. 623–627.
- Chhavi, Saxena M., Negi M.P. et al. DNA content can improve the detection and prognosis of carcinoma of the cervix // *Biosci Trends*. 2010. Vol. 4. № 3. P. 103–109.
- Kallioniemi O.P. Comparison of fresh and paraffin-embedded tissue as starting material for DNA flow cytometry and evaluation of intratumor heterogeneity // *Cytometry*. 1988. Vol. 9. № 2. P. 164–169.
- Chen C.A., Wu C.C., Chen T.M. et al. Cell kinetics and radiosensitivity of cervical squamous cell carcinoma // *Cancer Lett.* 1994. Vol. 82. № 2. P. 135–140.
- Konski A., Domenico D., Irving D. et al. Flow cytometric DNA content analysis of paraffin-embedded tissue derived from cervical carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994. Vol. 30. № 4. P. 839–843.
- Swyngedaauw J. T.D.F. (time-dose-fractionated irradiation) and tolerance to low flow and low fractionated irradiation. // *J. Radiol. Electrol. Med. Nucl.* 1976. Vol. 57. № 5. P. 373–377.
- Bogatyrev V.N., Grigoruk O.G., Lazarev A.F., Bazulina L.M. Potentialities of cytological method in diagnostics of HPV – infection of cervix uteri based on cytological screening // 34th European congress of cytology, 2008. *Cytopathology*. 2008. Suppl. 1. Vol. 19. P. 91.

О.А. КРАВЕЦ, В.Н. БОГАТЫРЕВ

Значение лазерной проточной ДНК-цитофлуорометрии при лучевой терапии рака шейки матки

- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011. Т. 22. № 3. Приложение 1. С. 172.
- Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с.

КНИЖНЫЙ МАГАЗИН



ТОЛЬКО НОВИНКИ!

ТОЛЬКО ЛУЧШЕЕ!

ТОЛЬКО У НАС!

Мы выбрали для вас самые популярные книги по онкологии.
Не тратьте время на поиск книг в магазинах своего города,
воспользуйтесь нашим предложением или
виртуальным магазином на сайте www.webmed.ru

Приобрести книгу у нас быстро и просто –
позвоните по телефону (495) 234-07-34 доб. 195, 190
или отправьте бланк заказа по факсу: (495) 234-07-34 доб. 194
или по электронной почте: medbooks@webmed.ru

ДОСТАВКА

- ✓ курьером (для Москвы)
- ✓ курьером (для регионов, данная услуга предоставлена EMS-Почта России)
- ✓ почтой (для регионов)

ОПЛАТА

- ✓ наличными курьеру (для Москвы)
- ✓ наличными курьеру (для регионов)
- ✓ предоплата (оплата квитанции в любом отделении Сбербанка России)

Стоимость доставки рассчитывается индивидуально
в зависимости от веса книги и региона.

• Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа •



Платательщик:

юридическое лицо

физическое лицо

Выберите способ оплаты:

наличными (для Москвы)

наличными (для регионов)

предоплата

ФИО/ Полное название организации _____

ФИО и должность руководителя для оформления договора _____

(заполняется юр. лицами)

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____

Почтовый адрес для доставки с индексом _____

Телефон, факс (с кодом города) _____

Адрес электронной почты (e-mail) _____

Заказ _____



Электронная информационно-образовательная система «Консультант врача. Онкология»

Под ред. В.И. Чиссова,
М.И. Давыдова.
Изд-во «Гэотар-Медиа», 2008 год,
компакт-диск

Цена: 1500 руб.
(без учета доставки)

Система создана ведущими российскими специалистами под эгидой Ассоциации онкологов России. Содержит полный текст национального руководства по онкологии под редакцией В.И. Чиссова и различные дополнительные материалы.



Опухоли пищеварительного тракта

Под ред. С.С. Чистякова.
Изд-во «МИА», 2011 год,
200 страниц, обложка

Цена: 350 рублей
(без учета доставки)

Книга охватывает онкологические заболевания всех отделов пищеварительного тракта, начиная от пищевода и заканчивая прямой кишкой. В отличие от других подобных изданий в данном имеются главы, посвященные опухолям червеобразного отростка, гастроинтестинальным стромальным опухолям (GIST), а также новым сведениям, касающимся пищевода Барретта. Для каждой локализации опухолей подробно изложены клиника, диагностика и возможности хирургического, лекарственного и лучевого лечения.

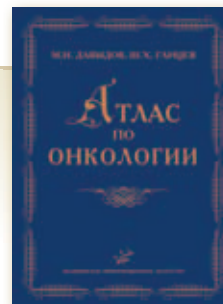


Диагностика и лечение рака яичников: практическое руководство

Под ред. В.А. Горбуновой.
Изд-во «МИА», 2011 год,
248 страниц, переплет

Цена: 600 рублей
(без учета доставки)

В книге представлены современные данные по этиологии, молекулярному патогенезу, хирургическому и лекарственному лечению рака яичников. Генетические и эпигенетические нарушения изменяют эпителий яичников, и выявляется ряд маркеров, которые служат как диагностическими, так и прогностическими факторами при данном заболевании. Освещены результаты исследований новых цитостатиков и таргетных препаратов, которые уже рекомендованы для использования в клинической практике для лечения рака яичников.



Атлас по онкологии

Под ред. М.И. Давыдова.
Изд-во «МИА», 2008 год,
416 страниц, переплет

Цена: 1750 рублей
(без учета доставки)

Атлас содержит множество иллюстраций и кратких сведений, отражающих различные методы выявления и лечения недоброкачественных новообразований. Кроме того, приведены показатели статистики по онкологическим заболеваниям и смертности от них в динамике.



Руководство по онкологии

Под ред. В.И. Чиссова.
Изд-во «МИА», 2008 год,
840 страниц, переплет

Цена: 1750 рублей
(без учета доставки)

Руководство состоит из двух частей: общая и частная онкология. В первой части освещены общие вопросы эпидемиологии, механизмов развития злокачественных новообразований, современных возможностей диагностики и лечения в онкологии. Во второй части руководства по онкологии представлены эпидемиология, клиническая симптоматика, диагностика, лечение раковых опухолей щитовидной железы, гортани, легких, органов средостения, пищевода, молочной железы, желудка, печени, билиопанкреатодуоденальной зоны, матки, яичников, почки, мочевого пузыря, предстательной железы, костей.



Руководство по онкологии

Под ред. Б.Э. Чебнэра, Т.Дж. Линча,
Д.Л. Лонго. Изд-во «Медпресс-информ»,
2011 год, 686 страниц, переплет

Цена: 1150 рублей
(без учета доставки)

Издание представляет собой лаконичное, доступное для понимания руководство, в котором освещены этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение злокачественных опухолей различной локализации. Подробно описана химиотерапия, иммунотерапия, гормональная и таргетная терапия с описанием роли препаратов в лечении конкретных опухолей и определенных групп больных. Большое внимание уделено противоопухолевой фармакотерапии с описанием фармакокинетики, механизмов выведения препаратов, взаимодействия лекарственных средств, корректировки доз при нарушении функций органов, а также фармакогенетики. Отдельный раздел посвящен поддерживающей терапии в онкологии.



Цена: 2800 рублей
(без учета доставки)

Атлас онкологических операций

Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга.
Изд-во «ГЭОТАР-медиа»,
2008 год, 632 страницы, переплет

Во втором издании «Атласа онкологических операций», значительно переработанном и дополненном, изложены методические и технические аспекты наиболее распространенных в онкологической практике злокачественных опухолей. Авторы включили в него разделы, посвященные оперативным вмешательствам при раке желудка, легкого, молочной железы, шейки и тела матки, пищевода, органов билиопанкреатодуоденальной зоны, опухолях головы и шеи, опорно-двигательного аппарата, мочеполовой системы и печени. Проблема оперативной техники освещена с позиций увеличивающегося научно-технического потенциала. Атлас прекрасно иллюстрирован.



Цена: 1100 рублей
(без учета доставки)

Онкология: клинические рекомендации. 2-е издание

Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой.
Изд-во «ГЭОТАР-медиа», 2009 год,
928 страниц, обложка

Издание содержит клинические рекомендации по наиболее распространенным онкологическим заболеваниям, подготовленные Ассоциацией онкологов России. Клинические рекомендации описывают действия врача при диагностике, лечении, профилактике и реабилитации. Соблюдение международной методологии в подготовке данных клинических рекомендаций гарантирует их современность, достоверность, обобщение лучшего мирового опыта и знаний, применимость на практике.

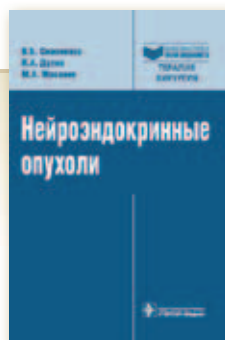


Цена: 2100 рублей
(без учета доставки)

Онкология: национальное руководство + CD

Под ред. В.И. Чиссова. Изд-во «ГЭОТАР-медиа»,
2008 год, 1072 страницы, переплет

Национальное руководство по онкологии содержит современную и актуальную информацию по диагностике и лечению основных онкологических синдромов и заболеваний (опухолей головы и шеи, органов грудной и брюшной полостей, женских половых органов, органов мочевыводящей системы, костей и мягких тканей, крови). Самостоятельные разделы посвящены применяемым в онкологии диагностическим и лечебным методам. Приложение к руководству на компакт-диске включает информационные материалы для пациентов, рефераты кокреновских систематических обзоров по онкологии, планы ведения больных, атлас цветных иллюстраций.



Цена: 350 рублей
(без учета доставки)

Нейроэндокринные опухоли: руководство

Под ред. В.Б. Симоненко, П.А. Дулина,
М.А. Маканина. Изд-во «ГЭОТАР-медиа»,
2010 год, 240 страниц, переплет

Руководство содержит современные представления о клинических проявлениях, диагностике и методах лечения нейроэндокринных опухолей. Подробно проанализирована диагностическая эффективность различных методов исследования. В книге получили широкое освещение современные представления о природе новообразований нейроэндокринной системы и патогенезе заболевания. Представлены современные классификации нейроэндокринных опухолей. В книге описаны появившиеся в последние годы новые возможности постановки более точного диагноза и современные эффективные средства лечения.



Цена: 350 рублей
(без учета доставки)

Справочник по онкологии

Под ред. Д. Кэсиди, Д. Бисета,
Р.А.Дж. Спенса, М. Пэйна. Перевод с англ.
В.Ю. Халатова, В.А. Горбуновой.
Изд-во «ГЭОТАР-медиа»,
2010 год, 512 страниц, переплет

«Справочник по онкологии» представляет собой руководство по практическому лечению больных в клинических ситуациях, с которыми врачи сталкиваются каждый день. Включает в себя как теоретические основы онкологии, так и диагностику, методы исследования, лечения и вопросы паллиативной медицины, актуальные при ведении онкологических больных. Расширенный раздел, посвященный неотложным состояниям в онкологии, содержит практические советы по ведению тяжелобольных.



Цена: 1350 руб.
(без учета доставки)

Противоопухолевая химиотерапия

Под ред. Р.Т. Скила. Перевод с англ.
В.С. Покровского / Под ред. С.В. Орлова.
Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2011 год,
1032 страницы, переплет

В руководстве изложены теоретические основы онкологии, а также клинические рекомендации по лекарственной терапии, профилактике и лечению возможных осложнений у больных раком. Удобная структура издания значительно облегчает поиск клинически значимой информации. Благодаря этому книгу можно использовать и на «рабочем месте» врача – прямо у постели больного.

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

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

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:

Плательщик:

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

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия
Главный бухгалтер



Романенко А.Е.
Макарова О.М.

Для физических лиц

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



ЛЮБОВЬ ЕСТЬ СЧАСТЬЕ, МИЛОСЕРДИЕ – ПУТЬ К СЧАСТЬЮ.

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

МЫ ЖЕЛАЕМ ВСЕМ СЧАСТЬЯ!

КОНТАКТЫ:

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

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

Адрес сайта:
www.svetmilos.ru

ЭРБИТУКС® ЦЕТУКСИМАБ

Блокируя рост опухоли – продлевает жизнь

Эрбитукс в 1-ой линии терапии мКРР¹
индивидуальный подход для оптимизации результатов лечения

Merck Serono Oncology | Combination is key™

ЭРБИТУКС (цетуксимаб): краткая инструкция по медицинскому применению. ПРИМЕЧАНИЕ: перед назначением ЭРБИТУКСа следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Форма выпуска: *ЭРБИТУКС, раствор для инфузий 5 мг/мл. Каждый стеклянный флакон содержит 10 мл, 20 мл, 50 мл или 100 мл раствора. На рынке могут быть представлены не все размеры флаконов. Вспомогательные вещества: натрия хлорид, глицин, полисорбат-80, лимонной кислоты моногидрат, натрия гидроксид, вода для инъекций. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (мКРР) в комбинации со стандартной химиотерапией (ХТ) или в виде монотерапии (МТ) мКРР в случае неэффективности предшествующей ХТ ирриноканом или оксалиплатином, а также при непереносимости ирринокана; местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи (МРПРГШ) в комбинации с лучевой терапией (ЛТ); рецидивирующего или метастатического (РМ) ПРГШ в комбинации с ХТ на основе препаратов платины или в случае неэффективности предшествующей ХТ платиносодержащими препаратами или в виде МТ РМПРГШ при неэффективности предшествующей ХТ. Дозы и способ применения: ЭРБИТУКС вводится 1 раз в неделю. Начальная доза (400 мг/м²) вводится внутривенно капельно в течение 120 минут; последующие дозы (250 мг/м²) вводятся в течение 60 минут. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин. Для введения препарата следует использовать отдельную внутривенную линию. Введение следует выполнять под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии. Необходим тщательный мониторинг пациента в течение инфузии и в течение не менее 1 часа после ее завершения. Необходимо иметь оборудование и лекарственные препараты для проведения реанимационных мероприятий. Перед первой инфузией препарата следует выполнить премедикацию антигистаминным средством и кортикостероидом; Также рекомендуется ее проведение и перед всеми последующими инфузиями. *ЭРБИТУКС 5 мг/мл: вводится внутривенно с использованием инфузионной помпы, системы для внутривенных инфузий или шприцевой помпы со встроенным фильтром. ЭРБИТУКС вводится первым; введение химиопрепаратов производится не ранее чем через 1 час после завершения инфузии ЭРБИТУКСа. мКРР: терапия ЭРБИТУКСом должна продолжаться до прогрессирования заболевания. ПРГШ (местнораспространенный): терапию ЭРБИТУКСом начинают за 1 неделю до лучевой терапии и продолжают до завершения ее курса. Применение в отдельных популяциях: не требуется коррекции дозы препарата у лиц пожилого возраста (опыт применения у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен). Безопасность и эффективность препарата у детей не определены. В исследования включались только пациенты, имевшие адекватную функцию почек, печени и костного мозга. Противопоказания: реакции гиперчувствительности (3 или 4 степени) на ЭРБИТУКС в анамнезе. Следует также оценить противопоказания к применению совместно назначаемых химиотерапевтических средств или лучевой терапии. Особые предостережения и меры предосторожности: Инфузионные реакции: при применении ЭРБИТУКСа отмечались тяжелые инфузионные реакции. Их развитие обычно происходит в течение первой инфузии препарата и до 1 часа после ее завершения, однако они могут развиваться и через несколько часов или во время последующих инфузий. При развитии тяжелых инфузионных реакций необходима немедленная отмена ЭРБИТУКСа; может потребоваться проведение неотложной терапии. При развитии инфузионных реакций легкой или средней степени тяжести необходимо уменьшить скорость инфузии и прерываться ее во время всех последующих инфузий. Необходим тщательный мониторинг пациентов, имеющих недостаточное общее состояние и сердечно-легочные заболевания в анамнезе. Кожные реакции: при развитии у пациента тяжелых кожных реакций (≥ 3 степени) лечение ЭРБИТУКСом следует временно прекратить. Возобновление терапии допускается только после разрешения симптоматики до уровня, соответствующего не более 2 степени. Развитие второго или третьего эпизода тяжелых кожных реакций требует снижения дозы препарата (до 200 мг/м² после второго и до 150 мг/м² – после третьего эпизода) при его повторных введениях, выполнение которых допускается только после разрешения симптоматики до уровня, соответствующего не более 2 степени. Развитие четвертого эпизода тяжелой кожной реакции или отсутствие ее разрешения до уровня, соответствующего 2 степени, в течение междозового интервала, требует завершения терапии ЭРБИТУКСом. Нарушения со стороны дыхательной системы: описаны единичные случаи интерстициальных заболеваний легких с неизвестной причинно-следственной связью с применением ЭРБИТУКСа. При постановке данного диагноза ЭРБИТУКС следует немедленно отменить и начать соответствующее лечение. Электролитные нарушения: описаны случаи развития тяжелой гипонатриемии, обратимой после отмены ЭРБИТУКСа. Беременность и лактация: применение ЭРБИТУКСа в период беременности или у женщин, не использующих адекватные методы контрацепции, допускается только в случаях, когда потенциальная польза препарата для матери превосходит его потенциальный риск для плода. Не рекомендуется грудное кормление на фоне терапии ЭРБИТУКСом и в течение 2 месяцев после введения последней дозы. Нежелательные эффекты: очень часто ($\geq 1/10$): кожные реакции (преимущественно акнеподобная кожная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, десквамация, гипертрихоз, а также нарушения со стороны ногтей и единичные случаи некрозов кожи), гипонатриемия, инфузионные реакции легкой или средней степени (в частности, повышение температуры тела, озноб, головокружение или диспноэ), мукозит легкой или средней степени, который может приводить к развитию носовых кровотечений, повышение активности печеночных ферментов. Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$): головная боль, конъюнктивит, диарея, тошнота, рвота, утомляемость, дегидратация, гипокальциемия, анорексия, снижение массы тела, тяжелые инфузионные реакции, в редких случаях с летальным исходом, некоторых из которых могут иметь анафилактическую или анафилактоидную природу (в том числе бронхоспазм, крапивница, повышение или снижение артериального давления, потеря сознания или шок); в редких случаях – стенокардия, инфаркт миокарда или остановка сердца. Нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$): бляфарит, кератит, тромбоз глубоких вен, тромбоза легочной артерии. Частота неизвестна: суперинфекции кожных поражений с развитием осложнений (в частности, флегмоны, рожистого воспаления, стафилококкового ожогоподобного кожного синдрома или сепсиса), асептический менингит. При применении ЭРБИТУКСа в комбинации с лучевой терапией на область головы и шеи возможно развитие дополнительных нежелательных эффектов, типичных для лучевой терапии (в частности, мукузита, лучевого дерматита, дисфагии или лейкопении, преимущественно в виде лимфоцитопении). Частота тяжелого острого лучевого дерматита, мукузита и поздних постлучевых нарушений была несколько выше при комбинировании лучевой терапии с цетуксимабом. Владелец регистрационного удостоверения: Мерк КГаА, Франкфуртер штрассе 250, 64293 Дармштадт, Германия. Номер регистрационного удостоверения ЛСР – 002745/09. ЭРБИТУКС® – зарегистрированный товарный знак компании Merck KGaA, подразделение, принадлежащего Eli Lilly and Company, используемый по лицензии компанией Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

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

Merck Serono

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

Компания Merck Serono
является подразделением
компании Merck

MERCK