

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

1
2012

*онкология, гематология
и радиология*

Люди. События. Даты

В Москве состоится
II Евроазиатский конгресс EURAMA

Тема номера

Рак молочной железы

Продолжительность лечения
трастузумабом при HER2-позитивном
раке молочной железы

Неoadъювантная терапия
местнораспространенного
неоперабельного РМЖ

Эффективность эверолимуса
при раке молочной железы

Обзор

Методы диагностики и лечения
нейроэндокринных опухолей



HER2-положительный рак молочной железы? ГЕРЦЕПТИН.

Герцептин снижает
риск смерти на 34%*

* Smith I. et al. Lancet 2007; 369:29-35. 2-year follow-up trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial.

Показания

Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

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

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

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к трастузумабу или любому другому компоненту препарата.

С осторожностью применять при:

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

Побочное действие

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

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

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.
РУ П/№015932/01, П/№012038/01

**Герцептин®**
трастузумаб
Точность • Сила • Результат

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



Эффективная
фармакотерапия.
Онкология, гематология
и радиология. 1/2012

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

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

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
шеф-редактор
О. ПАРПАРА

выпускающий редактор
М. ЧИРКОВА

медицинский редактор
Л. ГОЛОВИНА

пишущие редакторы
А. ЛОЗОВСКАЯ, С. ЕВСТАФЬЕВА

корректор
Е. САМОЙЛОВА

набор
Е. ВИНОГРАДОВА

дизайнер
Н. НИКАШИН

фотосъемка
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

- | | |
|--|---|
| Медицинские новости | 2 |
| Профессор В.А. ГОРБУНОВА: «Химиотерапия порой позволяет полностью вылечить пациента» | 4 |
| Профессор Игорь ВОРОТНИКОВ: «Уверен, что II Конгресс EURAMA станет значимым событием для онкологического сообщества» | 8 |

Тема номера: рак молочной железы

- | | |
|--|----|
| Н.С. БЕСОВА
Продолжительность терапии Герцептином при HER2-позитивном раке молочной железы | 14 |
| Н.И. ПЕРЕВОДЧИКОВА
Неoadъювантная терапия больных местнораспространенным неоперабельным раком молочной железы | 21 |
| Е.И. БОРИСОВА
Эверолимус (Афинитор) в лечении рака молочной железы | 26 |

Клиническая эффективность

- | | |
|--|----|
| Е.В. АРТАМОНОВА, Л.В. МАЗНЮК
Кожная токсичность блокаторов EGFR (по данным клинических исследований цетуксимаба) | 30 |
| В.А. ГОРБУНОВА, А.С. ОДИНЦОВА, С.В. ХОХЛОВА
Иринотекан и производные платины в лечении распространенного и рецидивирующего рака шейки матки | 36 |

Лекции для врачей

- | | |
|--|----|
| А.Е. КУЗЬМИНОВ, С.А. ПОЛОЗКОВА, Н.Ф. ОРЕЛ,
В.А. ГОРБУНОВА
Нейроэндокринные опухоли | 44 |
|--|----|

- | | |
|--------------------------|----|
| Список литературы | 49 |
|--------------------------|----|

**Зелбораф одобрен к применению при метастатической меланоме с мутациями BRAF**

Компания «Рош» объявила, что Европейская комиссия зарегистрировала Зелбораф (вемурафениб) для применения у взрослых пациентов в качестве монотерапии наиболее агрессивной формы рака кожи – неоперабельной или метастатической меланомы с мутациями BRAF V600.

Вемурафениб представляет собой малую молекулу, принимается внутрь и является киназным ингибитором. Вемурафениб селективно ингибирует мутированную форму белка BRAF, которая обнаруживается примерно у половины всех пациентов с меланомой. Метастатическая меланома является самой опасной и наиболее агрессивной формой рака кожи. При данном заболевании менее четверти пациентов остаются в живых спустя 12 мес. после установления диагноза. По результатам базовых клинических исследований, вемурафениб является единственным препаратом, который увеличивает выживаемость как ранее получавших, так и не получавших лечение пациентов с диссеминированной меланомой с мутациями BRAF V600, выявленными при помощи диагностического теста cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test. Промежуточный анализ данных исследова-

ния III фазы BRIM3 показал, что вемурафениб на 63% снижает риск летального исхода по сравнению со стандартной терапией первой линии (отношение рисков HR = 0,37; $p < 0,0001$). BRIM3 – международное рандомизированное открытое контролируемое многоцентровое исследование III фазы, в котором сравнивали препарат Зелбораф с дакарбазином (стандарт химиотерапевтического лечения) у больных неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E, ранее не получавших лечения. При вторичном анализе результатов BRIM3 с более длительным периодом последующего наблюдения по сравнению с предыдущими анализами, включая переход пациентов с плацебо на препарат, было продемонстрировано, что вемурафениб значительно увеличил медиану общей выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией первой линии: 13,2 мес. по сравнению с 9,6 мес. соответственно (HR = 0,62). В исследовании II фазы BRIM2 было показано увеличение выживаемости пациентов, ранее получавших лечение. Данные этого исследования скоро будут опубликованы. BRIM2 – международное несравнительное многоцентровое открытое исследование II фазы, в котором было включено 132 больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E, ранее получавших лечение по поводу данного заболевания.

По материалам агентства AG Loyalty

Экспертный совет рекомендовал внедрять в практику новые стандарты лечения рака предстательной железы

Экспертный совет по проблеме лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы обсудил пути повышения эффективности борьбы с этим заболеванием в России. По итогам Совета эксперты единогласно сошлись в необходимости усовершенствования подхода к системе диагностики заболевания, а также внедрения в практику новых стандартов терапии.

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 4-е место среди злокачественных новообразований у мужчин в России. Экспертами была отмечена необходимость поддержки организации научных конференций и образовательных мероприятий под эгидой профессиональных ассоциаций. Они нацелены, прежде всего, на повышение уровня онконастороженности, диагностики и знаний, необходимых для точной постановки диагноза урологами и онкологами-химиотерапевтами, а также своевременного выбора оптимального алгоритма лечения. Важным аспектом также является привлечение особого внимания химиотерапевтов к самой проблеме лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. После того как возможности гормональной терапии для пациентов с прогрессией заболевания исчерпаны, необходимо своевременно назначать им химиотерапию доцетакселом.

Эксперты также отметили, что особое внимание следует уделить пациентам с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) с прогрессией заболевания после получения химиотерапии. Важную роль в прогрессии заболевания играет стимуляция андрогенами роста опухоли, которая сама также может являться местом синтеза данных гормонов. Повышение выживаемости и улучшение качества жизни таких пациентов – одна из наиболее сложных задач, стоящих перед онкологами и урологами. В сложившейся ситуации необходимо более четко определять профили пациентов с мКРРПЖ при выборе терапии, поскольку такой более осознанный выбор может существенно улучшить эффективность проводимого лечения. Назначение гормонотерапии, химиотерапевтических препаратов должно быть своевременным и соответствовать европейским рекомендациям. Для лечения распространенных стадий кастрационно-резистентного рака предстательной железы европейские рекомендации включают в себя как новый ингибитор биосинтеза андрогенов абиратерона ацетат, так и химиотерапевтический препарат кабазитаксел.

«Экспертный совет считает необходимым внедрение в практику новых стандартов лечения с использованием передовых технологий и инновационных препаратов, которые будут способствовать улучшению доступа к эффективной терапии для пациентов», – комментирует д.м.н., профессор Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ, ведущий научный сотрудник ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена. ☺

По материалам агентства AG Loyalty



«Движение против рака»: главная цель – доступность лечения

Пятый форум «Движение против рака», проведенный одноименным межрегиональным общественным движением и некоммерческим партнерством «Равное право на жизнь», обсудил проблему доступности современных средств лекарственной терапии рака в России. Участники форума обратились к Президенту РФ с предложениями по совершенствованию системы онкологической помощи в нашей стране.

Форум приурочен к Всемирному дню борьбы против рака и является крупнейшей в России общественной площадкой для обсуждения и решения основных вопросов в области доступности диагностики и лечения онкологических заболеваний. В рамках Пятого форума прозвучали выступления более 40 ведущих российских онкологов, представителей федеральных и региональных министерств здравоохранения, врачей онкологических клиник, представителей пациентских организаций.

Отечественные и зарубежные специалисты отметили, что наиболее актуальной проблемой для России является низкая по сравнению с большинством лидирующих мировых держав выживаемость пациентов. Согласно данным ВОЗ, Россия входит в тройку европейских стран с наивысшими показателями смертности от онкологических заболеваний. Для повышения выживаемости пациентов необходимы два условия: качественная ранняя диагностика и современная доступная терапия. Проблема доступности лекарственной терапии для онкологических пациентов в России фигурировала в большинстве докладов форума «Движение против рака».

Согласно данным Королевского университета Швеции (проводившего глобальное исследование с целью узнать, как объем финансирования терапии влияет на уровень выживаемости онкологических пациентов), минимальная сумма финансирования в расчете на одного гражданина страны, которая позволяет онкологическому больному иметь адекватный доступ к современным методам лечения онкологических заболеваний, составляет 10 евро. В странах Европы этот показатель составляет от 9 до 35 евро, а в России – всего 3,3 евро. По мнению специалистов, с учетом состояния инфраструктуры в России этот показатель должен составлять не менее 15 евро.

«Наиболее поражающие различия между Россией и другими развитыми странами – это доступ к уровню лекарственной терапии. В России он во много раз ниже, чем во многих европейских странах, – подчеркнул доктор Н. УИЛКИНГ, онколог, преподаватель Королевского

университета Швеции. – Так, мы, в частности, сравнивали доступ женщин в разных странах к одному из наиболее эффективных препаратов для лечения рака груди – трастузумабу. Выяснилось, что по состоянию на начало 2009 г., когда в России обеспеченность женщин этим препаратом была выше, чем в предыдущие годы, доступность трастузумаба была в 20 раз ниже, чем во Франции, в 17 – чем в Великобритании, в 12 – чем в Венгрии».

«В области обеспечения лекарственными средствами онкологических больных есть проблемы. Некоторые из них, к сожалению, пока неразрешимы, – отметил главный онколог г. Москвы А.Н. МАХСОН. – Согласно Закону о госзакупках, при проведении конкурсов на поставку лекарств мы вынуждены заявлять не название препарата, а международное непатентованное наименование, то есть основное действующее вещество лекарства. В результате конкурс выигрывают фирмы, поставляющие дженерики, стоимость которых может составлять даже 5% от стоимости оригинального препарата, а качество – такое же низкое, как и цена». Кроме того, А.Н. Махсон отметил необходимость реорганизации системы лечения и наблюдения онкологических заболеваний в Москве. Проводимая по инициативе руководителя Департамента здравоохранения Москвы Л.М. ПЕЧАТНИКОВА реорганизация предполагает несколько этапов, включая реорганизацию диспансеров и переоснащение стационаров, создание единой электронной базы и регистра, что даст возможность планировать закупки лекарств для онкологических больных Москвы. Итоговым документом форума стало Обращение участников V форума «Движение против рака» к Президенту РФ. В нем изложен ряд конкретных мер по совершенствованию системы онкологической помощи в России, и в частности повышению уровня доступности лечения. Участники форума считают, что соответствующие меры должны быть приняты немедленно, поскольку именно доступность современных методов терапии прямо влияет на качество лечения и показатели выживаемости онкологических пациентов. 🌐

Пресс-центр НП «Равное право на жизнь»



Профессор В.А. ГОРБУНОВА: «Химиотерапия порой позволяет полностью вылечить пациента»

В последние годы в различных областях медицины (и онкология не является исключением) наблюдается тенденция к индивидуализации терапии.

По мере появления новых лекарственных средств, созданных с учетом различий между формами одного и того же заболевания, расширяются и возможности врачей по оказанию медицинской помощи. Современные онкологи могут прогнозировать поведение опухоли после курса химиотерапии на основе данных, полученных из цитогенетической или гистологической лаборатории. Но насколько эффективен такой подход? Действительно ли результаты таргетной химиотерапии, воздействующей на определенные мишени в опухоли, оказались лучше результатов традиционной «химии»? Как развивается это направление и каковы его перспективы? Эти и многие другие вопросы мы решили обсудить с заведующей отделением химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, профессором, д.м.н. Верой Андреевной ГОРБУНОВОЙ.



– Вера Андреевна, прежде чем мы начнем разговор о лечении онкологических заболеваний, хотелось бы немного побеседовать о диагностике. Скажите, существуют ли скрининговые программы, целью которых является раннее выявление онкологических больных?

– К сожалению, внедрение в клиническую практику скрининговых программ сопряжено с целым рядом сложностей. Сегодня много говорится о необходимости выявления больных со злокачественны-

ми опухолями хотя бы наиболее распространенных локализаций, то есть раком легкого, простаты, молочной железы. Известные нам маркеры не строго специфичны и, следовательно, не могут использоваться для широкого скрининга. Хороших результатов можно добиться, если не ограничивать обследование поиском онкомаркеров. Однако сочетание различных методов обходится слишком дорого. Для первоначального скрининга рака простаты используют маркер ПСА (простатспецифический антиген),

а далее, в случае его повышения, проводится дополнительное обследование. Рентгенологическое исследование молочных желез помогает обнаружить у пациенток новообразования в груди. К сожалению, сегодня мало кто регулярно посещает врачей, а значит, мало кому своевременно проводятся эти несложные диагностические исследования.

– Можно ли как-то повлиять на эту ситуацию?

– В советское время была выстроена система диспансерного на-



Актуальное интервью

блюдения, позволявшая выявлять различные заболевания на ранних стадиях. Я считаю, что эту систему следует в той или иной форме восстановить. Например, в нашем учреждении сотрудник не может уйти в отпуск, не пройдя диспансеризацию.

– Это все-таки жесткая мера, может быть, достаточно проводить просветительскую работу среди населения, объяснять людям важность своевременного прохождения профилактических осмотров?

– Нежелание идти к врачу не является специфической проблемой малообеспеченных пациентов или пациентов без образования. Среди наших больных много интеллигентных людей, доцентов, профессоров, которые просто не ходят к врачу. Наверное, когда человек много работает, он просто забывает о том, что за здоровьем нужно следить.

Мы не можем ждать, пока пациент придет сам, – злокачественные новообразования на ранних стадиях заболевания не дают специфической симптоматики, поэтому они диагностируются на поздних стадиях, когда у больного появляются жалобы, обусловленные механическим сдавливанием опухолью жизненно важных органов или нарушением проходимости, наблюдаемым при поражениях ЖКТ.

– Итак, диагностические мероприятия, направленные на выявление ранних стадий рака, пока далеки от совершенства. А как-ва ситуация с исследованиями, целью которых является определение чувствительности опухоли к тому или иному препарату, индивидуализация лечения?

– Действительно, сегодня существует ряд препаратов для химиотерапии, эффективность которых напрямую зависит от наличия в опухоли «мишеней», или «целей», для этих лекарственных средств, получивших благодаря своему механизму действия название «таргетных».

Современные препараты для химиотерапии позволяют продлить жизнь больным и улучшить их состояние, порой – на долгие годы, причем в течение этих лет больной будет жить полноценной жизнью.

В отсутствие этих «целей» (например, определенных рецепторов на поверхности перерожденных клеток) назначать таргетные препараты нецелесообразно, и напротив, если иммуногистохимическое исследование показало, что в ткани опухоли есть нужные «мишени», таргетная химиотерапия может привести к хорошим результатам, оказаться более эффективной, чем классическое лечение.

Чтобы сделать таргетную терапию доступной для большего количества наших пациентов, Российское общество онкологов-химиотерапевтов, членом правления которого я также являюсь, уже проводит большую подготовительную работу: по всей стране открываются лаборатории, где можно провести онкогенетические исследования, в частности – выявление мутаций в генах EGFR и ALK, определяющих стратегию лечения рака легкого, а также в гене KRAS, отсутствие мутации в котором позволяет использовать для лечения рака толстой кишки моноклональные антитела цетуксимаб и панитумумаб.

На таргетной терапии в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМЛР) я бы хотела остановиться чуть подробнее. Актуальность этой проблемы огромна, рак легкого занимает одно из первых мест по заболеваемости среди всех онкологических заболеваний, а у онкобольных мужского пола он является самой распространенной причиной смерти. В связи с широкой распространенностью НМЛР лекарственное лечение данного вида рака развивается интенсивно. Появились, например, новые препараты, относящиеся к ингибиторам тирозинки-

назы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста). Если мутация в гене, управляющем выработкой EGFR, обнаруживается, лечение НМЛР целесообразно начинать с назначения таргетных препаратов эрлотиниба и gefитиниба.

– То есть Вы исследуете опухоль и предсказываете, как она будет взаимодействовать с тем или иным препаратом?

– Значение имеет не только характеристика опухоли, но и особенности организма пациента. Еще одним примером индивидуализации лечения можно считать исследование функции органов, ответственных за выведение токсичных химиотерапевтических препаратов, в первую очередь из печени и почек. Проанализировав их функциональное состояние и особенности функционирования системы цитохрома P450 у конкретного пациента, можно повысить безопасность лечения. В то же время знание метаболизма лекарств позволяет повысить эффективность химиотерапии. Скажем, решение о назначении больному производных платины или пеметрекседа (Алимта) в идеале должно приниматься на основе информации об особенностях экспрессии белка ERCC1 мРНК опухоли: при низком уровне производные платины должны быть эффективны. А в случае низкого уровня тимидилатсинтетазы эффективен пеметрексед.

– Какое место химиотерапия занимает сегодня по отношению к хирургическому лечению онкологических заболеваний? Курсы химиотерапии назначают

Онкология



Здравоохранение сегодня

При проведении курсов химиотерапии можно обойтись без госпитализации пациентов. Большая часть современных курсов химиотерапии рассчитана на один день.

больным, перенесшим операцию, неоперабельным пациентам, тем, у кого есть шанс избежать операции?

– Химиотерапия – это специфическое лекарственное лечение, которое может быть назначено как в предоперационный период, так и после проведения операции. При этом курс химиотерапии может быть лечебным или консолидирующим, но в целом, если процесс операбельный, то лечение, как правило, начинается с операции. Исключением являются только те подходы к лечению, которые предполагают так называемую неоадъювантную химиотерапию, назначаемую перед операцией для сокращения объема и повышения радикализма последней. В качестве примера можно привести неоадъювантную химиотерапию рака молочной железы – она позволяет ограничить операцию радикальной резекцией и обойтись без мастэктомии.

– А что Вы можете сказать об использовании химиотерапии для лечения диссеминированных форм рака?

– Современные препараты для химиотерапии позволяют продлить жизнь больным и улучшить их состояние, порой – на долгие годы, причем в течение этих лет больной будет жить полноценной жизнью, у него может сохраняться трудоспособность. Это возможно, если злокачественное новообразование является чувствительным к препарату.

Если же речь идет о высокочувствительных опухолях, то химиотерапия порой позволяет полностью вылечить пациента. Хорионэпителиома

матки, злокачественные опухоли яичка, гастроинтестинальные стромальные саркомы (ГИСТы) – все эти разновидности рака сегодня поддаются химиотерапии. Так, последние из перечисленных опухолей – гастроинтестинальные стромальные саркомы – стали излечимыми с появлением таргетного препарата иматиниба. Если же говорить об основных солидных опухолях, то препаратов, способных полностью излечить диссеминированный процесс, нет, однако мы все равно пытаемся добиться максимального противоопухолевого эффекта и улучшить качество жизни больных. Конечно, чем больше у нас новых высокоэффективных препаратов, тем больших успехов мы сможем добиться.

– На Ваш взгляд, достаточно ли появляется новых средств для химиотерапии?

– Работа в этой области сегодня ведется очень интенсивно, что не может не радовать меня как химиотерапевта. Проводится большое число международных мультицентровых клинических исследований, поскольку новых препаратов создается так много, что изучать их в одном исследовании в одной стране не представляется целесообразным. В ряде исследований принимает участие и наш институт. Сейчас у нас проводится набор больных в 8 различных клинических протоколов, обсуждается несколько новых направлений. Больных, завершивших лечение по программам, включающим новые перспективные лекарства, мы продолжаем наблюдать, то есть тщательно об-

следовать и лечить. Очень важно, что результаты проведенных работ становятся понятны сразу после завершения исследования, поскольку, согласно международным принципам проведения клинических исследований, новые препараты сравниваются с наиболее эффективными средствами из уже имеющихся – либо напрямую, либо путем добавления нового средства к уже существующим схемам лечения.

– Скажите, а есть ли какие-то препараты, которых Вы особенно ждете? Может быть, средства, с которыми Вы ознакомились в ходе научной работы, а теперь хотели бы использовать их в клинической практике?

– Пожалуй, таким средством является кризотиниб – средство, применяемое для лечения НМРЛ при наличии мутации гена ALK. Вскоре он станет доступен для наших больных.

Интересны также два новых препарата для лечения диссеминированной меланомы – вемурафениб (Зельбораф), активный при наличии мутации гена BRAF в опухоли, и иматумумаб, показавший перспективные результаты.

– И последний вопрос: Вы бы хотели изменить что-либо в существующей системе оказания медицинской помощи онкобольным?

– Я уже сказала о необходимости организации большего количества специализированных онкогенетических лабораторий. Работа в этом направлении уже ведется, и скоро их станет гораздо больше. При проведении курсов химиотерапии можно обойтись без госпитализации пациентов. Дело в том, что большая часть современных курсов химиотерапии рассчитана на один день. Их можно провести амбулаторно или в условиях дневного стационара, упростив задачу проведения курсов химиотерапии и для медицинского персонала, и для пациентов. 🍀

Беседовала А. Лозовская



XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23–27 апреля 2012 года

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Реформирование здравоохранения. Основные вопросы ■ Порядок, стандарты и качество оказания медицинской помощи больным ■ Новые методы диагностики и фармакотерапии основных заболеваний человека ■ Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста ■ Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых ■ Медикаментозная терапия неотложных состояний ■ Вопросы восстановительной медицины ■ Персонализированная медицина и лечение редких болезней ■ Генетические аспекты болезней человека ■ Биомедицина ■ Современные информационные технологии в системе образования врачей

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

- Кардиология / пульмонология (междисциплинарная школа)
- Гастроэнтерология
- Гепатология
- Химиотерапия и антибиотики
- Инфекционные болезни
- Эндокринология
- Клиническая фармакология
- Стоматология (для врачей общей практики)
- Наркология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гематология (клиническая гемостазиология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Провизор

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIII выпуск)

<i>Прием документов</i>	<i>Дата начала</i>	<i>Дата окончания</i>
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.11	30.12.11
Тезисы	01.09.11	15.12.11
Конкурсные работы	01.09.11	20.01.12
Регистрационные карты	01.09.11	13.04.12
Заявки на участие в выставке	01.09.11	16.03.12

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы), reg@medlife.ru (регистрационные карты), trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы), stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



Профессор Игорь ВОРОТНИКОВ: «Уверен, что II Конгресс EURAMA станет значимым событием для онкологического сообщества»



*20–22 сентября 2012 г.
в Москве состоится II Конгресс
Евразийского общества по
борьбе с заболеваниями молочной
железы (EURAMA).*

*В рамках конгресса планируется
проведение программных научно-
практических
и междисциплинарных
симпозиумов врачей:
маммологов, гинекологов-
онкологов, радиологов,
химиотерапевтов, хирургов,
а также врачей других
специальностей, практическая
деятельность которых
посвящена медицине молочной
железы. Об отличительных
особенностях предстоящего
мероприятия с нашим
корреспондентом беседует
член научного комитета
II Конгресса EURAMA,
руководитель хирургического
отделения опухолей молочных
желез РОНЦ им. Н.Н.
Блохина РАМН, доктор
медицинских наук, профессор
Игорь Константинович
ВОРОТНИКОВ.*



Тема номера: рак молочной железы

Основная цель создания EURAMA заключается в выработке и внедрении в практическое здравоохранение самых эффективных методов диагностики и лечения рака молочной железы.

– В чем основное отличие конгресса EURAMA от других российских и зарубежных онкологических конференций? Насколько насыщенной будет его программа?

– Основная идея проведения ежегодного конгресса EURAMA заключается в налаживании тесных контактов с ведущими онкологическими институтами, клиниками Европы и Азии, создании своего рода постоянно действующей международной школы, где можно будет ознакомиться с самой свежей информацией о наиболее инновационных методах лечения рака молочной железы. В рамках конгресса планируется проведение большого количества программных научно-практических заседаний для онкологов-маммологов. Будут проводиться и междисциплинарные сессии для врачей, чья практическая деятельность так или иначе связана с диагностикой и лечением рака молочной железы. Мы постараемся

– Какова цель создания Евразийского общества по борьбе с заболеваниями молочной железы и приоритеты его деятельности?

– Рак молочной железы (РМЖ) у женщин занимает первое место в структуре онкологических заболеваний и является одной из главных причин женской смертности во всем мире. Безусловно, только раннее выявление и адекватное лечение могут стать реальными путями снижения смертности от РМЖ. Актуальность проблемы обусловила необходимость создания специального профессионального общества, объединяющего ведущих онкологов-маммологов из стран Европы, Азии, в том числе России. В 2010 г. в Милане под эгидой Европейского института онкологии и лично профессора Умберто Веронези состоялся первый иницирующий съезд Евразийского общества по борьбе с заболеваниями молочной железы (EURAMA). Известный ученый Умберто Веронези внес огромный вклад в профилактику и лечение онкологических заболеваний, и в частности рака молочной железы. Он также известен как успешный политик – на протяжении нескольких сроков возглавлял Министерство здравоохранения Италии, являлся сенатором итальянского парламента. На первом съезде был избран Учредительный совет, куда вошли специалисты, представляющие 12 стран Европы и Азии. В качестве представителя от России была предложена моя кандидатура. Основная цель создания

EURAMA заключается в выработке и внедрении в практическое здравоохранение стран-участниц самых эффективных, оптимальных методов диагностики и лечения рака молочной железы. Наиболее удобной формой реализации этой цели является проведение ежегодного конгресса. Первый международный конгресс Евразийского общества по борьбе с заболеваниями молочной железы прошел в Стамбуле в апреле 2011 г. Он в большей степени носил организационный характер. Там же было принято решение о проведении II Конгресса EURAMA в России.

Мы постараемся охватить весь спектр лечебных подходов – гормонотерапию, таргетную терапию, лучевую и химиотерапию, поддерживающую терапию, хирургическое лечение.

– Почему было отдано предпочтение нашей стране?

– Прежде всего потому, что у России на данный момент сложились наиболее тесные дружеские связи с одним из организаторов конгресса – Европейским институтом онкологии. Серьезным аргументом в пользу нашей страны является достаточно высокий уровень РОНЦ им. Н.Н. Блохина, возглавляемого академиком М.И. Давыдовым. Другой аргумент – тесные связи российских специалистов с онкологами республик СНГ.

охватить весь спектр лечебных подходов – гормонотерапию, таргетную терапию, лучевую и химиотерапию, поддерживающую терапию, хирургическое лечение. Хочется сказать несколько слов о такой уникальной категории медработников, как медицинские сестры онкологических учреждений. Лечение онкологических больных часто сопровождается болью и страданиями, поэтому тот микроклимат, который создается усилиями среднего медицинского персо-

Онкология



Тема номера: рак молочной железы

нала, оказывает большое влияние на исход лечения. В рамках конгресса будет организована конференция, посвященная вопросам медико-санитарного просвещения и психологическим особенностям работы с пациентами и их родственниками. В программу включена также отдельная конференция для пациенток, перенесших лечение по поводу рака молочной железы. Возможно, участие в конференции будет способствовать созданию в России общества женщин, прошедших лечение рака молочной железы, которое будет функционировать на постоянной основе. Целый раздел будет посвящен реконструктивным пластическим операциям, которые, на наш взгляд, должны стать неотъемлемым этапом комплексного лечения наших пациентов.

– Какое место они сейчас занимают в лечении женщин, страдающих РМЖ?

– Пока не такое значимое, как в западных странах. Причина заключается в том, что в европейских странах проводится скрининговое обследование женщин, в результате у 20–40% пациенток первично выявляется рак практически на нулевой стадии. В нашей стране из-за недостаточного развития подобных программ в 40% случаев выявляется рак III–IV стадий. В Европе 80% первичных опухолей операбельны, у нас этот процент в два раза ниже. Только ранняя диагностика и своевременное лечение могут обеспечить хороший результат. А для этого необходимо проводить маммографический скрининг всем женщинам начиная с 40 лет. Тогда и органосохраняющих, реконструктивных пластических операций будет больше, а смертность ниже.

– Насколько успешно проходит подготовка к проведению II Конгресса EURAMA? Кто из органи-

Современная онкология – наукоемкая и высокотехнологичная отрасль, требующая от врача первоклассного образования и постоянного обновления знаний.

заторов оказывает посильное участие?

– Прежде всего, большую поддержку оказывают миланские коллеги из Европейского института онкологии. Сейчас мы определяемся с выбором конгресс-холлов, где будет проходить конгресс. Это непростой процесс, необходимо помещение как минимум на 500–700 мест, оснащенное по последнему слову техники, с наличием современных мультимедийных средств, поскольку программа конгресса включает в себя проведение мастер-классов с демонстрацией фрагментов операций в записи. Более половины докладов и выступлений будут сделаны нашими зарубежными коллегами, поэтому для полноценного обсуждения докладов будет организован синхронный перевод в залах. Одним из организаторов конгресса является компания «Медфорум». Мы ждем хороших результатов от нашего сотрудничества, в первую очередь в плане широкомасштабной информационной поддержки. Мы рассчитываем на поддержку со стороны Министерства здравоохранения и социального развития России, Министерства иностранных дел Италии, нашего онкологического центра. Одновременно проводим большую работу по формированию научной программы конгресса.

– Кто из ведущих зарубежных ученых и специалистов-онкологов примет участие в конгрессе?

– Мы постараемся представить наиболее объективную картину

заболеваемости раком молочной железы в стране и в мире, обозначим проблемы, которые существуют в диагностике и лечении этой патологии, а также возможные перспективы развития. Безусловно, большой интерес представляет доклад Умберто Веронези «Дальнейшее развитие лечения рака молочной железы»; с эпидемиологией РМЖ в странах Европы и Азии познакомит Паоло Боффетта из Лиона; о том, что такое метрономная терапия распространенного РМЖ, расскажет Джузеппе Корильяно; о микроРНК как перспективном методе ранней диагностики поведаст Пьер Паоло ди Фьоре и т.д. Мы надеемся, что на конгрессе выступят видные ученые из Японии, Сингапура, Индии, Германии, Кореи. Современная онкология – наукоемкая и высокотехнологичная отрасль, требующая от врача первоклассного образования и постоянного обновления знаний. Мы хотели бы видеть среди участников конгресса не только опытных онкологов-маммологов, но и молодых, начинающих специалистов из разных регионов. Хочется надеяться, что встречи, знакомства, обмен актуальной информацией, новыми идеями, которые состоятся в рамках мероприятия, будут способствовать созданию действенных программ, направленных на сохранение и улучшение здоровья женщин, а сам конгресс станет значимым событием для онкологического сообщества. 🌟

Беседовала
С. Евстафьева

20–22 сентября 2012 г. в Москве по инициативе Евразийского общества по борьбе с заболеваниями молочной железы (EURAMA) пройдет II Евроазиатский конгресс по раку молочной железы

В рамках конгресса планируется проведение программных научно-практических и междисциплинарных симпозиумов врачей: маммологов, акушеров-гинекологов, гинекологов-онкологов, радиологов, химиотерапевтов, диагностов, а также врачей других специальностей, практическая деятельность которых посвящена медицине молочной железы. Скрининг и профилактика заболеваний молочной железы, хирургия, фотодинамическая терапия, вакцинопрофилактика, таргетная медикаментозная терапия, гормонотерапия, вспомогательная терапия при РМЖ, междисциплинарные подходы к управлению качеством жизни современной женщины – вот основные направления медицинских симпозиумов конгресса.

Последний день конгресса посвящен конференции по хирургии молочной железы; конференции медицинских сестер по проблематике медико-санитарного просвещения и профессиональной работе с пациентами и их родственниками; конференции для женщин с диагнозом «рак молочной железы».

Организаторы конгресса:

- Европейский институт онкологии
- Евразийское общество по борьбе с заболеваниями молочной железы (EURAMA)
- Министерство здравоохранения и социального развития России
- РОНЦ им. Н.Н. Блохина
- Министерство иностранных дел Италии
- Фонд Умберто Веронези
- ГК «Медфорум»

Оргкомитет:

- Владимир Николаевич БОГАТЫРЕВ (РФ)
- Игорь Константинович ВОРОТНИКОВ (РФ)
- Сергей Алексеевич ТЮЛЯНДИН (РФ)
- Нино Валерьяновна ЧХИКВАДЗЕ (РФ)
- Стефано ЗУРРИДА (Италия)
- Джузеппе ГУРИЛЬЯНО (Италия)
- Мария Грация ВИЛЛАРДИТА (Италия)
- Махди РЕЗАИ (Германия)
- Жак БЕРНЬЕ (Швейцария)
- Сидхартх САХНИ (Индия)
- Нина ТАЛАХАДЗЕ (Швейцария)

Президент конгресса:

Умберто ВЕРОНЕЗИ, директор Европейского института онкологии

Адрес и контактные телефоны оргкомитета:

РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва, Каширское шоссе, д. 24; +7 (495) 324 9894,
Нино Валерьяновна Чхиквадзе: ninochkhi@mail.ru; +7 (903) 122 3718,
Наталья Юрьевна Титова: interconf@webmed.ru; +7 (495) 234 0734, доб. 119

Технический координатор конгресса:

ГК «Медфорум», 127422, Россия, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3; тел.: +7 (495) 234 0734

Предварительная программа II Конгресса EURAMA

20–22 сентября 2012 г., Москва

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)»	Маттия 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 для женщин EURAMA DONNA
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»	

Адрес и контактные телефоны оргкомитета:

РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва, Каширское шоссе, д. 24; +7 (495) 324 9894,
Нино Валерьяновна Чхиквадзе: ninotchki@mail.ru; +7 (903) 122 3718,
Наталья Юрьевна Титова: interconf@webmed.ru; +7 (495) 234 0734, доб. 119

Технический координатор конгресса:

ГК «Медфорум», 127422, Россия, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3; тел.: +7 (495) 234 0734



Продолжительность терапии Герцептином при HER2-позитивном раке молочной железы

К.м.н. Н.С. БЕСОВА

Международные клинические исследования показывают, что применение трастузумаба (Герцептин) в адъювантной терапии больных HER2-положительным операбельным раком молочной железы (РМЖ) достоверно увеличивает безрецидивную и общую выживаемость пациентов. При прогрессировании диссеминированного РМЖ на фоне лечения комбинацией трастузумаба и химиотерапии Герцептин может применяться в качестве одного из компонентов последующей лекарственной терапии. В настоящее время продолжают исследования по изучению оптимальной длительности терапии трастузумабом в адъювантном режиме.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) приблизительно в 25% случаев характеризуется повышенной экспрессией белка HER2 вследствие амплификации гена ErbB2. С биологической точки зрения подобные опухоли отличаются агрессивным течением, что клинически проявляется высокой частотой рецидивов болезни после лечения, коротким безрецидивным интервалом и уменьшением продолжительности жизни. Белок HER2 принадлежит к семейству рецепторов роста (EGFR), состоящему из 4 трансмембранных тирозинкиназных (ТК) рецепторов: HER1 (EGFR/ErbB1), HER2 (ErbB2/neu),

HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4). Помимо внутриклеточного белкового ТК-домена, все рецепторы имеют трансмембранный сегмент и экстрацеллюлярный домен, ответственный за связывание с лигандом. В настоящее время известно более 10 лигандов, которые связываются с HER1, HER3 и HER4 (табл. 1). Лиганд, связывающийся с экстрацеллюлярным доменом, индуцирует конформационные изменения рецептора, промотирующие димеризацию его с другими членами семейства EGFR (гомо- или гетеро-), следствием чего является активация ТК-домена и аутофосфорилирование. В результате аутофосфорилирования каждый димер может запускать

различные внутриклеточные сигнальные пути, передающие активирующий сигнал в ядро клетки, такие как PI3K/Akt или Ras/Raf/MAPK и STATs, которые играют важную роль в процессах онкогенеза: росте, пролиферации, выживании, подвижности клеток и апоптозе.

Лиганды к HER2 пока еще не идентифицированы. Предполагается, что он участвует в процессе димеризации в качестве корцептора, образуя гетеродимеры с другими представителями семейства EGFR. Помимо этого HER2, обладая конститутивной активностью, может принимать участие в лиганд-независимой гомо- или гетеродимеризации. Полагают, что HER2 является наиболее частым партнером для димеризации со всеми другими рецепторами, включая HER3. В отличие от других EGFR, HER3-рецептор не обладает собственной тирозинкиназной активностью, и для генерации сигнала ему необходима гетеродимеризация. Кроме того, он содержит по крайней мере 6 доменов для связывания с регуляторной субъединицей PI3K: p85 и является наиболее мощным из всех EGFR активатором PI3K-пути. HER3 играет важную роль в реализации биологической активности HER2. Появились экспериментальные данные о том, что



клеточные линии РМЖ, экспрессирующие как HER2-, так и HER3-рецепторы, обладают более высокой степенью фосфорилирования Akt. По данным некоторых исследований, гиперэкспрессия HER3 ассоциирована с плохим прогнозом и снижением выживаемости больных [1].

Основным механизмом гиперэкспрессии белка HER2 считается амплификация гена. Известно, что экспрессия HER2 способствует канцерогенезу. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что трансфекция HER2 в эпителиальные клетки молочной железы индуцирует опухолевую трансформацию. Однако для стимуляции клеточной пролиферации РМЖ рецептору HER2 необходим HER3, что подчеркивает значимость гетеродимерного комплекса HER2/HER3 [2].

С развитием и прогрессированием РМЖ связана также активация рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R). IGF-1R также относится к числу тирозинкиназных рецепторов, связываясь с IGF-1 и IGF-2, он регулирует клеточную пролиферацию и выживание. Существуют доказательства перекрестного взаимодействия между путями проведения сигнала, активированными семейством EGFR и IGF-1R. Так, в клетках РМЖ, резистентных к трастузумабу, выявлена гетеродимеризация между IGF-1R и HER2, что может являться одной из причин резистентности [1].

Таблица 1. Лиганды к рецепторам эпидермального фактора роста

Рецептор	Лиганд
HER1	Эпидермальный фактор роста Трансформирующий фактор роста альфа Эпирегулин Амфирегулин Гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста Бета-целлюлин
HER3	Неурегулин-1, -2
HER4	Неурегулин-1, -2, -3, -4 Эпирегулин Гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста

Внедрение в клиническую практику трастузумаба (Герцептин) – гуманизированного моноклонального антитела к экстрацеллюлярному домену белка HER2 – кардинально повлияло на выживаемость пациенток с HER2-положительным РМЖ, существенно улучшив как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения.

Трастузумаб. Механизм противоопухолевого действия

Трастузумаб обладает комплексным механизмом противоопухолевого действия, который обусловлен блокадой внутриклеточных путей передачи сигнала, которые запускает HER2, а также стимуляцией противоопухолевого иммунного ответа (рис. 1) [3]. В результате клинических исследований доказаны следующие эффекты трастузумаба:

- промотирует интернализацию и деградацию HER2;

- подавляет пролиферацию и восстанавливает способность опухолевых клеток к апоптозу за счет блокады PI3K/Akt сигнального пути, которая также обуславливает синергизм трастузумаба с химиотерапией;
- ингибирует HER2-регулируемый ангиогенез;
- предотвращает формирование HER2p95 – транскрипированной активной формы HER2-рецептора, которая характеризуется отсутствием экстрацеллюлярного домена при наличии тирозинкиназной активности, ингибируя таким образом развитие опухоли;
- индуцирует противоопухолевый иммунный ответ за счет активации антителозависимой клеточной цитотоксичности. В структуре трастузумаба, который представляет собой иммуноглобулин подкласса G1, присутствует домен Fc. Именно его распознают эффекторные

Таблица 2. Результаты клинического исследования эффективности трастузумаба в монорежиме при диссеминированном HER2-позитивном раке молочной железы

Исследование	H0650g [4]	WO16229 [5]	H0649g [6]
Линия терапии	Первая	Первая	Вторая/третья
Режим терапии трастузумабом	4 мг/кг, затем 2 мг/кг/нед или 8 мг/кг, затем 4 мг/кг/нед	8 мг/кг, затем 6 мг/кг/3нед	4 мг/кг, затем 2 мг/кг/нед
Количество пациентов, чел.	114	105	222
ОЭ, %	26	19	15
МВДП, мес.	3,5 и 3,8	3,4	3,1
Длительность ОЭ, мес.	Нет данных	8,3	9,1
МОВ, мес.	24,4	Нет данных	13

ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования болезни; МОВ – медиана общей выживаемости.



клетки иммунной системы, экспрессирующие рецептор Fcγ. Вследствие связывания естественных киллеров с доменом Fc трастузумаба происходит лизис опухолевой клетки.

Эффективность лечения трастузумабом при диссеминированном HER2-позитивном раке молочной железы

Клинические исследования показали, что при диссеминированном HER2-позитивном РМЖ монотерапия трастузумабом эффективна как в первой, так и в последующих линиях лечения (табл. 2).

В таблице 3 представлены результаты рандомизированных исследований, в которых сравнивалась эффективность таксанов и их комбинации с трастузумабом в первой линии лечения HER2-положительного рака молочной железы. По сравнению со стандартной химиотерапией (ХТ) (табл. 3) и монотерапией трастузумабом (табл. 2) использование комбинации трастузумаба с цитостатиками достоверно повышает эффективность первой линии лечения HER2-положительного рака молочной железы.

В последующих клинических исследованиях было показано, что

трастузумаб хорошо переносим и эффективен в комбинации с винорельбином, платиновыми производными, капецитабином, гемцитабином, ингибиторами ароматазы [9].

Добавление карбоплатина [10] или капецитабина [11] к комбинации трастузумаба с доцетакселом не привело к повышению эффективности лечения, за исключением достоверного увеличения медианы времени до прогрессирования болезни на 12,8 до 17,9 мес. при использовании трехкомпонентного режима с капецитабином. Добавление паклитаксела к комбинации Герцептина с карбоплатином поз-

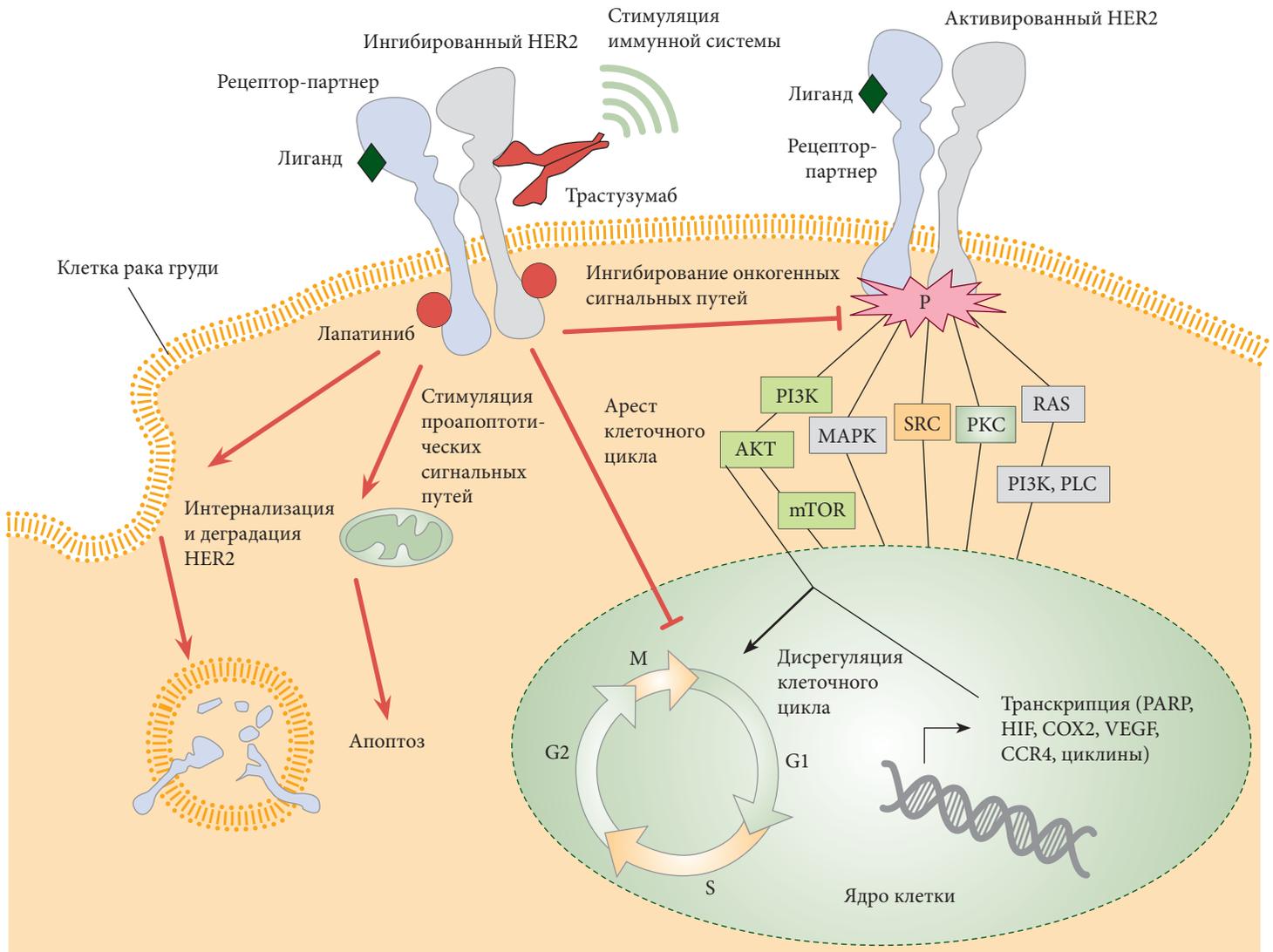


Рис. 1. Механизм действия трастузумаба



волило повысить частоту достижения объективного эффекта с 36 до 52% ($p = 0,04$), медианы времени до прогрессирования болезни с 7,1 до 10,7 мес. ($p = 0,03$) без увеличения медианы продолжительности жизни (32,2 и 35,7 мес., $p = 0,73$) больных [12].

В настоящее время Герцептин является стандартом как адъювантной терапии, так и терапии первой линии HER2-позитивного РМЖ. Трастузумаб обычно назначают до прогрессирования болезни, которое неизбежно наступает вследствие развития резистентности опухоли к лекарственным препаратам. Механизмы развития резистентности представлены в таблице 4.

Вопрос о дальнейшей терапевтической тактике HER2-позитивного РМЖ весьма актуален, особенно в лечении метастатических форм.

Продолжительность лечения трастузумабом при распространенном раке молочной железы

Имеет ли смысл продолжать введение Герцептина после регистрации прогрессирования болезни? Этот вопрос был исследован в эксперименте на перевиваемых опухолях HER2-позитивного РМЖ (рис. 2). После развития резистентности опухоли к Герцептину максимальное подавление опухолевого роста вызывала комбинация Герцептина с паклитакселом, паклитаксел в монорежиме был достоверно менее эффективен [13].

Экспериментальные данные были подтверждены в небольшом клиническом исследовании GBG-26/BIG03-06, посвященном сравнительному изучению эффективности капецитабина в монорежиме или в комбинации с Герцептином при диссеминированном HER2-позитивном РМЖ, резистентном к терапии первой линии Герцептином в комбинации с ХТ [14].

В исследование было включено 156 пациенток, 78 из которых после рандомизации была назначена терапия Кселодой в стандартном режиме (Х), другим 78 – Кселодой на фоне продолжения введения Герцептина (Х + Н). Основной

Таблица 3. Эффективность таксанов и их комбинации с трастузумабом в первой линии лечения HER2-положительного рака молочной железы

Исследование, автор	Режим терапии	ОЭ, %	Р	МВДП, мес.	Р	МОВ, мес.	Р
M77001 M. Marty, 2005 [7]	Герцептин + Доцетаксел	61	0,0002	11,7	0,0001	31,2	0,0325
	Доцетаксел	34		6,1		22,7	
H0648g D. Slamon, 2001 [8]	Герцептин + Паклитаксел	41	< 0,001	6,9	< 0,001	22,1	0,17
	Паклитаксел	17		3,0		18,4	

ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования болезни; МОВ – медиана общей выживаемости.

Таблица 4. Трастузумаб: механизмы действия и резистентности [3]

Механизм действия	Механизм резистентности
Антителозависимая клеточная цитотоксичность	Мутация в HER2-рецепторе
Разрушение HER2-рецептора	Маскировка мембранных белков (с участием трансмембранного муцина MUC4)
Ингибция сигнального пути PI3K	Активация альтернативных сигнальных путей (механизм обходных путей)
Ингибция ангиогенеза	Потеря PTEN

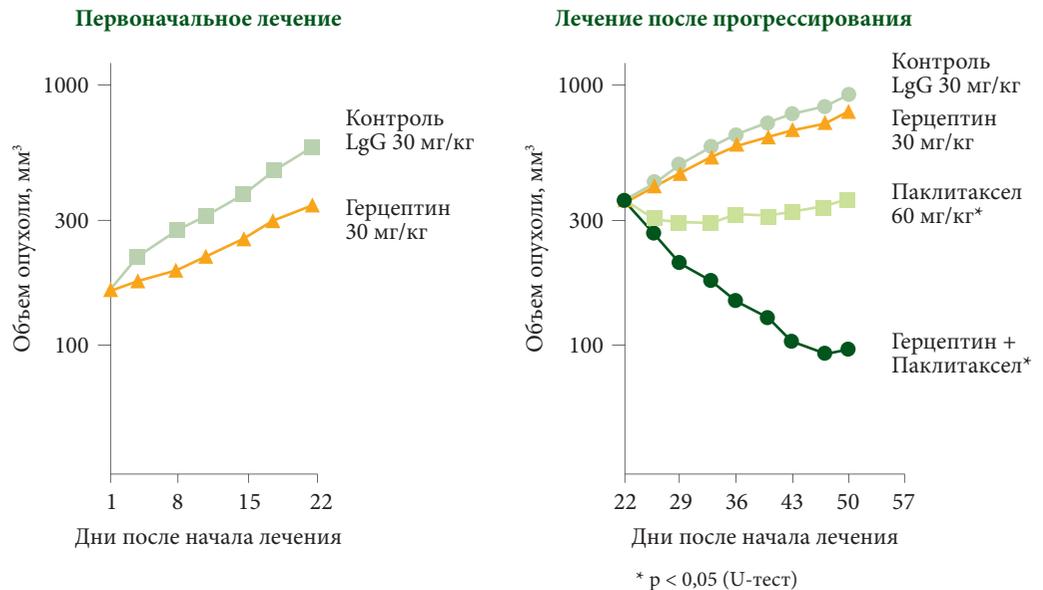


Рис. 2. Экспериментальное изучение целесообразности продолжения введения трастузумаба после прогрессирования HER2-позитивного РМЖ на фоне комбинированной терапии, включающей трастузумаб

целью исследования было сравнение времени до прогрессирования болезни. Комбинация Кселоды с Герцептином по сравнению с монотерапией Кселодой привела к увеличению медианы времени до прогрессирования болезни с 5,6 до 8,2 мес. (HR = 0,69; 95% ДИ 0,48–0,97; двухсторонний log-rank $p =$

0,0338), повышению частоты достижения объективного эффекта с 27,0 до 48,1% (OR = 2,50; $p = 0,0115$) и контролю роста опухоли, включающего частоту объективного эффекта и стабилизации болезни длительностью более 24 недель, с 54,1 до 75,3% ($p = 0,0068$). Медиана общей выживаемости больных



Таблица 5. Лекарственные комбинации, эффективные при HER2-позитивном РМЖ, резистентном к трастузумабу (сводные данные по результатам рандомизированных исследований)

Комбинированный режим	Параметр эффективности: время до прогрессирования болезни/выживаемость без прогрессирования болезни
Трастузумаб + капецитабин	8,2 мес.
Трастузумаб + лапатиниб	12 нед.
Лапатиниб + капецитабин	8,4 мес.

Таблица 6. Потенциальные возможности преодоления резистентности к трастузумабу*

Препарат	Класс препарата; мишень действия	Клиническая фаза испытания
Лапатиниб	TKI; EGFR, HER2	Одобен FDA
Пертузумаб	mAb; HER2	II
Эртумаксомаб	Биспецифическое антитело против HER2 Fcγ RI/II	II
Трастузумаб – DM1	mAb-токсин; HER2	II–III
CP-751,871	mAb; IGF-1R	III
Форетиниб (GSK1363089)	TKI; MET, VEGFRs, RON, AXL	II
BEZ235	mTOR/PI3K	I–II
Перифостин	Akt	I–II
Темсиrolимус	mTOR	Одобен FDA для лечения распространенного почечно-клеточного рака
Эверолимус	mTOR	Одобен FDA для лечения сарком мягких тканей и костей
HER2-вакцины	Вакцина на основе пептидов HER2	II
Трастузумаб дефукозилированный	mAb; HER2	Предклиника

TKI – тирозинкиназный ингибитор; mAb – моноклональное антитело; VEGFRs – рецепторы сосудисто-эндотелиального фактора роста; FDA – Управлению по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration).

* Адаптировано по [2].

на фоне лечения капецитабином и Герцептином составила 25,5 мес., на фоне капецитабина в монорежиме – 20,4 мес. ($p = 0,257$). Другое рандомизированное исследование III фазы EGF 104-900, в которое было включено 296 пациенток с HER2-позитивным РМЖ, резистентным к Герцептину, было посвящено изучению эффективности «максимальной» HER2-блокады [15, 16]. Выбор лечения осуществлялся путем рандомизации, после которой больные получали либо тирозинкиназный ингибитор HER1- и HER2-рецепторов лапатиниб в стандартной дозе 1500 мг/день, либо лапатиниб по 1000 мг/день на фоне продолжения

еженедельного введения трастузумаба. Главной целью исследования было сравнение выживаемости больных без прогрессирования болезни. Согласно результатам исследования, комбинация двух таргетных препаратов является достоверно более эффективной, чем монотерапия лапатинибом. Медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни, получавших лапатиниб на фоне продолжения введения трастузумаба, составила 12,0 недель, у больных на монотерапии лапатинибом – 8,1 недели (HR = 0,73; 95% ДИ 0,57–0,93; $p = 0,008$), объективный эффект – 10 и 7%, медиана общей выживаемости – 52 и 39 недель со-

ответственно, хотя разница была статистически недостоверной.

Таким образом, результаты обоих клинических исследований свидетельствуют о том, что после наступления прогрессирования на фоне лечения трастузумабом в комбинации с химиотерапией Герцептин целесообразно оставлять в качестве одного из компонентов последующей лекарственной терапии. В этом случае в комбинации с Герцептином может применяться цитостатик, который ранее не получала пациентка, либо один из таргетных препаратов.

До настоящего времени для лечения HER2-позитивного РМЖ, резистентного к трастузумабу, чаще всего назначалась комбинация лапатиниба с Кселодой. Основанием для подобного выбора послужили данные рандомизированного исследования EGF100151, главной целью которого являлось сравнение времени до прогрессирования болезни при лечении капецитабином в монорежиме или в комбинации с лапатинибом [17]. Медиана времени до прогрессирования болезни была достоверно ($p < 0,001$) выше у больных, получавших капецитабин с лапатинибом (8,4 мес.), чем у пациенток, получавших монотерапию капецитабином (4,4 мес.), объективный эффект (23,7 против 13,9%, $p = 0,017$) также был достоверно выше при использовании комбинированного режима, чем монотерапии. Медианы общей выживаемости достоверно не различались.

Таким образом, при развитии резистентности к трастузумабу у пациенток с HER2-позитивным РМЖ для продолжения лечения можно использовать по крайней мере 3 комбинированных режима со сходной эффективностью (табл. 5) в зависимости от наличия того или иного препарата.

Предклинические результаты свидетельствуют о том, что лечение лапатинибом HER2-позитивного РМЖ способствует восстановлению чувствительности HER2-рецепторов опухолевых клеток к трастузумабу. На этом



Таблица 7. Международные клинические исследования по оценке роли трастузумаба в адъювантной терапии HER2-позитивного операбельного рака молочной железы. Дизайн. Характеристика больных

Исследование	Параметры исследования	Режим адъювантного лечения	n	ГР+, % больных	Число пораженных лимфоузлов			
					0	1-3	≥ 4	НД
HERA [19]	Главный – БРВ Вторичный – ОВ	ХТ ± ЛТ → наблюдение	1698	50	33	29	28	10
		ХТ ± ЛТ → Н (1 р/3нед, 8 мг/кг → 6 мг/кг) × 52 нед.	1703	50	32	29	28	11
		ХТ ± ЛТ → Н (1 р/3нед, 8 мг/кг → 6 мг/кг) × 104 нед.	1701	–	–	–	–	–
NSABP B-31 [20]	Главный – БРВ Вторичный – ОВ	4A ₆₀ C ₆₀₀ → 4P _{175/3нед}	872	–	–	–	–	–
		4A ₆₀ C ₆₀₀ → 4P _{175/3нед} + Н (1 р/нед, 4 мг/кг → 2 мг/кг) × 52 нед.	864	–	–	–	–	–
NCCTG N9831 [20, 21]	Главный – БРВ Вторичный – ОВ	4A ₆₀ C ₆₀₀ → P _{80/нед} × 12 нед.	1087	–	–	–	–	–
		4A ₆₀ C ₆₀₀ → P _{80/нед} × 12 нед. → Н (1 р/нед, 4 мг/кг → 2 мг/кг) × 52 нед.	1097	–	–	–	–	–
		4A ₆₀ C ₆₀₀ → P _{80/нед} × 12 нед. + Н (1 р/нед, 4 мг/кг → 2 мг/кг) × 52 нед.	949	–	–	–	–	–
B-31 + N9831 [20]	Главный – БРВ Вторичный – ОВ	4A ₆₀ C ₆₀₀ → P	1979	55	7	52	40	–
		4A ₆₀ C ₆₀₀ → P → Н	1989	54	7	53	40	–
BCIRG 006 [22]	Главный – БРВ Вторичный – ОВ	4A ₆₀ C ₆₀₀ → 4D ₁₀₀	1973	54	29	38	33	–
		4A ₆₀ C ₆₀₀ → 4D ₁₀₀ + Н (1 р/нед, 4 мг/кг → 2 мг/кг) × 12 нед. → Н (1 р/3нед, 6 мг/кг) № 13	1974	54	29	38	33	–
		D ₇₅ Cb _{AUC6} + Н (1 р/нед, 4 мг/кг → 2 мг/кг) × 18 нед. → Н (1 р/3нед, 6 мг/кг) № 11	1975	54	29	39	33	–
FinHer [23]	Главный – БРВ	3D ₁₀₀ или 9V _{25/нед} → 3F ₆₀₀ E ₆₀ C ₆₀₀	116	44ЭР+ 29ПР+	22	50	28	–
		(3D ₁₀₀ или 9V _{25/нед}) + Н (1 р/нед, 4 мг/кг → 2 мг/кг) × 12 нед. → 3F ₆₀₀ E ₆₀ C ₆₀₀	115	50ЭР+ 39ПР+	10	55	34	–
PACS-04 [24]	Главный – трехлетняя БРВ	6F ₅₀₀ E ₁₀₀ C ₅₀₀ или 6E ₇₅ D ₇₅ ± ЛТ → наблюдение	268	61	0	56	44	–
		6F ₅₀₀ E ₁₀₀ C ₅₀₀ или 6E ₇₅ D ₇₅ ± ЛТ → Н (1 р/3нед, 8 мг/кг → 6 мг/кг) × 52 нед.	260	58	0	60	40	–

n – число больных; ГР+ – положительные гормональные рецепторы в опухоли; НД – нет данных; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость; ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; Н – Герцептин; A₆₀C₆₀₀ – доксорубин 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² 1 раз в 3 недели; P_{175/3нед} – паклитаксел 175 мг/м² 1 раз в 3 недели; P_{80/нед} – паклитаксел по 80 мг/м² 1 раз в неделю; D₁₀₀ – доцетаксел 100 мг/м² 1 раз в 3 недели; D₇₅Cb_{AUC6} – доцетаксел 75 мг/м² + карбоплатин AUC6 1 раз в 3 недели; V_{25/нед} – винорельбин 25 мг/м² 1 раз в неделю; F₆₀₀E₆₀C₆₀₀ – 5-ФУ 500 мг/м² + эпирубин 60 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² 1 раз в 3 недели; F₅₀₀E₁₀₀C₅₀₀ – 5-ФУ 500 мг/м² + эпирубин 100 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м² 1 раз в 3 недели; E₇₅D₇₅ – эпирубин 75 мг/м² + доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 недели.

основании итальянские ученые проводят изучение целесообразности повторного назначения трастузумаба после прогрессирования HER2-позитивного РМЖ во второй линии лечения лапатинибом и капецитабином. В настоящее время из 179 пациенток оценено 69, у 51 из них (74%) были обнаружены висцеральные метастазы, у 16 (23%) – метастазы в головной мозг. Все больные ранее получали лечение, включающее и трастузумаб, и лапатиниб.

В результате повторного лечения трастузумабом у 1 (2%) больной была достигнута полная регрессия болезни, у 18 (29%) – частичная, у 10 (14%) отмечена стабилиза-

ция болезни на протяжении 6 и более месяцев, у 47% больных – клиническое улучшение. Медиана продолжительности эффекта составила 8,1 мес. При медиане наблюдения 13 мес. медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни составила 4,9 мес., медиана общей выживаемости – 19,4 мес. Медиана общей выживаемости была достоверно выше у больных, имевших клиническое улучшение (не достигнута), чем у пациенток без него (13,4 мес., p = 0,002). Метастатическое поражение головного мозга было ассоциировано с более низкой медианой выживаемости больных (17,3 против 23,3 мес., p = 0,021). По мнению авторов, повторное на-

значение трастузумаба позволяет достичь клинического улучшения у 47% пациенток с HER2-позитивным РМЖ, резистентным к ранее проводимой терапии трастузумабом и лапатинибом, и способствует увеличению продолжительности жизни [18].

Дальнейший прогресс в преодолении резистентности к трастузумабу может быть связан с развитием и изучением препаратов таргетной терапии (табл. 6).

Трастузумаб в адъювантной терапии HER2-позитивного операбельного рака молочной железы

Оценке роли трастузумаба в адъювантной терапии операбельного



Таблица 8. Роль трастузумаба в адъювантной терапии HER2-позитивного операбельного рака молочной железы

Исследование	Режимы сравнения	МН, годы	Безрецидивная выживаемость		Общая выживаемость		Переход на Н
			% больных	HR; p	% больных	HR; p	
HERA [19]	H (1 год) vs наблюдение	4	4 года: 78,6 vs 71,7	0,69; p < 0,0001	4 года: 89,3 vs 81,5	0,52; p < 0,0001	65% группы наблюдения впоследствии получили Н
B-31+ N9831 [20]	AC → PH vs AC → P	2,9	4 года: 85,9 vs 73,1	0,48; p < 0,00001	4 года: 92,6 vs 89,4	0,65; p < 0,0007	21% из AC → P получили Н после 2005 г.
N9831 [20]	AC → P → H vs AC → P	5,5	5 лет: 80,1 vs 72,1	0,70; p = 0,0005	–	0,86; p = 0,281	Не опубликовано
	AC → PH → H vs AC → P → H		5 лет: 84,2 vs 79,8	0,77; p = 0,019	–	0,79; p = 0,135	
BCIRG 006 [22]	AC → DH vs AC → D	5,5	5 лет: 84 vs 75	0,64; p < 0,001	5 лет: 92 vs 87	0,63; p < 0,001	2% из AC → D впоследствии получили Н
	DCbH vs AC → D		5 лет: 81 vs 75	0,75; p = 0,04	5 лет: 91 vs 87	0,77; p = 0,038	
FinHer [23]	(D/V)H (9 нед.) → FEC vs D/V → FEC	5	5 лет: 83,3 vs 73	0,65; p = 0,12	5 лет: 91,3 vs 82,3	0,55; p = 0,094	Не опубликовано
PACS-04 [24]	FEC или ED → H vs FEC или ED	4	3 года: 80,9 vs 77,9	0,86; p = 0,41	3 года: 95 vs 96	1,27;	Не опубликовано

МН – медиана наблюдения; Н – Герцептин; vs – против;

AC – доксорубин + циклофосфан; PH – паклитаксел + Герцептин; DCbH – доцетаксел + карбоплатин + Герцептин; D – доцетаксел; V – винбластин; FEC – 5-ФК + эпирубицин + циклофосфан; ED – эпирубицин + доцетаксел.

HER2-позитивного рака молочной железы посвящены 6 крупных международных рандомизированных контролируемых исследований: HERA (the Herceptin Adjuvant trial) [19], NSABP B-31 (the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 trial) [20], NCCTG N9831 (the North Central Cancer Treatment Group N9831 trial) [20, 21], BCIRG-006 (the Breast Cancer International Research Group 006 trial) [22], FinHer (the Finland Herceptin trial) [23], PACS-04 (the Protocol Adjuvant dans le Cancer du Sein trial) [24]. Всего в эти исследования включено более 14 000 женщин и оценена целесообразность добавления трастузумаба к различным режимам ХТ в различной их последовательности (табл. 7). В четырех из упомянутых международных клинических исследований было показано, что добавление трастузумаба к химиотерапии приводит к достоверному увеличению безрецидивной выживаемости, в трех испытаниях – помимо увеличения БРВ к достоверному

увеличению общей выживаемости (табл. 8).

Данные, полученные в этих исследованиях, а также результаты метаанализа на основе индивидуальных данных больных, включенных в исследования, подтверждают позитивное влияние Герцептина на эффективность адъювантной терапии. Согласно результатам метаанализа, включение Герцептина в адъювантную терапию приводит к достоверному снижению смертности (p < 0,00001), частоты рецидивов (p < 0,00001), частоты развития отдаленных метастазов (p < 0,00001) и вторых злокачественных опухолей [25].

Заключение

В большинстве исследований, результаты которых легли в основу существующих рекомендаций, продолжительность назначения трастузумаба составляла 1 год. Более длительный период введения трастузумаба (2 года) изучается в исследовании HERA, результаты которого пока не опубликованы.

В исследовании FinHer использовали более короткий курс введения Герцептина, равный 9 неделям. Результаты двухлетнего наблюдения за больными показали, что добавление Герцептина к адъювантной химиотерапии способствует достоверному увеличению 2-летней безрецидивной выживаемости с тенденцией к увеличению общей продолжительности жизни. Однако 5-летние результаты наблюдения показали, что 9-недельный курс введения трастузумаба не приводит к достоверному увеличению безрецидивной и общей выживаемости больных [26].

В настоящее время продолжают исследования по изучению оптимальной длительности введения трастузумаба в составе адъювантной терапии, результаты которых, возможно, изменят наши представления о рациональной длительности введения Герцептина. На сегодняшний день оптимальной продолжительностью введения Герцептина в составе адъювантной терапии считается 1 год. ☺



Неoadъювантная терапия больных местнораспространенным неоперабельным раком молочной железы

Д.м.н., проф. Н.И. ПЕРЕВОДЧИКОВА

Описаны особенности различных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы (РМЖ) и современные подходы к системной терапии больных с гормонозависимым (люминальным), HER2-позитивным и трижды негативным местнораспространенным РМЖ.

Местнораспространенный рак молочной железы (РМЖ) – это опухоль больших размеров (> 5 см) с вовлечением в процесс кожи либо грудной стенки и обширными метастазами в региональные лимфоузлы – стадии IIIВ, IIIС [1]. К диффузным формам РМЖ относят также инфильтративно-отечный, который составляет около 1% всех вновь диагностируемых форм РМЖ [2, 3].

Специальной статистики частоты местнораспространенного РМЖ в России нет, но учитывая то, что РМЖ III стадии диагностируется у 26% больных [4], предположительная частота IIIВ и IIIС стадий составляет около 20%. Практически все больные местнораспространенным РМЖ исходно неоперабельны, и, по современным представлениям, их лечение должно начинаться с системной лекарственной тера-

пии, целью которой, в первую очередь, является перевод опухоли в операбельное состояние для проведения хирургического вмешательства и лучевой терапии, после чего проводится адъювантная системная терапия. Этот подход позволил существенно улучшить результаты лечения местнораспространенного и инфильтративно-отечного РМЖ: пятилетняя безрецидивная выживаемость у больных этой группы превышает 50% [5].

Рак молочной железы – гетерогенная опухоль. Согласно современным представлениям, по биологическим характеристикам четко различаются гормоночувствительный РМЖ, положительный по рецепторам эстрогена и/или прогестерона, опухоли с гиперэкспрессией белка HER2 (рецептора второго типа эпидермального фактора роста) и так называемые трижды негативные опухоли, от-

рицательные как по содержанию рецепторов стероидных гормонов, так и по экспрессии HER2.

Эти клинические группы в определенной степени соответствуют молекулярным подтипам РМЖ, определяемым по профилю экспрессии генов: люминальный А и В, HER2-позитивный, базальноподобный, выделенный в 2007 г. клаудинодефицитный (с низким содержанием клаудинов) и нормоподобный [6, 7]. Однако нельзя говорить о полном соответствии клинических групп, определяемых с помощью иммуногистохимического исследования, и молекулярно-биологических подтипов РМЖ, определяемых с помощью молекулярно-генетического профилирования. Иммуногистохимическое исследование ткани опухоли является суррогатным методом биологической характеристики РМЖ.

Люминальный А-подтип РМЖ характеризуется высоким содержанием рецепторов эстрогенов и прогестерона, отсутствием признаков гиперэкспрессии/амплификации HER2 и низким индексом пролиферативной активности Ki-67 (< 15%). Это высокодифференцированная опухоль с низкой степенью злокачественности (Grade 1).

Онкология



Опухоли люминального В-подтипа имеют более низкие показатели рецепторов стероидных гормонов, индекс Ki-67 > 15, более высокую степень злокачественности (Grade 2–3) и способны экспрессировать HER2. Опухоли, не содержащие рецепторов стероидных гормонов и характеризующиеся гиперэкспрессией HER2, относятся к HER2-позитивному (HER2-обогащенному) подтипу.

Базальноподобный РМЖ характеризуется экспрессией базальных цитокератинов (2/6, 17), экспрессией рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), высоким индексом Ki-67. Это низкодифференцированная опухоль с высокой степенью злокачественности (Grade 2–3). Базальноподобный и клаудинодефицитный подтипы составляют около 80% клинической группы трижды негативного рака молочной железы. Приводим таблицу из последней публикации экспертов консенсусной конференции St. Gallen 2011 г. [8], в которой представлены клинико-патоморфологические характеристики основных молекулярных подтипов рака молочной железы (табл. 1).

Все перечисленные типы РМЖ характеризуются разной чувствительностью к гормональным и химиотерапевтическим воздействиям и, соответственно, требуют различных терапевтических подходов.

Современная стратегия комплексного лечения местнораспространенного РМЖ учитывает биологическую характеристику опухоли (рис. 1).

У больных с опухолями люминального А-типа при высоком содержании рецепторов стероидных гормонов, особенно у пациенток в менопаузе, возможно назначение неoadъювантной гормонотерапии. Исследования последних лет [9, 10] показали, что использование ингибиторов ароматазы или антиэстрогенов у больных в менопаузе с эстроген-рецепторопозитивной опухолью большого размера позволяет перевести опухоль в операбельное состояние, при этом эффективность гормонотерапии не уступает эффективности химиотерапии при лучшей переносимости.

В рандомизированных исследованиях доказано преимущество ингибиторов ароматазы перед тамоксифеном при использовании в качестве предоперационной химиотерапии у эстроген-рецепторопозитивных постменопаузальных больных (исследования PO24, IMPACT, PrOACT) [11–14].

Показано также, что у больных в постменопаузе с рецепторопозитивным РМЖ с гиперэкспрессией/амплификацией HER2 преимущество имеет использование трастузумаба (Герцептин) в сочетании с ингибиторами ароматазы перед применением трастузумаба с тамоксифеном. Однако у большинства больных с гормоноположительным РМЖ, особенно у больных с люминальным В-типом, так же как и у пациентов с трижды негативным РМЖ, лечение начинают с неoadъювантной химиотерапии.

Неoadъювантная терапия больных с HER2-позитивным РМЖ должна включать анти-HER2 таргетные препараты, в первую очередь трастузумаб, в сочетании с цитотоксическими препаратами.

Активно изучаются новые анти-HER2 препараты и возможности их использования в неoadъювантной химиотерапии HER2-позитивного РМЖ [15]. Предварительные результаты исследования NeoALTTO показали, что неoadъю-

вантная терапия трастузумабом и лапатинибом в сочетании с паклитакселом статистически значимо более эффективна по сравнению с терапией только трастузумабом и паклитакселом у больных HER2-позитивным местнораспространенным РМЖ по показателю полного патоморфологического ответа [16]. Сочетание трастузумаба с пертузумабом в неoadъювантной химиотерапии также оказалось перспективным (исследование NeoSPHERE) [17].

Доказано, что неoadъювантная (индукционная) химиотерапия позволяет перевести в операбельное состояние до 90% больных и обеспечивает выраженный клинический эффект у 60–90% и полный патоморфологический ответ у 12–30% больных.

Единого стандарта неoadъювантной цитотоксической химиотерапии не существует. Как правило, используются комбинации препаратов, обладающих наибольшей активностью при РМЖ, – антрациклинов и таксанов [18–23]. К числу часто используемых режимов относятся комбинации FAC (5-фторурацил + доксорубицин + циклофосфан), FEC (доксорубицин заменяется на менее кардиотоксичный препарат – эпирубицин), а также комбинация TAC (доцетаксел + доксорубицин + циклофосфан). Обычно проводят

Таблица 1. Клинико-патоморфологическая характеристика молекулярных подтипов рака молочной железы*

Подтипы опухоли	Клинико-патоморфологические критерии
Люминальный А	РЭ- и/или РП-позитивный HER2-негативный Ki-67 < 14%
Люминальный В (HER2-негативный)	РЭ- и/или РП-позитивный HER2-негативный Ki-67 > 14%
Люминальный В (HER2-позитивный)	РЭ- и/или РП-позитивный Ki-67 – любой Гиперэкспрессия/амплификация HER2
HER2-позитивный (не люминальный)	Гиперэкспрессия/амплификация HER2 РЭ- и/или РП-негативный
Базальноподобный (трижды негативный (протоковый))	РЭ- и/или РП-негативный HER2-негативный

РЭ – рецептор эстрогена; РП – рецептор прогестерона.

* Адаптировано по [8].



Рис. 1. Тактика лечения местнораспространенного РМЖ

4–6 циклов химиотерапии с интервалом 3 недели. Популярна тактика использования 4 курсов АС (доксорубин + циклофосфан), а затем 4 курсов доцетаксела. Используют также уплотненные (dose-dense) режимы, при которых интенсификация терапии достигается за счет сокращения интервала между циклами химиотерапии с 3 до 2 недель. Такие терапевтические режимы обычно проводят с использованием КСФ для обеспечения защиты кроветворения. Практически для неoadъювантной химиотерапии HER2-позитивного РМЖ могут быть использованы любые комбинации, применяемые в адьювантном режиме при раннем РМЖ и метастатическом РМЖ. При необходимости избежать применения антрациклинов назначают неантрациклиновые комбинации, такие как CMF (циклофосфан, метотрексат, фторурацил), комбинации с гемцитабином, капецитабином.

В отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН изучена в качестве неoadъювантной терапии комбинация гемцитабина с паклитакселом в уплотненном режиме, обладающая малым миелосупрес-

сивным действием и не требующая применения КСФ [24]. Проблема исследования чувствительности различных подтипов РМЖ к уже используемым и вновь создаваемым противоопухолевым препаратам не теряет актуальности. Особый интерес вызывает изучение трижды негативного РМЖ – опухоли, которая характеризуется высокой степенью злокачественности, быстрым ростом, часто встречается у молодых женщин и приводит к гибели больных в течение 5 лет с момента установления диагноза [25, 26].

Трижды негативный РМЖ (ТН РМЖ) составляет около 15% всех форм рака молочной железы. По данным ИГХ-исследования, ТН РМЖ не содержит рецепторов стероидных гормонов и не экспрессирует HER2. Чаще всего это медулярный рак с базальным фенотипом, экспрессией эпидермального фактора роста, обладающий высокой чувствительностью к препаратам, повреждающим ДНК. У 10% больных с трижды негативным РМЖ выявляется мутация BRCA1, при этом 80% больных с мутацией BRCA1 относятся к трижды негативному подтипу.

Несмотря на то что до 80% больных с ТН РМЖ относятся к базальноподобному подтипу, нельзя ставить знак равенства между этими понятиями.

Трижды негативный РМЖ чувствителен к цитотоксическим препаратам, особенно повреждающим ДНК. В то же время это опухоль, нечувствительная к антиэстрогенной гормонотерапии. У небольшого количества больных с трижды негативным РМЖ обнаружены рецепторы андрогенов, что послужило основанием для изучения возможности применения антиандрогена бикалутамида (Касодекс) у таких больных.

При ретроспективном анализе больших рандомизированных исследований CALGB 9344 и GEICAM показана эффективность таксанов при ТН РМЖ, так же как была показана чувствительность ТН РМЖ к антрациклинам (высокий процент ответа при коротком периоде до прогрессирования). Комбинация таксанов с антрациклинами чаще всего используется при ТН РМЖ.

Новый препарат иксабепилон обладает противоопухолевой активностью при ТН РМЖ, но пока не оценен должным образом.

Особый интерес привлекла к себе противоопухолевая активность производных платины при ТН РМЖ. Специальные исследования показали, что производные платины действительно высокоактивны лишь при трижды негативном РМЖ с мутацией BRCA [27, 28]. D. Silver и соавт. использовали цисплатин в неoadъювантном режиме и получили полный эффект у 14 из 28 больных с ТН РМЖ, включая 6 полных ответов, однако среди этих 6 пациентов было двое носителей мутации BRCA1. При исключении этих больных из анализа полный ответ на цисплатин у больных с ТН РМЖ составил 14% [28]. Проводились исследования эффективности ингибиторов рецепторов эпидермального фактора роста (цетуксимаб) и ингибиторов ангиогенеза (бевацизумаб), однако оптимального терапевтического режима для больных ТН РМЖ пока не найдено. Перспективным

Онкология



оказалось изучение ингибиторов поли(АДФ-рибозил)полимеразы (PARP). Семейство PARP состоит из 17 членов, PARP1 и PARP2 участвуют в репарации ДНК. Соответственно ингибция PARP усиливает антипролиферативную активность агентов, повреждающих ДНК, особенно в случае мутации BRCA.

В рандомизированном исследовании II фазы было показано, что ингибитор PARP инипариб (BSI-201) достоверно повышал эффективность комбинации гемцитабина с карбоплатином при трижды негативном метастатическом РМЖ [29]. Исследование III фазы подтвердило синергизм инипариба и комбинации гемцитабин/карбоплатин, однако ожидаемых статистически значимых результатов пока не получено. Изучение ингибиторов PARP продолжается, в частности, инипариб включен в программу рандомизированных исследований неoadъювантной терапии.

Предоперационная химиотерапия позволяет не только перевести опухоль в операбельное состояние, но и оценить используемый терапевтический режим и получить маркеры, позволяющие судить о дальнейших перспективах течения заболевания. При лечении больных с неоперабельным местнораспространенным и отечно-инфильтративным РМЖ первоочередной задачей является уменьшение размеров опухоли и перевод ее в состояние, когда возможно локорегионарное воздействие – операция и лучевая терапия. Другая, не менее важная задача системной терапии местнораспространенного РМЖ – улучшение безрецидивной и общей выживаемости больных. Показано, что эти показатели зависят от эффективности предоперационной неoadъювантной терапии, в частности от клинического и патоморфологического ответа опухоли на системную терапию.

Обычно проводят 4–6 курсов неoadъювантной химиотерапии, оценивая эффект в процессе лечения. Ряд авторов рекомендуют при отсутствии эффекта после 4 курсов химиотерапии смену режима с использованием комбинации, не обладающей перекрестной устойчивос-

Таблица 2. Полный патоморфологический ответ (pCR) на предоперационную химиотерапию в зависимости от молекулярно-биологического подтипа РМЖ*

Подтипы опухоли	T-FAC (n = 82)	АС-T (n = 107)
Люминальный A/B	7%	7%
HER2+/ER-	45%	36%
Базальный/трижды негативный	45%	26%

n – количество пациентов.

* Адаптировано по [33].

тью, однако доказательств преимуществ такой тактики не получено. В исследовании GeparTrio больные, не ответившие на неoadъювантную химиотерапию в режиме TAC, были рандомизированы на 2 группы: пациентки 1-й группы продолжали получать режим TAC, больные 2-й группы переводились на комбинацию винорельбина с капецитабином. Полный патоморфологический ответ в обеих группах составил около 5%, то есть переход на альтернативный режим не улучшил результаты [30]. Клинический эффект определяется по изменениям размеров опухоли в молочной железе и регионарных лимфоузлах, определяемых пальпаторно, с помощью УЗИ и маммографии и оценивается по шкале RECIST. Следует отметить, что ни один из клинических методов обследования, включая МРТ, не позволяет достоверно оценить степень патоморфологических изменений опухоли.

Патоморфологическое исследование удаленной опухоли позволяет оценить степень ее повреждения (патоморфоза) в процессе неoadъювантной терапии, при этом обязательна оценка патоморфоза не только в первичной опухоли, но и в метастатически измененных лимфоузлах.

Особое значение придается критерию полного патоморфологического регресса опухоли (pathologic Complete Response – pCR), поскольку существуют данные о том, что этот показатель коррелирует с показателями 5-летней безрецидивной выживаемости.

Изучение отдаленных результатов исследования по протоколу NSAB-B-18, в котором оценивалась эффективность пред- и послеоперационной химиотерапии

у 1523 больных с операбельным РМЖ, показало, что 9-летняя выживаемость была достоверно выше у больных, имевших полный клинический эффект, по сравнению с больными с частичным ответом или с отсутствием ответа (78%, 67% и 65% соответственно). При полном патоморфологическом ответе 9-летняя выживаемость составила 85% по сравнению с 73% у больных с резидуальной опухолью [31].

Исследования последних лет показали, что ответ на неoadъювантную химиотерапию в значительной степени определяется биологической характеристикой опухоли [32, 33] (табл. 2).

Больные с люминальным типом РМЖ (высокое содержание рецепторов стероидных гормонов, низкий пролиферативный индекс) редко достигают полной патоморфологической регрессии опухоли, в то время как показатели безрецидивной и общей выживаемости у них лучше, чем у больных с трижды негативным РМЖ, у которых полный патоморфологический ответ достигается гораздо чаще. Представляется, что очень важный прогностический критерий полного патоморфологического ответа на химиотерапию может использоваться только при условии стратификации больных по биологическим характеристикам их опухоли. В то же время прогностическое значение ответа на индукционную химиотерапию несомненно. В исследовании С. Liedtke и соавт. [34] показано, что больные с трижды негативным РМЖ в случае полного ответа на индукционную химиотерапию имеют лучшие показатели выживаемости (близкие к показателям выживаемости у больных с люминальным типом РМЖ) по сравнению с остальными больными этой группы.

Онкология



Патоморфологическое исследование опухоли, выполненное после окончания предоперационной химиотерапии, позволяет оценить маркеры прогноза. Важным показателем является динамика индекса пролиферативной активности Ki-67 – высокие исходящие показатели Ki-67 перед началом терапии указывают на возможную чувствительность опухоли к цитотоксической терапии, повышенный индекс Ki-67 в остаточной опухоли после завершения предоперационной химиотерапии – неблагоприятный прогностический признак, указывающий на высокую вероятность раннего прогрессирования опухолевого процесса [35–37].

Вопрос об адъювантной послеоперационной терапии для больных местнораспространенным РМЖ решается неоднозначно и определяется биологической характеристикой опухоли. Больным с люминальным (гормоночувствительным) РМЖ показана длительная послеоперационная гормонотерапия: тамоксифен, агонисты LH-RH для больных в менопаузе, ингибиторы ароматазы либо антиэстрогены для менопаузальных больных.

Не вызывает сомнения целесообразность адъювантной терапии трастузумабом, а также другими анти-HER2-препаратами у больных с HER2-позитивным раком молочной железы. Основным предметом дискуссии и исследований является длительность адъювантной терапии у этих больных. В настоящее время принято проводить терапию в течение 1 года. Единых рекомендаций по адъювантной терапии больных трижды негативным местнораспространенным РМЖ не существует. Большинство рекомендаций сводится к тому, чтобы максимально использовать возможности предоперационной химиотерапии и при необходимости продолжить (завершить) ее после операции. Предпринимались попытки при неудовлетворительных результатах предоперационной химиотерапии использовать в адъювантном режиме препараты, не обладающие перекрестной устойчивостью, од-

нако убедительных доказательств преимуществ такого подхода получено не было [29, 38, 39].

В исследовании E. Thomas и соавт. 193 больных с местнораспространенным РМЖ получали в неоадъювантном режиме комбинацию CAVP-16 (цисплатин, доксорубин, эпоподид). Выраженный клинический эффект был получен у 83,4% больных, полный патоморфологический ответ – у 12,2% больных. 106 больных, не достигших полного патоморфологического ответа, были рандомизированы на группы послеоперационной адъювантной терапии в том же режиме и терапии комбинацией винбластин, метотрексат с лейковорином и 5-фторурацилом. Отдаленные результаты оказались одинаковы в обеих группах, что указывает на отсутствие преимуществ послеоперационной химиотерапии со сменой режима [40]. Современный комплексный подход к лечению местнораспространенного исходно неоперабельного РМЖ, который включает последовательное использование неоадъювантной индукционной системной терапии (обычно комбинированной химиотерапии), локорегионарные воздействия в виде оперативного лечения и лучевой терапии и послеоперационную системную терапию, позволяет добиться 5-летней безрецидивной выживаемости у 50% больных. При этом оптимальная терапевтическая тактика определяется дифференцированно с учетом молекулярно-биологической характеристики опухоли.

Выводы

- Целью современной комплексной терапии больных с местнораспространенным и отечно-инфильтративным РМЖ является излечение, которое достигается более чем у 50% пациенток (5-летняя безрецидивная выживаемость при местнораспространенном РМЖ составляет, по различным данным, от 49 до 70%).
- Терапевтический режим определяется биологическими особенностями опухоли и распространенностью процесса. Соответ-

ственно различают режимы для больных с гормонозависимым (люминальный подтип), HER2-позитивным и трижды негативным РМЖ. Все они строятся на использовании индукционной неоадъювантной системной терапии, локорегионарного воздействия (операции и/или лучевой терапии) и адъювантной системной терапии.

- Неоадъювантная системная терапия является важнейшим этапом, который позволяет перевести опухоль в операбельное состояние. Эффективность используемых лекарственных средств оценивается путем повторного морфологического исследования.
- Перспективным является изучение в неоадъювантном режиме новых противоопухолевых препаратов, в частности ингибиторов PARP, при трижды негативном РМЖ, особенно у больных с мутированным BRCA1.

Оптимальная терапевтическая тактика определяется дифференцированно с учетом молекулярно-биологической характеристики опухоли.

- Послеоперационная (адъювантная) системная терапия у больных с люминальным РМЖ включает длительную гормонотерапию, у больных с HER2-позитивным РМЖ – использование трастузумаба и других анти-HER2-препаратов.
- Не существует стандартов послеоперационной терапии для прогностически наиболее неблагоприятной, но высокочувствительной к цитотоксической химиотерапии группы больных с трижды негативным РМЖ.
- При недостаточном эффекте предоперационной химиотерапии подход с использованием в адъювантном режиме препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью, не обеспечивает преимуществ в выживаемости. 🧠

Литература
→ С. 49–51



Эверолимус (Афинитор) в лечении рака молочной железы

К.м.н. Е.И. БОРИСОВА

Показана эффективность эверолимуса в преодолении резистентности опухоли к трастузумабу при HER2-позитивном раке молочной железы (РМЖ), а также при добавлении ко второй линии гормонотерапии при гормонозависимом РМЖ, в том числе при вторичной резистентности к гормонотерапии первой линии терапии. В настоящее время изучается эффективность эверолимуса в комбинированной терапии трижды негативного РМЖ.

Введение

Эверолимус является селективным ингибитором mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих) – медиатора сигнального пути PI3K/Akt, активация которого усиливает деление клетки, рост кровеносных сосудов и клеточный метаболизм. В терапии онкологических заболеваний эверолимус применяется при распространенном и/или метастатическом почечно-клеточном раке при неэффективности предшествующей терапии ингибиторами тирозиновых киназ и/или цитокинами. В США препарат разрешен к использованию при неоперабельных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы; в Швейцарии – при субэпидимальной гигантоклеточной астроцитоме. В настоящее время препарат активно исследуется в монотерапии или в комбинациях с другими препаратами при целом ряде опухолей: раке молочной железы, гепатоцеллюлярном раке,

раке желудка, холангиокарциноме, В-клеточной лимфоме, мелкоклеточном и немелкоклеточном раке легкого, раке предстательной железы, щитовидной железы, эндометрия и др. Данная статья посвящена применению эверолимуса при раке молочной железы (РМЖ).

Мутации сигнального пути PI3K/Akt часто встречаются при РМЖ. PI3K/Akt участвует в реализации эффектов рецепторов семейства HER, рецептора эстрогена (РЭ), рецептора инсулиноподобного фактора роста и является одним из важных механизмов развития резистентности к трастузумабу и, вероятно, к гормональным препаратам [1]. Эверолимус в монотерапии у больных РМЖ показал умеренную активность, частота объективного ответа – полная регрессия (ПР) + частичная регрессия (ЧР) – составила 12%. Рекомендованный режим применения – ежедневно 10 мг [2]. С целью преодоления или профилактики раз-

вития резистентности к лечению эверолимус активно применяется в комбинациях с химиотерапией, гормонотерапией и таргетными препаратами. Рассмотрим данные об использовании эверолимуса в трех основных группах РМЖ – HER2-позитивном, РЭ/ПП-позитивном (ПП – рецептор прогестерона) и трижды негативном раке.

HER2-позитивный РМЖ

Предклинические исследования показали, что применение комбинации эверолимуса и трастузумаба позволило преодолеть резистентность к трастузумабу [3]. Несколько авторов представили позитивные результаты клинических исследований I–II фазы, в которых применялись комбинации с эверолимусом у больных с прогрессированием на фоне химиотерапии, включавшей трастузумаб. P. Morrow и соавт. в исследовании I–II фазы у больных, получавших комбинации с трастузумабом (1–2-я линии) и лапатинибом (1-я линия), проводили лечение эверолимусом в дозе 5–10 мг/сут и трастузумабом 6 мг/кг каждые 3 недели. В фазе II исследования эверолимус применялся в дозировке 10 мг/сут. В исследовании было включено 47 больных, 9 из них ранее получали лапатиниб. ЧР достигнута у 7 больных (15%), стабилизация более 6 меся-



цев – у 9 (19%). Медиана времени до прогрессирования составила 4,1 мес. Основными побочными эффектами терапии были утомляемость, инфекции, мукозиты [4].

G. Jerusalem и соавт. в исследовании IV фазы больным, резистентным к лечению трастузумабом, назначали эверолимус 5 мг ежедневно или 30 мг еженедельно в комбинации с винорельбином 25 мг/м² в 1-й, 8-й дни каждые 3 недели и трастузумабом 2 мг/кг еженедельно. Оценена эффективность терапии у 47 больных: частота объективного ответа составила 19,1%, контроль заболевания достигнут у 83% больных; медиана времени до прогрессирования – 30,7 недель [5].

В исследовании IV фазы F. Andre и соавт. 33 больных (31 пациентка ранее получала таксаны, у 32 больных наблюдалась резистентность к трастузумабу) получали эверолимус 5–10 мг ежедневно или 30 мг еженедельно в комбинации с паклитакселем 80 мг/м² и трастузумабом 2 мг/кг еженедельно. Рекомендованная доза эверолимуса – 10 мг/сут. Оценена эффективность терапии 27 пациентов. Полная и частичная регрессия составила 44%, контроль болезни более 6 мес. достигнут у 74%, медиана времени до прогрессирования – 34 недели (29,1–40,7). Среди 11 больных, резистентных к таксанам и трастузумабу, общий ответ составил 55%. Уровень токсичности был приемлемым: нейтропения 3–4-й степени отмечена у 17 больных из 33 (52%), фебрильная нейтропения – у 2 больных. В связи с нейтропенией доза паклитаксела была уменьшена у 9 больных. Стomatит 2-й и 3-й степени отмечен у 20 и 7 больных соответственно. У 6 из этих больных доза эверолимуса была редуцирована, у одной пациентки препарат отменен. У 1 больной отмечен неинфекционный интерстициальный пульмонит 3-й степени, симптомы которого полностью регрессировали в течение 2 недель после прекращения лечения [6].

В исследовании II фазы F. Dalenc и соавт. у 55 больных, резистентных к трастузумабу и таксанам, приме-

няли паклитаксел 80 мг/м² внутривенно в 1, 8, 15-й дни каждые 4 недели, трастузумаб еженедельно 2 мг/кг, эверолимус 10 мг ежедневно. Прогрессирование на фоне лечения по поводу метастатического заболевания или вскоре после его окончания (в течение 3 мес. после лечения трастузумабом или в течение 4 мес. после химиотерапии таксанами), а также в течение года после окончания адъювантного лечения оценивалось как резистентность. Медиана предшествующих линий химиотерапии по поводу метастатического заболевания составила 3 (0–8) мес., 68% больных получили антрациклины, 62% – лапатиниб. Эффективность комбинации с эверолимусом оценена у 25 больных: ЧР достигнута у 20%, стабилизация заболевания – у 56% больных. Переносимость была удовлетворительная: 3–4-я степень нейтропении выявлена у 32% больных, включая 1 случай фебрильной нейтропении, stomатит 3-й степени – у 13%, астения/слабость 3-й степени – у 5% [7].

В 2013 г. ожидаются результаты двух крупных международных рандомизированных исследований III фазы. В исследовании BOLERO-1 сравнивается комбинация трастузумаба и паклитаксела с эверолимусом и без него в первой линии лечения HER2-позитивного РМЖ [8].

В исследовании BOLERO-3 изучается эффективность эверолимуса в сравнении с плацебо в комбинации с трастузумабом и винорельбином во 2–3-й линиях лечения после прогрессирования на фоне трастузумаба и таксанов [9]. Результаты этих исследований дадут окончательный ответ, насколько добавление эверолимуса увеличивает время до прогрессирования и ответ на лечение HER2-позитивного РМЖ.

Гормонопозитивный рак молочной железы

В предклинических исследованиях на рецептор-позитивных моделях РМЖ эверолимус показал эффективность, сокращая рост опухолевых клеток, а также усиливал

эффективность гормонотерапии в комбинированных режимах. В исследованиях *in vitro* применение ингибиторов mTOR приводило к восстановлению чувствительности к гормонотерапии в резистентных клетках РМЖ [10]. J. Baselga и соавт. в исследовании эверолимуса при гормоночувствительном РМЖ применяли в неoadъювантном режиме летрозол в комбинации с эверолимусом или плацебо в течение 4 мес. у 270 больных. Эффект лечения оценивался тремя методами. Преимущество в группе больных, получавших эверолимус, отмечено при оценке методом пальпации (частота объективного ответа 68,1% против 59,1% в группе плацебо, $p = 0,0616$) и при ультразвуково-

Уже сегодня можно сказать, что эверолимус нашел свое применение в лечении РМЖ как препарат, позволяющий преодолевать резистентность опухоли к трастузумабу. Опубликованные результаты исследований I–II фазы свидетельствуют, что добавление эверолимуса при HER2-позитивном РМЖ позволяет добиться неплохих результатов.

вой оценке (58% против 47% соответственно, $p = 0,0352$). При использовании маммографии достоверной разницы не получено (36,2% в группе эверолимуса против 39,4% в группе плацебо, $p = 0,7039$). Токсичность 3–4-й степени отмечена у 22,6% больных, получавших эверолимус, и у 3,8%, получавших плацебо. Доза была снижена или лечение прервано в связи с побочными эффектами у 52,9% и у 7,6% соответственно. Больным проводили биопсию опухоли перед лечением и на 15-й день приема препаратов с определением ряда маркеров, в том числе Ki-67. Выявлено, что снижение пролиферативной активности на 15-й день отмечалось значительно чаще в группе боль-



ных, получавших эверолимус, чем в группе плацебо, – 57% против 30% соответственно [11].

Получены предварительные результаты крупного международного рандомизированного исследования III фазы BOLERO-2. В исследование включены 724 пациентки, рефрактерные к гормонотерапии нестероидными ингибиторами ароматазы (летрозол или анастрозол). 485 больных получили экземестан 25 мг/сут в комбинации с эверолимусом 10 мг/сут, 239 – монотерапию экземестаном 25 мг/сут. Анализ показал, что в группе эверолимуса время до прогрессирования увеличилось до 11,0 мес. в сравнении с 4,1 мес. при монотерапии экземестаном (HR 0,36; 95% ДИ 0,27–0,47; $p < 0,0001$). Общий ответ и контроль болезни также были выше в группе больных, получавших эверолимус (12% против 1,3% и 50,5% против 25,5% в группе монотерапии экземестаном соответственно). Основными побочными эффектами 3–4-й степени были: стоматит (8% против 1%), анемия (7% против 1%), одышка (4% против 1%), гипергликемия (5% против < 1%), слабость (4% против 1%), неинфекционный пульмонит (3% против 0%) в группах эверолимуса и монотерапии экземестаном соответственно [12, 13].

нотерапии. Многие пациентки получали химиотерапию: 51% – в адъювантном режиме, 25% – по поводу метастатического заболевания. Рандомизация проводилась по двум направлениям: тамоксифен (57 больных) или тамоксифен + эверолимус (54 больных). Контроль заболевания (стабилизация не менее 6 мес.) составил 42,1% и 61,1% в группах тамоксифена и тамоксифена с эверолимусом соответственно, медиана времени до прогрессирования – 4,5 и 8,5 мес. ($p = 0,008$). Переносимость лечения была удовлетворительной в обеих группах. Доза эверолимуса была снижена до 5 мг в сутки в связи с токсичностью у 15 больных (28%), 3 больных, получавших тамоксифен, и 2 больных, получавших комбинированную терапию, прекратили лечение. К побочным эффектам 3–4-й степени относились стоматит (10% в группе получавших эверолимус, в группе тамоксифена таких реакций не наблюдалось) и болевой синдром (19% и 7% в группе эверолимуса и тамоксифена соответственно) [14].

Позже авторы того же исследования провели интересный анализ результатов лечения по подгруппам: выделили пациентов с первичной и вторичной гормонорезистентностью; с висцеральными метастазами и без них; больных, получавших ранее полихимиотерапию и не получавших таковую. К первично гормонорезистентным отнесли больных, прогрессирующих в течение первых 6 мес. после начала гормонотерапии первой линии по поводу метастатического заболевания или на фоне адъювантной гормонотерапии; к вторично резистентным – прогрессирующим через 6 мес. и более после окончания адъювантного лечения или после 6 мес. приема ингибиторов ароматазы по поводу диссеминированного заболевания. Анализ показал, что преимущество во времени до прогрессирования при добавлении эверолимуса к тамоксифену наиболее выражено при вторичной резистентности к гормоно-

терапии в первой линии. Другие факторы (наличие висцеральных метастазов или предшествующая химиотерапия) не имели значения [15].

Еще в одном подобном исследовании II фазы рассматривается эффективность комбинации фулвестранта и эверолимуса у больных после прогрессирования на фоне гормонотерапии ингибиторами ароматазы. Для сравнения эффективности будет использован исторический контроль (данные, полученные в исследовании EFECT). Предполагается, что медиана времени до прогрессирования значительно превысит таковую при монотерапии фулвестрантом (3,7 мес.). В первом предварительном сообщении медиана времени до прогрессирования у 11 пациентов составила 13 мес. [16].

Трижды негативный рак молочной железы

Существуют теоретические предпосылки применения эверолимуса при трижды негативном РМЖ. Эта форма РМЖ характеризуется высокой частотой потери PTEN и активации Akt [17]. Учитывая это обстоятельство, можно предположить, что применение ингибитора mTOR позволит повысить эффективность химиотерапии. Возможно использование комбинации эверолимуса с цисплатином, резистентность к которому обусловлена активацией mTOR; *in vitro* показано значительное увеличение эффективности цисплатина при добавлении эверолимуса [18]. Хотя трижды негативный РМЖ характеризуется высокой частотой экспрессии рецептора эпидермального фактора роста, попытки применения ингибиторов EGFR не привели к успеху. Активация Akt по механизму обратной связи при применении ингибитора mTOR позволила на некоторых клеточных линиях трижды негативного РМЖ повысить чувствительность опухолевых клеток к ингибитору EGFR [19]. Т. Liu и соавт. показали, что синергизм ингибиторов mTOR и лапатиниба проявляется в клеточных линиях с низким исходным уровнем фактора eIF4E.

Не вызывает сомнений улучшение эффекта лечения и увеличение времени до прогрессирования при включении эверолимуса во вторую линию гормонотерапии при гормонозависимом РМЖ.

Исследование II фазы TAMRAD имело аналогичные критерии включения. Все участники исследования (111 человек) прошли первую линию гормонотерапии ингибиторами ароматазы, у 91% больных отмечено прогрессирование болезни на фоне лечения или в течение 6 месяцев после окончания адъювантной гормо-



Эти результаты могут в будущем стать основой для клинического применения данной комбинации при трижды негативном РМЖ [20].

Тем не менее в настоящее время клинические результаты применения эверолимуса при трижды негативном РМЖ пока не дают повода для оптимизма. В исследовании II фазы I. Mayer и соавт. у 35 из 55 пациенток с трижды негативным РМЖ применяли комбинацию паклитаксела, цисплатина и эверолимуса. Авторы заключили, что добавление ингибитора mTOR не улучшило результатов по сравнению с историческим контролем [21].

В небольшом исследовании I фазы, в котором изучалась токсичность и эффективность комбинации эрлотиниба и эверолимуса у больных, прошедших несколько линий предшествующей химиотерапии (в среднем 4 линии), участвовали всего 3 больных с трижды негативной формой РМЖ. Описаны побочные эффекты комбинированной терапии, максимально переносимые дозы составили: эрлотиниб 100 мг и эверолимус 2,5 мг ежедневно. К сожалению, противоопухолевый эффект у больных в исследовании не был достигнут [22].

Ожидается публикация результатов подысследования в программе GEPARQUINTO, в котором пациенты, не ответившие на химиотерапию эпирубицином и циклофосфамидом в комбинации с бевацизумабом и без него, получали монотерапию паклитакселом или комбинацию паклитаксела с эверолимусом, при этом 27% из 402 больных были трижды негативными [23].

Заключение

Таким образом, уже сегодня можно сказать, что эверолимус нашел свое применение в лечении РМЖ как препарат, позволяющий преодолевать резистентность у опухолей к трастузумабу. Опубликованные результаты исследований I–II фазы свидетельствуют, что добавление эверолимуса при HER2-позитив-

ном РМЖ позволяет добиться неплохих результатов. Безусловно, резистентность к трастузумабу отличается от резистентности к химиопрепаратам. Так, например, в случае прогрессирования HER2-позитивного заболевания на фоне лечения трастузумабом и паклитакселом повторно может быть назначен трастузумаб в комбинации с винорельбином. Тем не менее хороший эффект при повторном назначении трастузумаба и паклитаксела в комбинации с эверолимусом у больных с прогрессированием на фоне трастузумаба и таксанов [6] свидетельствует о несомненной эффективности препарата в преодолении резистентности опухоли к трастузумабу. С этой точки зрения интересна работа P. Morrow и соавт. [4], в которой при использовании комбинации трастузумаба и эверолимуса (без химиотерапии) контроль заболевания был достигнут у 34% больных с прогрессированием на фоне химиотерапии с включением трастузумаба. Какова может быть роль эверолимуса в профилактике развития резистентности к трастузумабу в первой линии лечения – на этот вопрос ответят данные исследования BOLERO-1, которые мы получим позже.

Не вызывает сомнений улучшение эффекта лечения и увеличение времени до прогрессирования при включении эверолимуса во вторую линию гормонотерапии при гормонозависимом РМЖ. Синергический эффект наблюдается не только при применении экземестана (в исследовании BOLERO-2), но и в комбинации с тамоксифеном и фулвестрантом. Интересно наблюдение T. Bachelot и соавт. [14], показавших, что наиболее эффективен эверолимус при вторичной резистентности к гормонотерапии первой линии. Преимущество эверолимуса в первой линии гормонотерапии в неoadъювантном лечении не столь очевидно, что, возможно, связано с довольно коротким (4 мес.) курсом применения пре-

парата [11]. Для изучения роли эверолимуса в первой линии гормонотерапии при метастатическом РМЖ необходимы дальнейшие исследования.

Продолжается поиск маркера, который позволил бы дифференцированно назначать эверолимус. F. Andre и соавт. проводят исследование PI3KCA мутаций и потери PTEN. Предполагается, что такие больные получают больше преимуществ от применения эверолимуса.

Поиск маркера, который позволил бы дифференцированно назначать эверолимус, продолжается. F. Andre и соавт. проводят исследование PI3KCA-мутаций и потери PTEN, предполагается, что такие больные получают больше преимуществ от применения эверолимуса. В исследовании J. Baselga и соавт. [11] отмечено, что у больных с PI3KCA-мутациями достигнут более высокий антипролиферативный эффект. У пациентов с потерей PTEN отмечено снижение общей выживаемости ($p = 0,048$), однако корреляции с временем до прогрессирования обнаружено не было [24].

Интересен вопрос о развитии резистентности к эверолимусу. Блокада mTOR при применении эверолимуса приводит к увеличению активированных фосфорилированных форм Akt. Активация этого компенсаторного механизма, возможно, является причиной ограниченной активности препарата. Предотвратить эту активацию на клеточных линиях удалось с помощью анти-IGF-1R моноклональных антител, обладающих отчетливым синергизмом с ингибитором mTOR. В клиническом исследовании I фазы подобная комбинация показала хорошую активность при эстроген-позитивном раке молочной железы с высоким индексом пролиферации Ki-67 [25]. 🍌

Литература
→ С. 51–52



Кожная токсичность блокаторов EGFR (по данным клинических исследований цетуксимаба)

Д.м.н. Е.В. АРТАМОНОВА, д.м.н., проф. Л.В. МАЗНЮК

В статье рассматриваются возможности и нежелательные побочные явления терапии блокаторами EGFR при различных видах рака, а также методы симптоматической терапии, позволяющие улучшить переносимость противоопухолевого лечения.

В конце 1990-х гг. в химиотерапии злокачественных опухолей произошел качественный переворот, связанный с созданием таргетных препаратов. В настоящее время подавляющее большинство новых лекарственных агентов, появляющихся в арсенале врачей-химиотерапевтов, относится к этой группе противоопухолевых средств. Принцип действия таргетных препаратов заключается в блокировании ключевой мишени того или иного пути передачи сигнала в опухолевой клетке. Предполагалось, что такой молекулярно-нацеленный механизм действия уменьшит тяжесть сопутствующих токсических проявлений, однако сделать терапию более безопасной и комфортной не удалось. Оказалось, что все блокируемые новыми лекарствами мишени выполняют определенную физиологическую роль в нормальных клетках и их блокада приводит к появлению ранее неизвестных побочных эффектов. Эти нежела-

тельные явления могут представлять собой серьезную клиническую проблему, что вызывает необходимость снижения дозы препарата или даже отмены терапии.

Одно из важнейших современных направлений таргетной терапии злокачественных опухолей – блокада рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), которые играют ключевую роль в передаче сигнала и стимуляции пролиферации клеток опухоли. Несколько препаратов этого класса зарегистрировано для клинического применения: моноклональные антитела (МКА) к экстрацеллюлярному домену EGFR цетуксимаб (Эрбитукс) и панитумумаб (Вектибикс) и малые молекулы – ингибиторы тирозинкиназы во внутриклеточном домене рецептора эрлотиниб (Тарцева) и gefитиниб (Иресса). Самыми частыми побочными эффектами анти-EGFR-препаратов являются специфические реакции со стороны кожных покровов. Наиболее часто встречается кожная сыпь, которая больше

выражена при применении МКА по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы. Кожные токсические реакции очень редко являются жизнеугрожающими состояниями, однако они могут представлять собой серьезную проблему для пациента и вызывать тяжелые эмоциональные расстройства. Знание таких особенностей позволяет своевременно начать симптоматическую терапию и значительно снизить степень выраженности нежелательных явлений.

Цетуксимаб в терапии злокачественных опухолей

Цетуксимаб (Эрбитукс, компания «Мерк Сероно», Германия) является наиболее широко изученным препаратом из группы блокаторов EGFR. Он эффективен при колоректальном раке, опухолях головы и шеи. Проводятся исследования эффективности цетуксимаба при немелкоклеточном раке легкого, раке пищевода, желудка, поджелудочной железы, шейки матки, трижды негативном раке молочной железы и др. Препарат представляет собой химерные МКА IgG1, которые специфично связываются с экстрацеллюлярным доменом рецептора эпидермального фактора роста (EGFR или HER1/ErbB1). Цетуксимаб обладает примерно в 10 раз большей аффинностью, чем естественные лиганды EGFR (EGF и TGF- α).



Препарат конкурентно ингибирует рецептор и предотвращает индуцированное лигандами фосфорилирование в тирозинкиназном домене рецептора, блокируя последующую активацию сигнального каскада, что приводит к подавлению пролиферации, инвазии и метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности к химио- и лучевой терапии [1]. Кроме того, комплекс «антитело – рецептор» подвергается эндоцитозу и внутриклеточной деградации, в результате чего плотность EGFR на поверхности клеток снижается. Еще одним важным механизмом действия цетуксимаба является индукция противоопухолевого эффекта посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [2]. Помимо реализации иммунных механизмов, значимым аспектом применения цетуксимаба является тот факт, что сигнальный каскад EGFR тесно связан с VEGF и процессами ангиогенеза посредством фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K), протеин-серин/треонин-киназы Akt и молекулярной мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Таким образом, один из важнейших противоопухолевых эффектов цетуксимаба заключается в подавлении избыточной продукции VEGF опухолевыми клетками, а значит, и неоангиогенеза [3].

Лечение колоректального рака

Цетуксимаб изучен в первой, второй и третьей линиях терапии метастатического колоректального рака (мКРР) в большом количестве рандомизированных исследований II–III фазы и является признанным вариантом выбора у больных без мутации KRAS. Необходимо отметить, что в первые клинические исследования антител к EGFR при колоректальном раке пациенты включались после иммуногистохимического анализа опухоли. Позднее было доказано, что эффективность цетуксимаба (и панитумумаба) не зависит от экспрессии EGFR, и в настоящее время для назначения препаратов ИГХ-исследование не требуется.

Мутации гена KRAS в 12–13 кодонах определяются примерно в 40% случаев метастатического рака толстой кишки [4]. При наличии такой мутации KRAS-протеин (p21ras) активен независимо от EGFR [5] и блокада EGFR с помощью МКА (панитумумаб или цетуксимаб) не приводит к блокаде нижележащих сигнальных путей. Клинические исследования подтвердили значение мутации гена KRAS как предиктора резистентности к цетуксимабу и панитумумабу. Данные препараты должны использоваться только у больных без мутации KRAS в опухоли (так называемый «дикий» тип по результатам молекулярно-генетического анализа). В первой линии терапии мКРР цетуксимаб изучен в комбинации с иринотекансодержащим режимом в исследовании CRYSTAL (Cetuximab Combined With Irinotecan in First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer). Исходно (при включении больных, n = 1198) оценка статуса KRAS не проводилась, позднее статус KRAS был оценен у 89% пациентов, мутации обнаружены в 37% случаев. Показано, что в подгруппе с «диким» типом KRAS (n = 666) добавление цетуксимаба к химиотерапии по схеме FOLFIRI привело к достоверному улучшению всех основных оцениваемых результатов лечения [6–8]:

- увеличение общей выживаемости (ОВ) на 3,5 мес. (медиана ОВ в группе цетуксимаба составила 23,5 мес., в группе терапии только FOLFIRI – 20,0 мес., коэффициент риска смерти HR = 0,796; p = 0,0093);
- снижение риска прогрессирования болезни на 30,4% (медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 9,9 мес. против 8,4 мес., HR = 0,696; p = 0,0012);
- увеличение объективного ответа опухоли с 39,7% до 57,3% (отношение шансов OR = 2,069; p < 0,001).

Необходимо отметить, что цетуксимаб является единственным на сегодняшний день таргетным препаратом, который, при добавлении его к современным режимам химиоте-

рапии первой линии, включающим инфузию 5-фторурацила, достоверно увеличивает общую выживаемость больных мКРР (в подгруппе без мутации KRAS).

Очень важной особенностью цетуксимаба является высокая непосредственная эффективность, которая оценивается по частоте полных и частичных регрессий, что очень важно в отношении больных с потенциально резектабельными метастазами в печень. Так, по данным исследования CRYSTAL, у пациентов с изолированным поражением печени и «диким» типом KRAS эффективность режима «цетуксимаб + FOLFIRI» достигает 77%. Аналогичные результаты получены в исследовании CELIM, в котором 109 пациентов с метастазами рака толстой кишки в печень получали неоадъювантную химиотерапию по схеме «цетуксимаб + FOLFIRI» или «цетуксимаб + FOLFIRI». В группе без мутации KRAS зарегистрировано 70% полных и частичных регрессий, а уровень R0 резекций у больных с исходно нерезектабельными метастазами достиг 34% [9].

В исследовании OPUS оценили эффективность режимов «FOLFOX4 +/- цетуксимаб» также в первой линии терапии мКРР. Показано, что у больных без мутации KRAS применение цетуксимаба сопровождалось достоверным снижением риска прогрессирования болезни (HR = 0,57; p = 0,0163) и увеличением общей эффективности лечения (частота регрессий составила 61% против 37%; OR = 2,54; p = 0,011) по сравнению с химиотерапией только FOLFOX4 [10].

У интенсивно-предлеченных пациентов без мутации KRAS монотерапия цетуксимабом, по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией, достоверно увеличивала общую выживаемость (медиана ОВ составила 9,5 мес. против 4,8 мес., HR = 0,55; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,74; p < 0,001) и выживаемость без прогрессирования болезни (медиана ВБП 3,7 мес. и 1,9 мес., HR = 0,40; 95% ДИ 0,30–0,54; p < 0,001) [11]. Интересные данные по эффективности цетуксимаба в зависимости от типа мутации KRAS были пред-

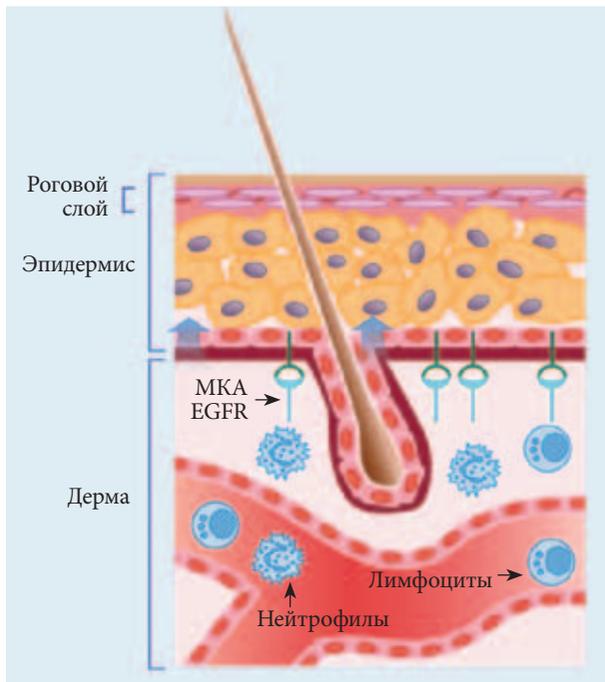


Рис. 1. Патогенез кожной токсичности при использовании анти-EGFR МКА

ставлены на ежегодном конгрессе ASCO 2011. Впервые показано, что у пациентов с мутацией KRAS G13D анти-EGFR-терапия также может быть эффективной [12], однако этот факт нуждается в дополнительном анализе и обсуждении.

Терапия плоскоклеточного рака головы и шеи

На сегодняшний день цетуксимаб является единственным таргетным препаратом, который одобрен для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи. Результаты многоцентрового клинического исследования III фазы, сообщенные J.A. Bonner и соавт., показали, что добавление цетуксимаба к лучевой терапии при лечении местнораспространенного рака ротоглотки, гортаноглотки и гортани значительно улучшает локальный контроль заболевания, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных по сравнению с проведением только лучевой терапии [13]. Длительное наблюдение подтвердило долгосрочный эффект препарата: 5-летняя общая выживаемость составила 45,6% в группе «цетуксимаб + лучевая терапия» по сравнению с 36,4% в группе только

лучевой терапии, медиана ОВ – 49,0 мес. против 29,3 мес. (HR = 0,73; 95% ДИ 0,56–0,95; p = 0,018) [14].

Эффективность цетуксимаба в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в первой линии лечения рецидивного и метастатического рака головы и шеи изучена J.V. Vermorken и соавт. [15]. Пациенты контрольной группы (n = 220) получали цисплатин 100 мг/м² (или карбоплатин AUC5) в 1-й день плюс 5-фторурацил по 1000 мг/м² в 1–4-й дни каждые 3 недели, максимальное количество циклов – 6, в экспериментальной группе дополнительно применяли цетуксимаб: первая доза – 400 мг/м², затем – по 250 мг/м² 1 раз в неделю, максимальное количество циклов – 6. Показано, что добавление цетуксимаба достоверно увеличивает медиану общей выживаемости с 7,4 до 10,1 мес. (HR = 0,8; 95% ДИ 0,64–0,99; p = 0,04) и медиану выживаемости без прогрессирования с 3,3 до 5,6 мес. (HR = 0,54; p = 0,001), а также частоту объективных ответов с 20% до 36% (p < 0,001). Кроме того, цетуксимаб оказался эффективен при платино-резистентных рецидивах плоскоклеточного рака головы и шеи [16–18].

Кожные токсические эффекты цетуксимаба

Специфическим побочным эффектом всех ингибиторов EGFR является кожная токсичность, причем при использовании МКА частота ее выше и достигает 90% по сравнению с лечением ингибиторами тирозинкиназ (около 60%) [19, 20]. Патогенез развития кожной токсичности хорошо изучен и связан с высокой экспрессией EGFR на нормальных клетках эпидермиса и фолликулярных кератиноцитах, а также на клетках эпителия сальных и эккринных желез, антиген-презентирующих дендритных клетках и различных клетках соединительной ткани [21]. EGFR играет важную роль в нормальном развитии и физиологии клеток эпидермиса и верхних слоев волосяного фолликула, а его ингибирование приводит к подавлению роста и преждевременному созреванию базальных кератиноцитов, лейкоцитарной инфильтрации, апоптозу и гибели клеток и сопро-

вождается уменьшением толщины эпидермиса (рис. 1) [22–25]. Необходимо отметить, что патогенез истинной угревой и связанной с анти-EGFR-терапией сыпи различен, поэтому большинство исследователей при описании последней советуют использовать термин не «угревая», а «угреподобная» [26].

В целом описывают несколько групп дерматологических реакций, связанных с ингибированием EGFR [21, 27, 28]:

- кожа: угреподобная сыпь, сухость, трещины, экзема, кожный зуд, фотосенсибилизация, гиперпигментация;
- слизистые оболочки: сухость во рту и мукозит;
- ногти: паронихии;
- волосы: трихомегалия и гипертрихоз.

Показано, что степень выраженности побочных эффектов со стороны наружных покровов в процессе проведения терапии МКА к EGFR меняется (рис. 2).

Клинические проявления и способы борьбы с кожными токсическими эффектами терапии

Акнеформный дерматит и угреподобная сыпь

Кожная сыпь является наиболее частым нежелательным явлением, которое вызвано цетуксимабом. Так, при мКРП сыпь любой степени наблюдалась у 81% пациентов, получавших цетуксимаб в сочетании с иринотеканом, и у 83% пациентов, получавших монотерапию цетуксимабом. При этом 3–4-я степень тяжести зарегистрирована у 13% и 9% пациентов соответственно [29]. При плоскоклеточном раке головы и шеи кожные реакции 3-й степени наблюдались у 9% больных, получавших цетуксимаб в комбинации с производными платины и 5-фторурацилом [30].

В метаанализ, в котором оценивалась частота кожных токсических эффектов в процессе терапии цетуксимабом, было включено 16 клинических исследований с участием 2037 пациентов [52]. Различные виды кожной токсичности всех степеней зарегистрированы в 88,2% случаев (95% ДИ



84,8–91,0%), высокой степени – в 11,3% (95% ДИ 8,8–14,3). Кожная сыпь всех степеней выраженности отмечалась у 81,6% больных (95% ДИ 75,4–86,6%), тяжелой степени – у 6,5% (95% ДИ 4,1–10,0%). Интересно, что при колоректальном раке выраженные проявления кожной сыпи наблюдались значительно чаще, чем при опухолях других локализаций (12,6% против 6,6%; HR = 1,9; 95% ДИ 1,0–3,6; p = 0,049). Кожная сыпь появляется уже в начале терапии, на 2–4-й неделе [31], и состоит из множественных макул, папул или пустул без комедонов, которые чаще всего локализуются на лице, верхней половине туловища и спине, иногда распространяясь на конечности [21, 29, 49–51]. В ряде случаев сыпь регистрируется сразу же после введения первой дозы и часто служит необоснованной причиной отсрочки очередного введения препарата или полного отказа от лечения. Важно, что со временем у большинства пациентов кожные реакции ослабевают, после пропуска введения препарата или снижения его дозы значительно уменьшаются, а после отмены цетуксимаба, как правило, исчезают полностью без каких-либо последствий (рис. 2). Международный междисциплинарный консенсус по лечению ассоциированной с анти-EGFR-терапией кожной токсичности рекомендует различать три степени выраженности нежелательных явлений со стороны кожных покровов: легкую, умеренную и тяжелую [32] (табл. 1). Согласно критериям NCI CTC, которые используются при проведении клинических исследований, выделяют 4 степени кожной токсичности (4-я, очень тяжелая, степень – отслаивающийся или язвенный дерматит). В рутинной практике более удобно пользоваться трехступенной классификацией, которая рекомендована группой немецких экспертов по изучению ассоциированных с анти-EGFR-терапией кожных реакций [21], а также Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) [33].

При 1–2-й степени кожной токсичности анти-EGFR-терапии рекомендуется продолжение терапии в стандартном режиме, в дальней-

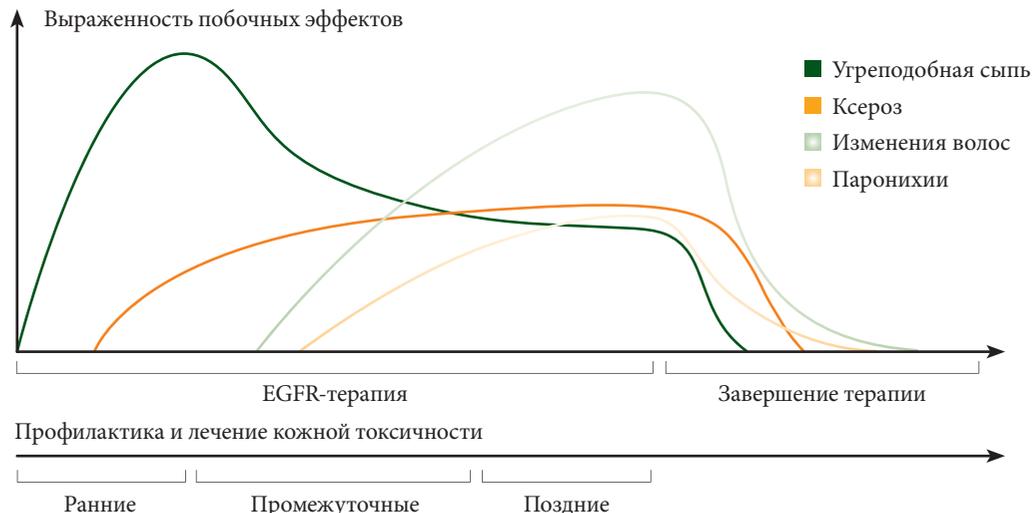


Рис. 2. Нежелательные явления со стороны наружных покровов в зависимости от стадий анти-EGFR-терапии

шем выраженность угреподобной сыпи, как правило, уменьшается. В случае развития нежелательных явлений 3-й степени (поражение более 50% поверхности тела) лечение прерывается и возобновляется без снижения дозы препарата при уменьшении токсичности до 1–2-й степени. При возникновении второго эпизода кожной токсичности 3-й степени лечение вновь приостанавливается, последующая доза препарата редуцируется (табл. 1). До начала терапии важно предупредить больного о простых мерах профилактики: избегать травм, перед выходом на улицу наносить солнцезащитный крем со степенью защиты не менее 30, избегать инсоляции, по возможности исключить макияж, использовать мягкие моющие средства и увлажнители. Необходимо также отметить, что

динамика проявлений сыпи зависит от лекарственного препарата и его дозы, однако отмечается существенная вариабельность между пациентами. После прекращения терапии сыпь исчезает, и это может происходить в течение месяца.

При появлении сыпи в качестве местного лечения рекомендуются:

- местные антибиотики (эритромицин, клиндамицин, гентамицин гель, крем или лосьон, метронидазол гель или крем 2 раза в день);
- мазь с карбамидом (мочевинной), например Кератолан;
- местные кортикостероиды (гидрокортизон, триамцинолон и др.), как правило, в комплексе с местными антибиотиками, обычно кратковременно, с целью устранения кожного зуда (при длительном применении

Таблица 1. Алгоритм действий при возникновении угреподобной сыпи

Действия	Угреподобная сыпь		
	Степень 1 (легкая)*	Степень 2 (умеренная)**	Степень 3 (тяжелая)***
Отложить введение	Нет	Нет	Да, пока не снизится до степени 2 и меньше
Местное лечение	На усмотрение	Да	Да
Системное лечение	На усмотрение	Да	Да

* Макулярная или папулярная сыпь или эритема без связанных симптомов.

** Макулярная или папулярная сыпь, эритема с зудом или другими связанными симптомами, местное шелушение или другая патология, занимающая < 50% площади поверхности тела.

*** Симптомная генерализованная эритродермальная, макулярная, папулярная или везикулярная сыпь или шелушение > 50% поверхности тела.



кортикостероиды могут усиливать сухость кожи).

Кроме того, проявления кожной токсичности можно уменьшить с помощью кремов, содержащих витамин K₁ [34, 35], солевых компрессов (в течение 15 минут 2–3 раза в день), которые способствуют быстрому подавлению воспалительного процесса; симптоматическое действие оказывают кремы с ментолом.

Недавно появились публикации о возможной эффективности дерматотропного препарата пимекролимус, который используется для лечения атопического дерматита [36], однако рандомизированное исследование показало, что в отношении сыпи, вызванной цетуксимабом, препарат неэффективен [37]. Препараты, применяемые для лечения обыкновенных или розовых угрей (ретиноиды, бензоилпероксид и др.), не рекомендованы при ассо-

■ анальгетики – при 3–4-й степени токсичности, например прегабалин (Лирика);

■ системные кортикостероиды назначаются, как правило, при 4-й степени (при 3-й степени – редко), поскольку они могут вызывать появление стероидных угрей.

При подтверждении суперинфекции *S. aureus* немедленно должна быть назначена терапия цефуроксимом или флуоклосациллином.

Прурит (кожный зуд), ксероз и экземоподобные изменения

При кожном зуде и сухости кожи ограничиваются водные процедуры (не более одного короткого теплого душа в день), исключается мыло, используются смягчающие средства, жирные кремы, рекомендовано системное использование антигистаминных препаратов, местно назначаются мази с карбамидом (мочевина). Эритема и десквамация, которые могут перейти в экземоподобные изменения, требуют назначения топических кортикостероидов, при 3-й степени рекомендовано кратковременное системное применение пероральных стероидов.

Изменения ногтей

Еще одним часто встречающимся побочным эффектом цетуксимаба являются изменения ногтей. В исследованиях эти побочные эффекты наблюдались у 44 (12%) больных с распространенным КРР, получавших препарат в комбинации с иринотеканом, и у 46 (16%) пациентов, получавших монотерапию цетуксимабом. Изменения ногтей проявлялись в виде воспаления паронихия с сопутствующим отеком латеральных ногтевых складок на пальцах ног и рук. Чаще поражались большие пальцы конечностей [29], степень тяжести большинства подобных явлений была легкой или умеренной (1-я или 2-я).

Основную роль в предотвращении развития паронихия играют простые меры профилактики: большие пальцы должны быть предупреждены о необходимости избегать травм кутикулы, исключить обрезной маникюр и искусственные ногти, носить свободную удобную обувь, из-

бегать воздействия раздражителей и химических веществ, не парить ноги и руки в воде, пользоваться хлопчатобумажными перчатками, увлажняющими кремами и антисептическими растворами. Целесообразно применять подсушивающие пасты, содержащие антисептики (например, хлоргексидин), противогрибковые препараты (например, нистатин) и/или местные кортикостероиды; в случае пиогенной гранулемы – нитрат серебра.

При паронихии 2-й степени (отек ногтевого валика или эритема с болью; ассоциируется с расслоением и отслойкой ногтевой пластины) показано проведение местной терапии, кроме того, может быть рекомендовано назначение пероральных лекарственных препаратов (антибиотики и противогрибковые препараты). При паронихии 3-й степени показано хирургическое вмешательство и/или назначение антибиотиков внутривенно.

A. Score и соавт. [37] оценили возможность профилактики кожной токсичности в процессе проведения терапии цетуксимабом. В рандомизированном исследовании принимали участие 48 больных: 24 пациента профилактически получали миноциклин и 24 – плацебо, местно всем больным на правую или левую половину лица был назначен ретиноид тазаротен. Профилактическая терапия миноциклином начиналась в день первого введения цетуксимаба и продолжалась в течение 8 недель. К четвертой неделе кожная токсичность 2-й и выше степени была зарегистрирована у 20% больных профилактической и у 50% больных контрольной группы (p = 0,05), к 8-й неделе различия несколько уменьшились. Из-за сыпи 3-й степени тяжести лечение было прервано у 4 больных контрольной группы, всем пациентам, получавшим миноциклин, полностью проведены запланированные введения. Клинического улучшения от аппликаций тазаротена не зарегистрировано (на сегодняшний день применение ретиноидов для борьбы с сыпью в процессе анти-EGFR-терапии не рекомендовано).

Аналогичное исследование по профилактике кожной токсичности

Динамика проявлений сыпи зависит от лекарственного препарата и его дозы, однако отмечается существенная вариабельность между пациентами.

цированной с анти-EGFR-терапией сыпи [21], хотя у некоторых больных они были эффективны. Использование спиртосодержащих лосьонов нежелательно, так как они могут подсушивать кожу. Необходимо тщательно наблюдать за пациентом, чтобы не допустить ухудшения течения ксероза.

Системное лечение:

- антибиотики (как правило, пероральные тетрациклины: доксициклин 100 мг 1–2 раза в сутки, миноциклин 100 мг 1 раз в сутки длительно, при развитии токсичности 3-й степени дозу антибиотика на короткое время увеличивают; реже используют цефалексин 250–500 мг 4 раза в сутки или эритромицин 250–500 мг 4 раза в сутки);
- антигистаминные препараты – для снятия кожного зуда;



было проведено и в отношении другого МКА к EGFR – панитумумаба [38]. Профилактическая терапия стартовала накануне первого введения препарата, продолжалась в течение 6 недель и заключалась в ежедневном применении увлажняющего крема утром (лицо, шея, грудь, спина, руки, ноги), солнцезащитного крема на открытых участках кожи перед выходом на улицу, 1% гидрокортизонового крема перед сном (лицо, шея, грудь, спина, руки, ноги), а также приеме внутрь доксициклина по 100 мг 2 раза в день. В группе контроля лечение начинали только после появления сыпи. Показано, что кожная токсичность 2-й и более степени при проведении профилактики регистрировалась в 2 раза реже (29% против 62%; HR = 0,3; 95% ДИ 0,1–0,6).

Связь кожной токсичности с эффективностью анти-EGFR-терапии

Как уже говорилось ранее, угреподобная сыпь рассматривается как специфический побочный эффект цетуксимаба, который встречается у 50–100% больных (3-я степень – у 5–9%) [20]. При этом практически во всех клинических исследованиях показана достоверная взаимосвязь между кожной сыпью, степенью ее выраженности и эффективностью препарата [20, 39]. В группе больных, у которых в течение первых 28 дней лечения возникла сыпь 2-й и выше степени, отмечено двукратное увеличение медианы общей выживаемости (HR = 0,58; 95% ДИ 0,38–0,87; $p = 0,002$) [40]. В исследовании EVEREST оценивалась взаимосвязь сыпи с эффективностью терапии цетуксимабом и влияние эскалации разовой дозы препарата у больных без выраженных клинических проявлений кожной токсичности [41]. В программу было включено 166 больных мКРП, которым проводилась химиотерапия в режиме «иринотекан + цетуксимаб» в стандартных дозах (первое введение – 400 мг/м², последующие – 250 мг/м² еженедельно). При развитии кожной токсичности 2-й и выше степени лечение продолжали. Больных с угреподобной сыпью

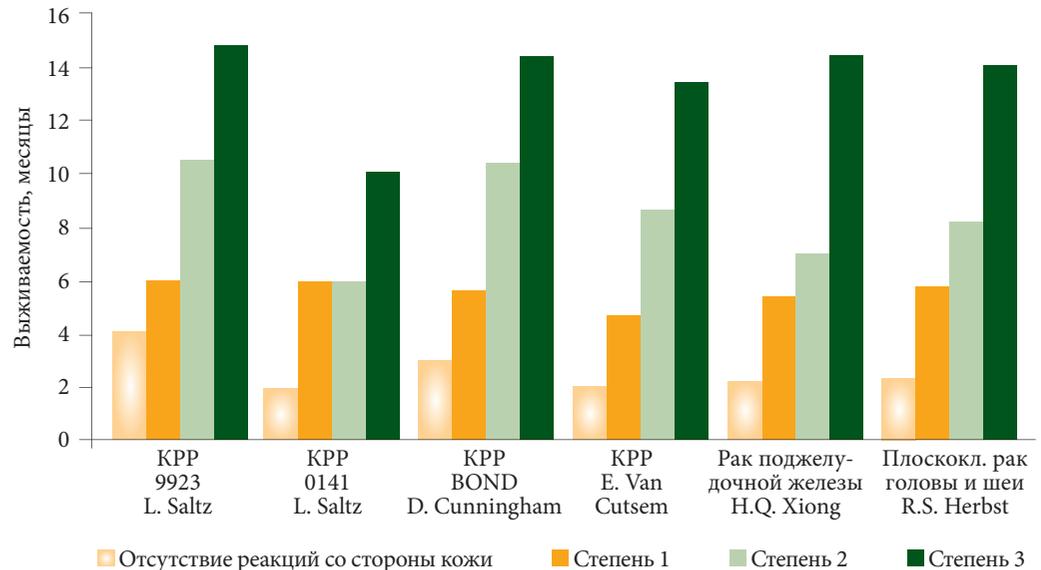


Рис. 3. Корреляция между кожной токсичностью и эффективностью цетуксимаба*

* Адаптировано по [31, 42–47].

1-й степени рандомизировали на 2 группы: пациенты первой группы получали терапию в прежнем режиме (группа А, $n = 45$), во второй – разовую дозу цетуксимаба постепенно увеличивали на 50 мг/м² 1 раз в 2 недели, максимально до 500 мг/м², до развития кожной токсичности 2-й степени (группа В, $n = 44$). Зарегистрированы только частичные регрессии, их частота в группе А (стандартный режим, больные без выраженных проявлений кожной токсичности) была наименьшей и составила 13%, в группе В (эскалация дозы до токсических проявлений) – 30%, у больных с исходной кожной токсичностью – 34%. Корреляция между кожной токсичностью и эффективностью цетуксимаба подтверждена и в других исследованиях (рис. 3) [31, 42–47]. Таким образом, возникновение и степень выраженности кожной сыпи являются своеобразным фармакодинамическим маркером адекватности применяемой дозы и эффективности лечения ингибиторами EGFR, о чем свидетельствуют данные о корреляции кожной сыпи с эффективностью анти-EGFR-терапии. Аналогичные дозозависимые побочные эффекты отмечаются у всех ингибиторов EGFR (HER1/ErbB1), включая ErbB1-специфичные МКА цетуксимаб (Эрби-

тукс®) и панитумумаб (Вектибикс®), ErbB1-специфичные ингибиторы тирозинкиназы гефитиниб (Иресса®) и эрлотиниб (Тарцева®), а также ErbB1/ErbB2-ингибитор лапатиниб (Тукерб®) и ErbB1/ErbB2 + VEGFR ингибитор вандетаниб (Зактима®). Не отмечено подобного эффекта у ингибитора ErbB2 трастузумаба (Герцептин®).

В заключение следует отметить, что в целом таргетная терапия имеет значительно более благоприятный профиль безопасности по сравнению с лечением традиционными цитостатиками, однако использование новых лекарств сопряжено с появлением неизвестных ранее побочных эффектов. Специфическим и наиболее частым нежелательным явлением при применении блокаторов EGFR является кожная токсичность. Показано, что кожная сыпь 2-й и выше степени ассоциирована с увеличением выживаемости больных и может служить своеобразным предиктивным фармакодинамическим маркером эффективности, однако ухудшает качество жизни пациентов. Своевременная и адекватная симптоматическая терапия токсических реакций является ключевым фактором, улучшающим переносимость противоопухолевого лечения. ☺

Литература
→ С. 52–54



Иринотекан и производные платины в лечении распространенного и рецидивирующего рака шейки матки

Д.м.н., проф. В.А. ГОРБУНОВА, к.м.н. А.С. ОДИНЦОВА,
к.м.н. С.В. ХОХЛОВА

Показана эффективность применения иринотекана в комбинации с цисплатином, карбоплатином и оксалиплатином при лечении распространенного и рецидивирующего рака шейки матки. Оценена токсичность предложенных режимов химиотерапии.

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) является одной из нерешенных проблем современной онкологии. Ежегодно в мире регистрируется 371,2 тысячи больных РШМ (9,8% среди всех злокачественных новообразований), в России – 12,7 тысяч, что составляет 5,1% онкологических заболеваний у женщин.

В России в структуре общей онкологической заболеваемости опухоли гениталий составляют 14–20%, из них РШМ занимает второе место: удельный вес рака тела матки, рака шейки матки и рака яичников равен 6,2, 5,8 и 5,2% соответственно. Самые высокие показатели заболеваемости отмечены в развивающихся странах, на которые приходится около 78% всех случаев рака женской репродуктивной системы, при этом доля РШМ достигает 15% от числа всех злокачественных новообразований у женщин, в развитых странах – 4,4%. В странах Европы и Америки, а также в России стан-

дартизованные показатели заболеваемости относительно низкие – менее 14 на 100 000 населения. В странах Европейского Союза они колебались в диапазоне от 7 до 15 на 100 000 населения [1].

У женщин в России с возрастом РШМ смещается с 1-го рангового места (в возрастной группе 15–39 лет число заболевших составляет 17,8%) на 6-е ранговое место (в возрастной группе 55–69 лет – 5,1%). Кроме того, в последние годы четко прослеживается рост заболеваемости РШМ у молодых женщин до 40 лет. Особенно заметна эта тенденция у женщин до 29 лет – ежегодный прирост заболеваемости РШМ равен 2,1% [1]. При анализе динамики заболеваемости в период 1999–2004 гг. отмечается увеличение числа женщин, заболевших опухолями шейки матки, на 6,2%. В России более 6 тысяч больных ежегодно умирают от РШМ, что составляет 4,6% всех случаев смерти от злокачественных новообразований у женщин. При этом стандартизо-

ванный показатель смертности от РШМ в России составляет 5,2 на 100 000 женщин.

Средний возраст умерших от РШМ – 61 год. При анализе динамики смертности не отмечается увеличения числа женщин, заболевших опухолями шейки матки, в период с 1999 по 2004 г. Следует отметить, что смертность от рака шейки матки в среднем в России в 2004 г. была в 2 раза ниже, чем заболеваемость. Однако среди всех пациенток со злокачественными новообразованиями женской половой сферы в возрастной группе 20–40 лет РШМ является основной причиной смерти, достигая 60%.

Показатели 5-летней выживаемости вариабельны: относительно благоприятный прогноз отмечен в странах с низким риском рака шейки матки (в США – 69% по данным SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), в европейских странах – 59%). Наряду с этим имеются сведения о низких цифрах отдаленной выживаемости больных РШМ III стадии на уровне 18–27% [2].

На момент первичной диагностики у 40–46% заболевших обнаруживается III–IV стадия заболевания [3].

Особую проблему представляет ведение больных с первично-распространенной формой заболевания, а также пациентов с рециди-



вом и/или отдаленными метастазами после проведенного ранее радикального лечения, включающего хирургическое вмешательство и химиолучевую или лучевую терапию.

Комбинированная химиотерапия является основой лечения больных диссеминированным РШМ. В последнее время в практику вошло большое количество новых эффективных цитостатиков (ингибиторы топоизомеразы-1 – иринотекан, топотекан; таксаны – паклитаксел; антиметаболиты – гемцитабин, капецитабин), которые могут применяться для лечения относительно резистентного к химиотерапии РШМ.

По принятой международной классификации ВОЗ, а также по классификации Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO), стадия злокачественного поражения шейки матки определяется по размерам опухоли, степени вовлечения в процесс влагалища и параметральной клетчатки, предполагающей поражение регионарных лимфоузлов. Регионарными для шейки матки являются лимфатические узлы, расположенные около шейки и тела матки, наружные и внутренние подвздошные, общие подвздошные, крестцовые.

По данным Национального института рака, локализованная стадия процесса на момент установления диагноза выявляется у 55%, регионарное распространение – у 32% и наличие отдаленных метастазов – у 8% больных [4].

Метастатическое поражение лимфатических узлов при III стадии установлено у 50–58% больных [5]. Частота рецидива РШМ при IV–II стадии колеблется от 10 до 20%, при IV–I – от 50 до 70% [6]. Пациенты с рецидивом заболевания в малом тазу и/или отдаленными метастазами имеют неблагоприятный прогноз – 1-летняя выживаемость составляет 15–20% [7].

На основании ретроспективного анализа особенностей локализации рецидивов у 240 из 915 больных РШМ было показано, что рецидивы в 36,2% случаев локализовались в параметральной клетчатке, у 23%

Таблица 1. Эффективность цитостатиков при РШМ (монотерапия)

Автор	Цитостатик	Эффективность, %
L. Baker и соавт. [11]	Цисплатин	23
C. Lhomme и соавт. [12]	Иринотекан	24
G. Sutton и соавт. [13]	Ифосфамид	22
T. Wasserman и соавт. [10]	5-фторурацил	20
J. Cavins и соавт. [14]	Метотрексат	18
W. McGuire и соавт. [10]	Паклитаксел	17
K. Bouzide и соавт. [15]	Доксорубицин	17
W. McGuire и соавт. [16]	Карбоплатин	15
M. Muscato и соавт. [17]	Циклофосфамид	15
L. Goedhals и соавт. [18]	Гемцитабин	11

Таблица 2. Эффективность иринотекана в монорежиме при лечении РШМ (II фаза)*

Автор	Режим, доза	n	ОЭ, %
C. Verschraegen и соавт.	125 мг/м ² еженедельно × 4	42	21 (2-я линия)
R. Potkuj и соавт.	125 мг/м ² еженедельно × 4	16	0 (2-я линия)
J. Karavangh и соавт.	125 мг/м ² еженедельно × 4	42	23 (2-я линия)
S. Takeuchi и соавт.	100 мг/м ² еженедельно × 4	69	23,6 (2-я линия)
B. Chevallier и соавт.	350 мг/м ² 1 раз в 3 недели	42	15 (1-я линия)

ОЭ – объективный эффект; n – число пациентов.

* Адаптировано по [10].

больных – в области первичной опухоли, переход на тело матки отмечался в 11% случаев, отдаленное органное метастазирование – в 21,4% случаев и в регионарные лимфатические узлы – в 8,7% [4]. Частота регионарного метастазирования коррелирует с прорастанием кровеносных и/или лимфатических сосудов, объемом первичной опухоли и степенью ее злокачественности [8]. В настоящее время при лечении РШМ цисплатин является наиболее активным цитотоксическим агентом с уровнем эффектов 20–30% и медианой выживаемости без прогрессирования при химиотерапии диссеминированного процесса до 7 мес. [9]. Монохимиотерапию при метастатическом РШМ и при рецидивах опухоли практически не применяют. В таблице 1 представлены данные об эффективности основных цитостатиков, применяемых для терапии РШМ [10].

Представленные данные показали относительно низкую эффективность препаратов в монорежиме – от 11 до 24%.

В других исследованиях с использованием цисплатина в монорежиме уровень общего ответа составлял 13–19%, выживаемость без прогрессирования была 2,8–3,2 мес., общая выживаемость – 6,5–8,8 мес. [19–21].

Анализ данных литературы показал относительно невысокую эффективность использования цисплатина в монорежиме, что прямо указывает на необходимость изучения комбинированной химиотерапии распространенного и рецидивирующего рака шейки матки.

Иринотекан в лечении распространенного/рецидивирующего РШМ

Иринотекан – полусинтетический дериват алкалоида камптотецина, экстрагированного из стеб-



Таблица 3. Эффективность комбинации иринотекана (И) и цисплатина (Ц) в лечении метастатического РШМ и его рецидивов

Автор	Режим введения, доза	n	ОЭ, %
S. Iwanaga [10]	И 50 мг/м ² или 60 мг/м ² в 1, 8, 15-й дни + Ц 50 мг/м ² или 60 мг/м ² 1 день 1 раз в 2 нед.	12	100 (1-я линия), 25 (2-я линия)
T. Sugiyama [23]	И 60 мг/м ² в 1, 8, 15-й дни + Ц 60 мг/м ² 1 день каждые 4 нед.	23	78
T. Sugiyama [10]	И 60 мг/м ² в 1, 8, 15-й дни + Ц 60 мг/м ² 1 день каждые 4 нед.	29	59 (1-я линия)
H. Tsuda [24]	И 50 мг/м ² + Ц 70 мг/м ² 1 день каждые 4 нед. И 50 мг/м ² + Ц 80 мг/м ² 1 день каждые 4 нед. И 60 мг/м ² + Ц 80 мг/м ² в 1-й день каждые 4 нед.	3 22 27	1 68 59 (1-я линия)
M. Ohwada [25]	И 50 мг/м ² в 1, 8, 15-й дни + Ц 60 мг/м ² 1 день каждые 4 нед.	41: 21 – первично-распр. РШМ, 20 – рецидив после ЛТ	81 40 (1-я линия)

ОЭ – общий лечебный эффект (ПР + ЧР); ПР – полная регрессия; ЧР – частичная регрессия; ЛТ – лучевая терапия; n – число пациентов.

Таблица 4. Эффективность лечения и общая выживаемость больных РШМ (1-я линия химиотерапии)

Показатель	Группа А (n = 39)*	Группа В (n = 27)**	Группа С (n = 31)***
ОЭ, %	17,1% (7,2–32,1)	53% (34,7–70,9)	21,1% (9,0–38,9)
ПР, n/%	0	2/7,4	0
ЧР, n/%	17,9/7	56/15	22,5/7
СТ, n/%	33/13	29,6/8	51,6/16
П, n/%	33/13	14,8/4	22,5/7
Медиана времени до прогрессирования, мес. (95% ДИ)	2,7 (1,4–4,4)	6,9 (4,6–8,7)	4,1 (2,8–6,4)
Медиана выживаемости, мес. (95% ДИ)	8,0 (6,9–9,4)	14,3 (9,0–15,9)	9,6 (6,8–13,1)

И – иринотекан; Ц – цисплатин; ОЭ – общий эффект (ПР + ЧР), 95% ДИ; ПР – полная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия; СТ – стабилизация; П – прогрессирование; n – число пациентов.

* И 250 мг/м² или 350 мг/м² 1 раз в 3 нед.; ** И 160 мг/м² или 200 мг/м² 1 раз в 3 нед. + Ц 80 мг/м² 1 раз в 3 нед.; *** Ц 80 мг/м² 1 раз в 3 нед.

ля и ствола дерева *Samptotheca Acuminata*.

Иринотекан, поступая в организм, не обладает активным цитостатическим эффектом. Под действием фермента карбоксилэстеразы, который преимущественно находится в печени, но присутствует и в других тканях, иринотекан превращается в активный метаболит SN-38, который является ингибитором ядерного фермента топоизомеразы-1 и участвует в нарушении синтеза ДНК. Наличие фермента топои-

зомеразы-1 строго необходимо для проявления цитотоксического эффекта камптотецинов.

Клинические исследования II фазы выявили определенную эффективность иринотекана в качестве 1–2-й линии терапии метастатического РШМ как в монорежиме, так и в комбинации с другими цитостатиками [10]. Данные представлены в таблице 2.

Представленные данные показали относительно низкую эффективность препарата в монотерапии – от 0 до 23,6% положитель-

ных ответов опухоли [22]. В связи с этим большое внимание исследователей привлекла комбинация иринотекана с цисплатином, поскольку оба препарата воздействуют на синтез ДНК. В эксперименте был показан синергизм данной комбинации, причем профиль токсичности этих препаратов не совпадает. Данные представлены в таблице 3.

В представленной таблице показана высокая эффективность комбинации «иринотекан + цисплатин» в 1-й и 2-й линиях химиотерапии диссеминированного РШМ. Наилучшие результаты получены в исследовании T. Sugiyama [23] – общая эффективность составила 59%, полная регрессия опухоли была достигнута у 2 больных (7%), частичная регрессия – у 15 больных (52%), что статистически достоверно выше, чем при использовании только цисплатина (общая эффективность равна 15–23%; $p < 0,01$).

При сравнении различных дозовых режимов иринотекана и цисплатина наиболее эффективной оказалась схема «иринотекан 50 мг/м² в 1-й день + цисплатин 80 мг/м² в 1-й день каждые 4 нед.» на фоне использования Г-КСФ в 3–12-й дни каждого цикла. Уровень общего ответа составил 68% (95% ДИ 49–84%). У 19 больных с рецидивом вне зоны облучения и у 3 – в ранее облучаемой зоне уровень ответа составил 74% (95% ДИ 52–89%) и 33% (95% ДИ 10–90%) соответственно. Медиана времени до прогрессирования составила 5,3 мес. (2–23 мес.) [24]. M. Ohwada и соавт. [25] показала высокая эффективность химиотерапии больных распространенным РШМ, не получавших ранее специфического лечения, в сравнении с больными рецидивирующим РШМ после лучевой терапии – 81% против 40% соответственно. Основными видами токсичности в данных работах были лейкопения, нейтропения, тошнота и диарея. Авторы рекомендуют использование режима «иринотекан 50 мг/м² в 1, 8, 15-й дни + цисплатин 60 мг/м² в 1-й день каждые 4 нед.».



На ASCO 2001 представлены данные рандомизированного многоцентрового исследования II фазы по оценке эффективности комбинации «иринотекан + цисплатин» в сравнении с монотерапией цисплатином у 107 больных распространенным РШМ, 9 из которых не получали предшествующую лучевую терапию (табл. 4).

Было изучено 3 группы больных: первая группа (39 пациенток) получала иринотекан в монорежиме в дозах 250 мг/м² или 350 мг/м² 1 раз в 3 нед., общий ответ при этом составил 17,1%. Во второй группе больные (27 человек) получали комбинацию иринотекана в дозе 160 мг/м² или 200 мг/м² и цисплатина 80 мг/м² 1 раз в 3 нед., что значительно увеличило общую эффективность до 53%. В третьей группе пациенты получали химиотерапию цисплатином по 80 мг/м² 1 раз в 3 нед., уровень общего ответа был несколько выше, чем при использовании иринотекана в монорежиме, и составил 21,1%.

Как видно из данных, представленных в таблице 5, в группе А среднее время до прогрессирования составило 2,7 мес. (от 1,4 до 4,4 мес.), в группе В этот показатель был самым высоким и составил 6,9 мес. (от 4,6 до 8,7 мес.), в группе С – 4,1 мес. (от 2,8 до 6,4 мес.).

Результаты проведенного исследования продемонстрировали клинически значимое увеличение эффективности комбинации иринотекана и цисплатина в лечении метастатического РШМ в сравнении с данными препаратов, назначаемыми в монорежиме. Комбинация показала высокую частоту объективных эффектов: 53% против 17,1% и 21% при использовании иринотекана и цисплатина в монорежиме соответственно; увеличение медианы времени до прогрессирования – 6,9 мес. против 2,7 и 4,1 мес., увеличение общей продолжительности жизни – 14,3 мес. против 8,0 и 9,6 мес.

Полученные данные позволяют рассматривать комбинацию иринотекана и цисплатина как

потенциально активную схему при лечении диссеминированного РШМ. Использование данной комбинации существенно повышает эффективность терапии, но при этом увеличивается и токсичность. Основными проявлениями токсичности III–IV степени были нейтропения – 46%, диарея – 4%, тошнота и рвота – 5% и 7% случаев соответственно [26]. В исследовании I. Chitapanarux 30 больным местнорецидивирующим и метастатическим РШМ в 1-й линии химиотерапии проводили лечение иринотеканом 60 мг/м² в 1, 8, 15-й дни в сочетании с цисплатином 60 мг/м² 1 раз в 4 нед. Общая эффективность составила 67%, из них в 7% случаев отмечена полная ремиссия. Медиана времени без прогрессирования составила 13,4 мес., медиана выживаемости – 16,9 мес. Токсичность проявлялась нейтропенией III степени у 30% больных, почечной недостаточностью III степени у 13% и диареей у 17% пациенток [27].

В исследовании II фазы M. Touwsley и соавт. проводилось лечение 21 больной нерезектабельным РШМ по схеме «иринотекан 100 мг/м² + цисплатин 50 мг/м² + эпирубицин 50 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед.». Общая эффективность лечения оказалась невысокой и составила 28,6%, причем полный эффект отмечен у 2 больных, частичный – у 4 и стабилизация – у 8 пациенток. Наиболее частыми видами токсичности III степени были лейкопения,

нейтропения и лимфопения – в целом 78% больных [10].

Интересным представляется изучение иринотекана в комбинации с карбоплатином. Представлены данные S. Nori по лечению больных распространенным/рецидивирующим РШМ IVB степени с использованием схемы «иринотекан 60 мг/м² в 1, 8, 15-й дни + карбоплатин AUC-5 в 1-й день каждые 4 нед.». Оценены результаты лечения у 33 из 40 пациенток. Средний возраст составил 54 года (35–68). Уровень общего ответа равен 48% (95% ДИ 31–66%), при этом полная регрессия опухоли отмечена у 3 больных (9%) [28]. Уровень эффективности в зависимости от гистологического типа опухоли и локализации рецидива представлен в таблице 5.

Как видно из представленной таблицы, число больных с плоскоклеточным РШМ было больше, чем с аденокарциномой, однако эффективность данного режима оказалась практически одинаковой (48 и 50% соответственно). Схема «иринотекан + карбоплатин» показала свое преимущество при наличии отдаленных метастазов РШМ (эффективность 46%) и отсутствии предшествующей химиотерапии (эффективность 46% и 54% соответственно). Однако токсичность данной комбинации была высокой – нейтропения III–IV степени отмечена у 13 больных (58% случаев), анемия III степени – у 13 больных (39%), тромбоцитопе-

Таблица 5. Эффективность комбинации «иринотекан + карбоплатин» в зависимости от гистологического строения опухоли, локализации рецидива и наличия предшествующей химиотерапии

Характеристика	ОЭ, %
Плоскоклеточный РШМ – 10 из 21 больных	48
Аденокарцинома – 6 из 12 больных	50
Местный рецидив – 3 из 11 больных	27
Отдаленные метастазы – 13 из 28 больных	46
Предшествующая ХТ – 3 из 9 больных	33
Без предшествующей ХТ – 13 из 24 больных	54

ОЭ – объективный эффект; ХТ – химиотерапия.

Онкология



ния III степени – у 9 пациенток (27% случаев). Негематологическая токсичность представлена диареей III степени у 3 больных (9%).

В другом исследовании E. Nakano и соавт. изучали аналогичный режим химиотерапии распространенного РШМ. Оценено 27 из 39 пролечившихся больных. Общая эффективность составила 31%, при этом у 4 (13%) больных зарегистрирован полный эффект, у 8 (25,8%) – частичный, у 6 (19%) – стабилизация, у 9 (29%) – прогрессирование процесса. Среди гематологической токсичности чаще всего наблюдалась нейтропения III степени – у 33,3% больных, анемия III степени –

регрессий было 30% (3 больных), частичная регрессия отмечена у 50% (5 больных). При этом 70% больных были оперированы, а 30% получили химиолучевое лечение. Гематологическая токсичность была умеренной, с частотой лейкопении III и IV степени 17% и 0% соответственно, гранулоцитопении III и IV степени были у 23% и 3% соответственно. У 8 больных развился стоматит и/или фарингит I степени. Через 10–12 мес. наблюдения все больные были живы, без признаков рецидива. На основании данных исследования сделан вывод о высокой эффективности и хорошей переносимости комбинации «оксалиплатин + гемцитабин» при местнораспространенном РШМ [30].

В другое исследование P. Fracasso и соавт. было включено 28 больных плоскоклеточным РШМ с измеряемой опухолью, получивших не более 1 курса предшествующей химиотерапии, которая содержала цисплатин или карбоплатин. Оксалиплатин в дозе 130 мг/м² вводили внутривенно в течение 2 ч в монорежиме. Введения повторялись каждые 21 день до начала прогрессирования опухоли или развития нежелательных явлений, требующих отмены терапии. При этом у 24 больных оценена токсичность и у 22 больных – эффективность. 23 пациентки ранее получали препараты платины. Ответ на терапию был получен только у 2 (8,3%) больных. У одной больной была достигнута полная ремиссия, продолжавшаяся 2,2 мес., у другой – частичная ремиссия, длившаяся 3,2 мес. У 9 больных (37,5%) выявлена стабилизация опухоли с медианой длительности эффекта 7,6 мес. (от 3,1 до 21,2 мес.). Из проявлений токсичности чаще всего регистрировали анемию, тошноту и рвоту, кумулятивную нейротоксичность. У 3 больных (12,5%) отмечена аллергическая реакция во время инфузии. Авторы пришли к выводу об ограниченной эффективности применявшейся дозировки оксалиплатина при персисти-

рующем или рецидивирующем плоскоклеточном РШМ. В связи с этим перспективным является изучение комбинированных режимов химиотерапии с использованием оксалиплатина в лечении распространенного РШМ [31].

D. Kuo и соавт. изучали эффективность оксалиплатина в комбинации с паклитакселом у больных с рецидивирующим или распространенным РШМ, получавших ранее химиолучевое лечение с использованием цисплатина. Доза оксалиплатина составила 130 мг/м² в виде в/в инфузии, доза паклитаксела – 175 мг/м² каждые 21 день. У 16 из 17 исследуемых пациенток оценена эффективность лечения. По гистологическому строению опухоли превалировал плоскоклеточный тип. Средний возраст составил 57 лет (11–51), среднее число лечебных циклов – 3 (от 2 до 8). При оценке эффективности у одной больной зарегистрирован полный эффект, у 4 – частичный эффект, в 4 случаях отмечена стабилизация процесса. Общий ответ составил 29%, время до прогрессирования – 21 неделя (11–51 нед.). Наиболее частыми проявлениями токсичности были лейкопения и нейтропения III степени – у 6 больных – и периферическая нейропатия после 3 циклов химиотерапии – у 3 больных. На основании полученных данных авторами установлена относительно высокая эффективность указанной комбинации, и она была рекомендована для лечения распространенного РШМ [32].

Материалы и методы исследования

В исследование включено 107 больных, получивших 1-ю линию лечения, первичный РШМ диагностирован у 58 (54,2%) пациенток, из них местнораспространенный рак – у 19 (32,8%) и метастатический – у 39 (67,2%) больных. Рецидив РШМ после ранее проведенного первичного лечения был у 49 (45,8%) из 107 пациенток. Из 49 больных локальный рецидив наблюдался у

Медиана общей выживаемости в группе «иринотекан + цисплатин» составила 17 мес., а в группах «иринотекан + карбоплатин» и «иринотекан + оксалиплатин» – 10 и 10 мес. соответственно.

у 25,6% пациенток. Также были отмечены тошнота и рвота, диарея, слабость. Авторы рекомендуют данный режим в качестве 1-й линии химиотерапии распространенного РШМ, а также считают возможным и удобным его проведение в амбулаторных условиях [29].

Клинические исследования при РШМ, в которых изучались бы комбинации на основе оксалиплатина, представлены только в зарубежных источниках. A. Dueñas-González и соавт. 10 больным РШМ (IB2–IIIB), ранее не получавшим терапии, проводили по три 21-дневных цикла оксалиплатина в дозе 130 мг/м² (день 1-й) + гемцитабин 1250 мг/м² (дни 1-й, 8-й) с последующим хирургическим вмешательством или химиолучевой терапией. Общая частота ответов составила 80%, полных



Таблица 6. Эффективность режимов химиотерапии 1-й линии лечения больных распространенным/рецидивирующим РШМ (n = 107)

Режим химиотерапии (число больных)	Эффективность лечения: число больных (%)					
	ПЭ	ЧЭ	ОЭ (ПЭ + ЧЭ)	СТ	КРО (ПЭ + ЧЭ + СТ)	ПР
Иринотекан + цисплатин (n = 40)	5 (12,5%)	13 (32,5%)	18 (45%)	13 (37,5%)	33 (82,5%)	7 (17,5%)
Иринотекан + карбоплатин (n = 35)	3 (8,6%)	13 (37,1%)	16 (45,7%)	12 (34,3%)	28 (80%)	7 (20%)
Иринотекан + оксалиплатин (n = 32)	3 (9,4%)	10 (31,2%)	13 (40,6%)	13 (40,6%)	26 (81,2%)	6 (18,8%)

ПЭ – полный эффект; ЧЭ – частичный эффект; СТ – стабилизация; ОЭ – объективный эффект; КРО – контроль роста опухоли; ПР – прогрессирование.

23 (46,9%), локальный рецидив с отдаленными метастазами – у 26 (53,1%) женщин.

Локализация отдаленных метастазов РШМ в изученных группах больных (107) была следующей: забрюшинные лимфоузлы – у 69 (64,5%), паховые лимфоузлы – у 32 (29,9%), надключичные лимфоузлы – у 24 (22,4%), легкие – у 41 (38,3%), печень – у 12 (11,2%), кости – у 5 (4,7%), яичники – у 4 (3,7%), асцит – у 4 (3,7%) пациентов. Метастазы в головной мозг, селезенку и паренхиму почек были у 1, 1 и 1 (0,9%) больной соответственно. Поражение более 3 органов отмечено у 36 (33,6%) из 107 пациенток.

В группе больных (107) с распространенным/рецидивирующим РШМ, получавших 1-ю линию химиотерапии, 49 (45,8%) ранее получили лечение по поводу локализованного рака. При этом среди ранее леченных 49 больных только хирургическое лечение проведено у 9 (18,4%), сочетанная лучевая терапия – у 15 (30,6%), комбинированное лечение – у 15 (30,6%) и комплексное – у 10 (20,4%) больных.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 51 год. Морфологически преобладали плоскоклеточный рак и аденокарцинома – у 100 (93,5%) и 7 (6,5%) пациенток соответственно. Состояние по шкале ECOG 0/1/2 было у 60 (56,1%), 27 (25,2%) и 20 (18,7%) из 107 больных соответственно. Распределение больных по стадиям на мо-

мент установления диагноза (107 чел.) было следующим: I стадия – у 17 (15,9%), II – у 18 (16,8%), III – у 27 (25,2%) и IV – у 45 (42,1%) больных.

У 56 (52,3%) из 107 женщин отмечался хронический болевой синдром, 20 (18,7%) пациенток получали наркотики, и их статус на момент начала лечения соответствовал II степени по шкале ECOG. У 34 (31,8%) из 107 пациенток до включения в исследование отмечался лимфостаз нижних конечностей различной степени выраженности, связанный с метастатическим поражением органов малого таза и/или забрюшинных лимфоузлов. Еще у 23 (21,5%) из 107 женщин была установлена нефростома в связи со сдавлением мочеточников метастазами в парааортальные забрюшинные лимфатические узлы. Кровотечение из опухоли отмечено у 18 (16,8%) из 107 больных до начала лечения.

Режимы химиотерапии

Все больные (107), получавшие 1-ю линию химиотерапии, были разделены на 3 группы. В первой группе 40 пациенток получали лечение по схеме: иринотекан 65 мг/м² в 1-й, 8-й дни (инфузия внутривенно капельно 30–90 минут) + цисплатин 40 мг/м² в 1-й, 8-й дни (инфузия внутривенно капельно 30–60 минут + стандартная водная нагрузка 1,5 часа). Циклы повторяли каждые 3 недели.

Во второй группе у 35 больных использовался следующий

режим: иринотекан 65 мг/м² в 1-й, 8-й дни + карбоплатин (AUC-2) в 1-й, 8-й день каждые 3 недели.

В третьей группе 32 пациентки получали лечение по схеме: иринотекан 120 мг/м² в 1-й день + оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день каждые 2 недели.

Медиана выживаемости без прогрессирования в группе «иринотекан + цисплатин» составила 6 мес., а в группах «иринотекан + карбоплатин» и «иринотекан + оксалиплатин» – 7 и 4 мес. соответственно.

Результаты исследования

Результаты 1-й линии лечения представлены в таблице 6.

Общая эффективность лечения составила 45% и 45,7% соответственно среди больных, получавших комбинации «иринотекан + цисплатин» и «иринотекан + карбоплатин». В третьей группе больных, получавших иринотекан и оксалиплатин, объективный эффект составил 40,6%. При этом наиболее часто (12,5% больных) полный ответ отмечен в группе «иринотекан + цисплатин». Контроль роста опухоли (КРО) в изученных группах пациенток статистически досто-

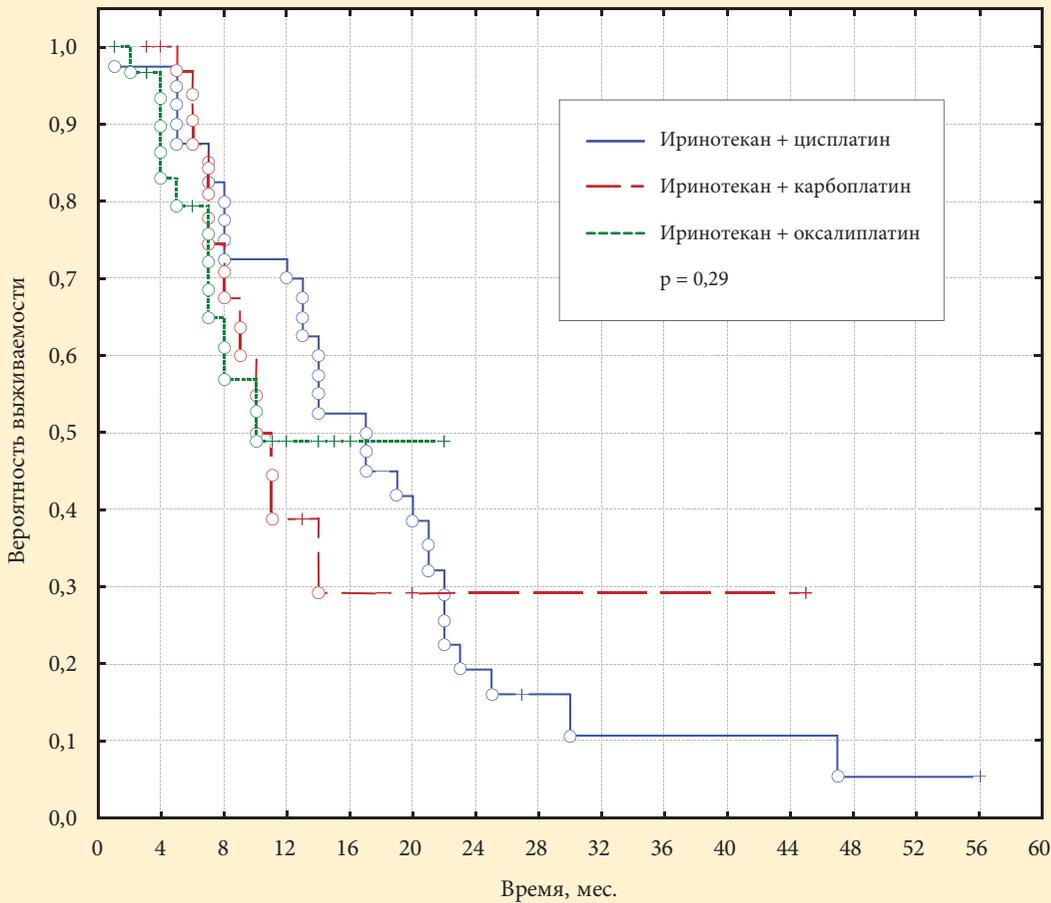


Рис. 1. Общая выживаемость больных, получавших 1-ю линию химиотерапии

верно не отличался и составил 80–82,5%.

Графики Каплана – Майера, отражающие общую выживаемость в изученных группах больных распространенным/рецидивирующим РШМ (n = 107), представлены на рисунке 1.

Медиана общей выживаемости в группе «иринотекан + цисплатин» составила 17 мес., а в группах «иринотекан + карбоплатин» и «иринотекан + оксалиплатин» – 10 и 10 мес. соответственно. Различия между группами статистически незначимы.

График, отражающий выживаемость без прогрессирования в трех группах по Каплану – Майеру, представлен на рисунке 2 (n = 107).

Как видно из представленного графика, медиана выживаемости без прогрессирования в группе

«иринотекан + цисплатин» составила 6 мес., а в группах «иринотекан + карбоплатин» и «иринотекан + оксалиплатин» – 7 и 4 мес. соответственно. Достоверные статистические различия получены между группами «иринотекан + цисплатин» и «иринотекан + оксалиплатин» (p = 0,001, Лог-Ранг тест).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что при лечении распространенного/рецидивирующего РШМ комбинацией «иринотекан + карбоплатин» выявлена эффективность, сравнимая с режимами терапии «иринотекан + цисплатин» и «иринотекан + оксалиплатин», которая составила 45,7%, 45% и 40% соответственно. Медиана общей выживаемости больных в группе «иринотекан + цисплатин» выше таковой в группе

«иринотекан + оксалиплатин» – 17 мес. против 10 и 10 мес. соответственно.

Токсичность предложенных режимов химиотерапии оценена у всех 107 пациенток. Наиболее частыми проявлениями гематологической токсичности были лейкопения и нейтропения. Лейкопения отмечена у 89,5% больных, получавших иринотекан и цисплатин, у 99,9% пациенток, получавших иринотекан и карбоплатин, и у всех пациенток, получавших иринотекан и оксалиплатин. Преимущественно регистрировались лейкопения и нейтропения I и II степени. Нейтропения III и IV степени чаще была в первой группе больных, получавших иринотекан и цисплатин, – у 40% пациенток. В двух других группах нейтропения III и IV степени встречалась реже – у 31,6% и 28,2% пациенток. Различия между группами статистически незначимы. Случаев фебрильной нейтропении зарегистрировано не было. Все виды гематологической токсичности были обратимы.

Максимальный процент тяжелой анемии III и IV степени был в первой группе – у 20% больных. Тромбоцитопения IV степени зарегистрирована у 1 (2,9%) больной в группе «иринотекан + карбоплатин», в связи с чем лечение было остановлено.

Анализ желудочно-кишечной токсичности ПХТ 1-й линии терапии показал, что процент тошноты I и II степени статистически не отличался в группах пациенток, получавших комбинации «иринотекан + цисплатин», «иринотекан + карбоплатин» и «иринотекан + оксалиплатин» (80%, 91,4% и 71,9% больных соответственно). Рвота I и II степени чаще была во второй группе – у 97,1% женщин, промежуточное положение занимает первая группа – 75% больных, и минимальные проявления были в третьей группе – у 68,7% пациенток.

Тяжелая тошнота III–IV степени в первой группе была у 20% пациенток, рвота – у 15% больных. В двух других группах токсические явления III и IV степе-



ни встречались реже – тошнота составила 8,6% и 9,3% соответственно и рвота – 2,9% и 3,1% соответственно.

Диарея I и II степени реже встречалась в группах «иринотекан + цисплатин» и «иринотекан + оксалиплатин» – у 30% и 59,3% больных соответственно, максимальный процент диареи I и II степени зарегистрирован в группе «иринотекан + карбоплатин» – у 97,1% женщин. Диарея IV степени была у одной женщины в группе «иринотекан + цисплатин» и еще у одной – в группе «иринотекан + карбоплатин».

Нефротоксичность I и II степени выявлена у 10% больных в первой группе, у 17,1% пациенток во второй группе и у 18,8% женщин в третьей группе. Различия между группами статистически незначимы. Периферическая нейропатия I и II степени зарегистрирована у 50% женщин, получавших комбинацию «иринотекан + оксалиплатин», в группе с карбоплатином этот процент был выше и составил 68,5% женщин, в группе с цисплатином показатель был минимальным – 15% больных. Тяжелой нефротоксичности и полинейропатии III–IV степени не отмечено ни в одной из представленных групп.

Таким образом, токсичность III–IV степени чаще встречалась в группе «иринотекан + цисплатин», а в группах «иринотекан + карбоплатин» и «иринотекан + оксалиплатин» данные нежелательные явления встречались реже, и статистических различий между ними не было.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что режимы комбинированной химиотерапии на основе иринотекана и производных платины эффективны при распространенном/рецидивирующем РШМ в качестве 1-й линии лечения, что позволяет получить объективный эффект (полная + частичная регрессия) у 40–45,7% больных с медианой времени до прогрессирования от 4 до 7 мес. Изученные режимы (иринотекан + цисплатин, иринотекан + карбоплатин,

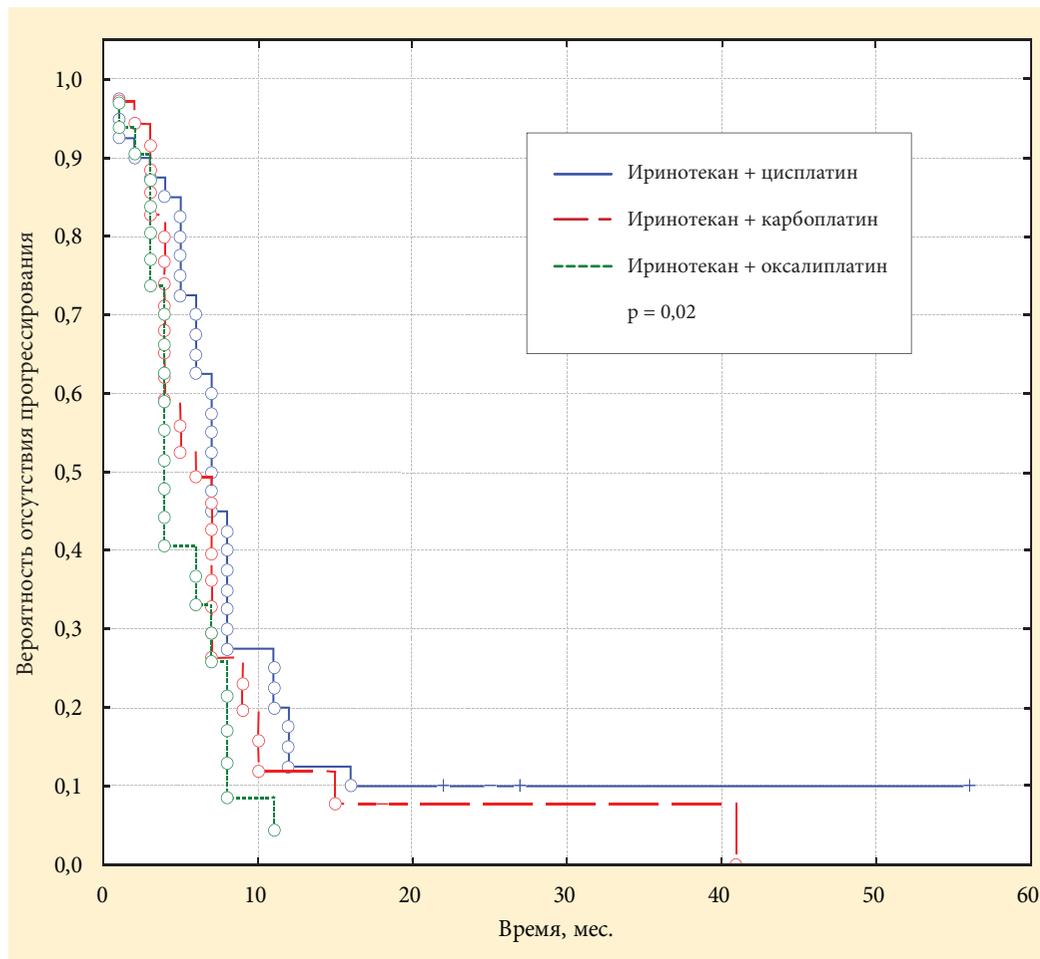


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования у больных в трех группах химиотерапии 1-й линии

иринотекан + оксалиплатин) по своей противоопухолевой активности существенно не различались, однако характеризовались разной переносимостью. Максимальная эффективность 1-й линии химиотерапии распространенного/рецидивирующего РШМ достигнута при использовании комбинации «иринотекан + цисплатин». Общий ответ составил 45%, включая 12,5% полных и 32,5% частичных регрессий. Медиана времени до прогрессирования равна 6 мес., медиана общей выживаемости – 17 мес. Режимы химиотерапии «иринотекан + карбоплатин» и «иринотекан + оксалиплатин» обладают равной эффективностью. Общий ответ на лечение составил 45,7% и 40% соответственно, включая 8% и 9,4% полных регрессий соответственно.

Медиана времени до прогрессирования равна 7 и 4 мес. соответственно. Медиана общей выживаемости составила 10 и 10 мес. соответственно.

Наибольшая токсичность 1-й линии химиотерапии распространенного/рецидивирующего РШМ отмечена при использовании режима «иринотекан + цисплатин». Преобладала гематологическая токсичность III и IV степени – у 30% больных. Минимальная токсичность 1-й линии химиотерапии распространенного/рецидивирующего РШМ отмечена при использовании режима «иринотекан + оксалиплатин». Гематологическая токсичность III и IV степени отмечена у 4,5% больных, периферическая нейропатия I и II степени – у 50% пациенток. Нефротоксичность III–IV степени отсутствовала. ☹️

Литература
→ С. 54–55



Нейроэндокринные опухоли

К.м.н. А.Е. КУЗЬМИНОВ, С.А. ПОЛОЗКОВА, д.м.н. Н.Ф. ОРЕЛ,
д.м.н., проф. В.А. ГОРБУНОВА

В статье рассматриваются современные методы диагностики и подходы к лечению нейроэндокринных опухолей в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Приведены результаты международных исследований по терапии нейроэндокринных опухолей; описан опыт российских специалистов, а также проблемы, связанные с диагностикой и лечением нейроэндокринных опухолей в России.

История изучения нейроэндокринных опухолей (НЭО) началась в 1907 г., когда немецкий патологоанатом Зигфрид Оберндорфер (S. Oberndorfer) описал своеобразные опухоли тонкой кишки, назвав их «карциноиды» [1]. Первоначально эти опухоли рассматривались как доброкачественные, хотя гистологическая характеристика соответствовала злокачественным опухолям, что послужило основанием для выделения их в отдельную группу «карциномоподобных» опухолей. В 1914 г. A. Gosset и P. Masson предположили, что карциноидные опухоли развиваются из энтерохромаффинных клеток (клеток Кульчицкого), так как они окрашивались серебром [2]. К 1950 г. стало очевидным, что карциноиды могут метастазировать. В 1952 г. V. Ersrater и B. Asero открыли способность карциноидов продуцировать серотонин [3]. Современные представления о НЭО начали формироваться в конце 1960-х гг., когда английский патологоанатом A.G. Pearse открыл так называемую

APUD-систему (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) – диффузно разбросанные в различных тканях и органах клетки, которые обладали схожими свойствами поглощать предшественники аминов (L-дигидроксифенилаланин и 5-гидрокситриптофан) и декарбоксилировать их с образованием аминов, необходимых для синтеза регуляторных пептидов [4]. Клетки, которые описывал A.G. Pearse, обладали свойствами как нервных, так и эндокринных клеток, что обусловило появление термина «нейроэндокринные опухоли». Другой английский патологоанатом – К. Ленгли – в 1994 г. выделил следующие основные характеристики нейроэндокринных клеток: продукция нейротрансмиттеров, нейромодуляторов или нейропептидных гормонов; наличие секреторных гранул с плотным ядром, из которых высвобождаются гормоны посредством экзоцитоза в ответ на внешний стимул; отсутствие аксонов и синапсов [5]. Всеми этими свойствами обладают и опухолевые нейроэндокринные клетки.

Нейроэндокринные опухоли, несмотря на общие характеристики, отличаются большим разнообразием. К группе НЭО относятся карциноиды, мелкоклеточный рак, феохромоцитомы, параганглиома, эндокринные опухоли поджелудочной железы (гастриннома, инсулинома, глюкагонома, соматостатинома), аденокарцинома, медуллярный рак щитовидной железы, опухоли аденогипофиза.

Нейроэндокринные опухоли могут развиваться в различных органах и тканях и обладают свойствами, отличающими их от классических опухолевых образований. Это продукция определенных маркеров крови, экспрессия специфических маркеров в ткани. Данные свойства нейроэндокринных опухолей активно используются в современной диагностике – определение опухолевых маркеров в крови (табл. 1) и тканях (табл. 2), рентгенодиагностические методы, основанные на взаимодействии меченных радионуклидами лигандов со специфическими рецепторами (октреоскан, ПЭТ с меченым различными радионуклидами октреотидом) или с использованием меченых предшественников аминов, способных усваиваться нейроэндокринными клетками (ПЭТ с ¹¹C-5-гидрокситриптофаном или ¹⁸F-ДОФА).

В последние десятилетия в мире отмечается рост заболеваемости НЭО. Так, база данных SEER (the Surveillance Epidemiology and End Results Database) США свидетель-



ствуует о 5-кратном увеличении заболеваемости НЭО за последние 30 лет (рис. 1) [6].

Подходы к терапии НЭО различны и зависят от степени дифференцировки опухоли. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала классификацию нейроэндокринных опухолей, основываясь на степени потенциала злокачественности [10]: 1) высокодифференцированная эндокринная опухоль (индекс пролиферации ИП $\leq 2\%$); 2) высокодифференцированная эндокринная карцинома (ИП $> 2\%$, но $< 15\%$); 3) низкодифференцированная эндокринная карцинома (ИП $> 15\%$); 4) смешанные экзокринно-эндокринные опухоли; 5) опухолеподобные образования [7]. Индекс пролиферации обычно оценивается по степени экспрессии белка Ki-67 при иммуногистохимическом исследовании с помощью моноклонального антитела MIB-1.

В случае диссеминированного опухолевого процесса при наличии клинических проявлений, обусловленных первичной опухолью, и резектабельных отдаленных метастазов на первом этапе выполняется хирургическое лечение. В случае нерезектабельной опухоли проводится лекарственное лечение в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Если опухоль высокодифференцированная (G1), назначаются аналоги соматостатина (октреотид) и интерферона-альфа в монотерапии или в комбинации. При подкожном введении интерферона-альфа в дозе от 3 до 9 млн ЕД 3–7 раз в неделю непрерывно до прогрессирования заболевания достигается 50%-ный объективный эффект, оцениваемый по динамике биохимических маркеров, радиологический объективный эффект достигается в 15% случаев, клиническое улучшение наблюдается у 40–70% пациентов [8]. Антипролиферативный эффект октреотида был доказан в рандомизированном исследовании PROMID – медиана времени до прогрессирования (МВП) в группе лечения октрео-

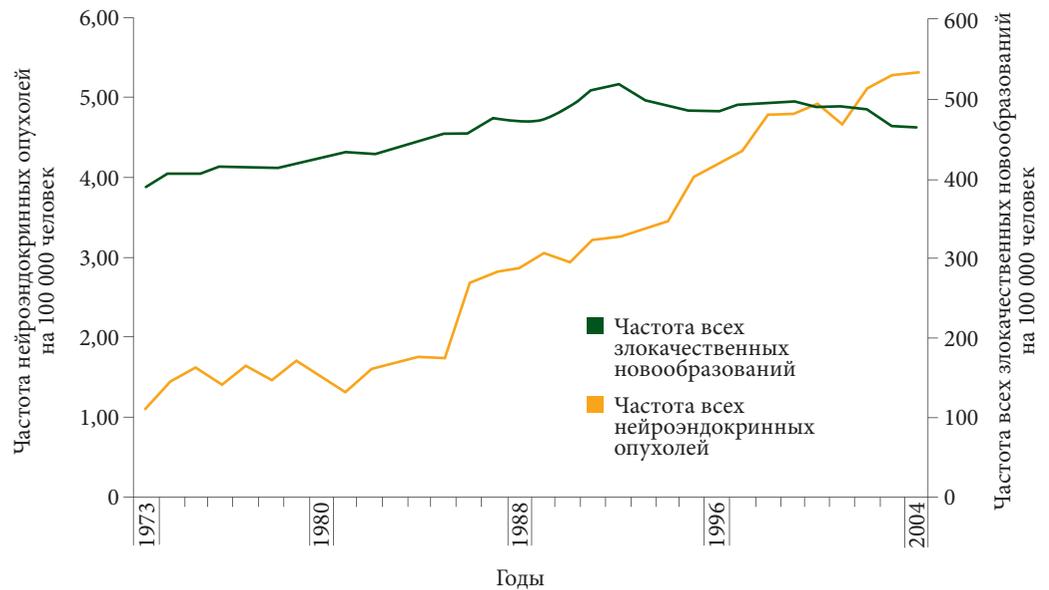


Рис. 1. Рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями в США в 1973–2005 гг. *

* Источник: база данных SEER.

Таблица 1. Диагностическое и прогностическое значение маркеров сыворотки крови при НЭО

Локализация	Маркеры сыворотки	Специфичность
Общее диагностическое применение		
Все локализации	Хромогранин-А, хромогранин-В	Высокая
	Панкреатический полипептид, нейрон-специфическая енолаза	Умеренная
	Хорионический гонадотропин- α , хорионический гонадотропин- β	Низкая
Специфическое диагностическое применение		
Тимус	Адренокортикотропный гормон	Умеренная
Бронх	Адренокортикотропный гормон, антидиуретический гормон, серотонин (5-гидроксииндолуксусная кислота в моче)	Умеренная
	Гистамин (У-метилимидазолуксусная кислота), гастрин-высвобождающий пептид, рилизинг-фактор гормона роста, вазоактивный интестинальный пептид, протеин, подобный паратиреоидному гормону	Низкая
Желудок	Гистамин, гастрин	Высокая
	Грелин	Низкая
Поджелудочная железа	Гастрин, инсулин, проинсулин, глюкагон, соматостатин	Высокая
	Проинсулин, С-пептид, нейротензин, вазоактивный интестинальный пептид, протеин, подобный паратиреоидному гормону, кальцитонин	Умеренная
Двенадцатиперстная кишка	Соматостатин, гастрин	Высокая
Подвздошная кишка	Серотонин (5-гидроксииндолуксусная кислота в моче)	Высокая
	Нейрокинин А, нейропептид К, вещество Р	Умеренная
Толстая кишка	Пептид YY, соматостатин	Умеренная



Таблица 2. Диагностическое и прогностическое значение тканевых маркеров при НЭО

Тканевые маркеры	Значение	Применение	Чувствительность
Хромогранин-А, синаптофизин, нейрон-специфическая енолаза	Тканевые маркеры и классификационный признак	Выявление нейроэндокринной опухоли	Высокая
Ki-67 антиген	Индекс пролиферации	Оценка уровня клеточной пролиферации	Высокая
Семейства белков: трансформирующий ростовой фактор α ; трансформирующий ростовой фактор β ; фактор роста эндотелия сосудов; фактор роста эпидермиса	Ростовые факторы и регуляторы пролиферации	Определение механизмов регуляции и потенциальных целей для новых лекарственных средств	Умеренная
Рецепторы к соматостатину (подтипы 1–5), холецистокинину, вазоактивному интестинальному пептиду, полипептиду, активирующему аденилатциклазу гипофиза, тахикинину, серотонину и допамину	Гормональные рецепторы	Оценка возможности применения таргетной терапии; для соматостатина – оценка возможности терапии аналогами соматостатина (нерадиоактивными или мечеными радиоизотопами)	Рецепторы соматостатина: высокая; рецепторы серотонина: умеренная; другие рецепторы: низкая или недоказанная
Молекула адгезии нервных клеток 1, CDX2, фактор терминации транскрипции 1; гликопротеин синаптических пузырьков	Регуляторы функции клетки	Показатели нейроэндокринной дифференцировки и склонности к агрессивному течению	Низкая или недоказанная

тидом ЛАР составила 15,6 мес., что почти в 3 раза превышает МВП в группе плацебо [9]. При высокодифференцированных опухолях с высоким потенциалом злокачественности (G2) возможно применение цитотоксической терапии. По-прежнему остаются актуальными комбинации на основе доксорубина, фторурацила и стрептозотоцина, которые используются с 1970-х гг. объективный эффект при лечении данными комбинациями составляет от 16 до 33% [10–12, 13]. В последнее время основными альтернативными схемами лечения стали комбинации темозоломида с капецитабином [14]

и оксалиплатина с капецитабином [15]. При низкодифференцированной эндокринной карциноме основной и наиболее эффективной схемой химиотерапии является комбинация этопозида с цисплатином, при которой частота объективного эффекта достигает 67% [16].

Ниже представлены основные достижения терапии отдельных типов нейроэндокринных опухолей за последнее время.

На 11-м Всемирном конгрессе по колоректальному раку в Барселоне были представлены результаты рандомизированного исследования сравнительной эффективности эверолимуса в монотерапии и в комбинации с сандостатином ЛАР у пациентов с эндокринными опухолями поджелудочной железы при прогрессировании на химиотерапии (исследование RADIANT 1) [17]. Добавление эверолимуса к сандостатину ЛАР способствовало улучшению как непосредственной эффективности (контроль роста опухоли составил 84,4% в группе комбинированной терапии и 77% в группе монотерапии эверолимусом), так и отдаленных результатов лече-

ния (безрецидивная выживаемость составила 16,7 и 9,7 мес. соответственно).

На конференции Европейского общества клинической онкологии (ESMO) были представлены результаты еще двух рандомизированных исследований по изучению эверолимуса – RADIANT 2 и RADIANT 3.

RADIANT 2 – это открытое рандомизированное исследование по сравнению эффективности и переносимости эверолимуса в монотерапии и в комбинированной терапии с октреотидом ЛАР у пациентов с высокодифференцированными диссеминированными НЭО (с высоким (G2) и низким (G1) злокачественным потенциалом), прогрессирующими на химиотерапии, или с выраженным карциноидным синдромом. Результаты лечения продемонстрировали преимущества комбинированной терапии. Медиана безрецидивной выживаемости составила 16,4 мес. в группе «эверолимус + октреотид ЛАР» и 11,3 мес. в группе монотерапии эверолимусом. Основными побочными эффектами были стоматит, сыпь, слабость и диарея [18].

Нейроэндокринные опухоли могут развиваться в различных органах и тканях и обладают свойствами, отличающими их от классических опухолевых образований. Это продукция определенных маркеров крови, экспрессия специфических маркеров в ткани.



RADIANT 3 – открытое рандомизированное исследование эффективности и переносимости эверолимуса в сравнении с плацебо у пациентов с эндокринными опухолями поджелудочной железы, прогрессирующими на химиотерапии. Безрецидивная выживаемость составила 4,6 мес. в группе плацебо и 11 мес. в группе эверолимуса. Основными побочными эффектами были стоматит, сыпь, диарея и слабость [19].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании E. Raymond и соавт. оценили эффективность и переносимость сунитиниба у пациентов с высокодифференцированными НЭО поджелудочной железы при прогрессировании на фоне ранее проводимого лечения [20]. В исследование был включен 171 пациент (86 в группе сунитиниба и 85 в группе плацебо). Основной задачей исследования была оценка безрецидивной выживаемости – в группе с сунитинибом она составила 11,4 мес. против 5,5 мес. в группе с плацебо ($p = 0,0001$). Объективный эффект в группе с сунитинибом составил 9,3% и 0% в группе с плацебо. Клинически значимыми проявлениями токсичности при лечении сунитинибом были нейтропения 3–4-й степени (12%), артериальная гипертензия 3–4-й степени (9,6%) и ладонно-подошвенный синдром (6%).

В 2010 г. на очередном конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) были представлены данные рандомизированного плацебоконтролируемого исследования эффективности и переносимости вандетаниба – ингибитора тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия, эпидермального фактора роста и протоонкогена RET у больных медулярным раком щитовидной железы. Впервые были получены положительные результаты лечения медулярного рака щитовидной железы. После двух лет наблюдения медиана времени до прогрессирования в группе плацебо составила 19,3 мес., а в группе

Таблица 3. Характеристика пациентов, включенных в исследование эффективности Аранозы при НЭО*

Характеристика	Количество	
	чел.	%
<i>Пол</i>		
Мужчины	8	40
Женщины	12	60
<i>Исходное общее состояние по шкале ECOG, баллы</i>		
0	2	10
1	17	85
2	1	5
<i>Локализация первичного очага</i>		
Поджелудочная железа	9	40
Тонкая кишка	4	20
Толстая кишка	2	10
Печень	1	5
Почка	1	5
Метастазы в печень без выявленного первичного очага	3	15
<i>Карциноидный синдром</i>		
Биохимический	18	90
Клинический	11	10

* Средний возраст пациентов – 54,7 лет.

с вандетанибом не была достигнута. Это различие было статистически значимым, как и различие в частоте объективных эффектов – 45% против 13% [21]. Все указанные выше препараты (эверолимус, сунитиниб и вандетаниб) были одобрены для клинического применения в США и Европе. В отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина изучается эффективность отечественного противоопухолевого препарата Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) при НЭО. Предпосылкой к его изучению стало сходство химической структуры Аранозы со структурой стрептозотоцина, который входит в стандарты лечения НЭО в зарубежных странах. Как и стрептозотоцин, Араноза является сахаросодержащим производным нитрозомочевины. Препарат разрешен для применения у взрослых и детей в качестве противоопухолевого средства при меланоме кожи как в монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

В исследование за период 2010–2011 гг. включено 20 пациентов

с метастатическими нейроэндокринными опухолями. Характеристика пациентов представлена в таблице 3.

Доза Аранозы в монорегиме составила 480–690 мг/м² с 1-го по 3-й день каждые 3 недели.

Эффективность Аранозы в монорегиме при метастатических НЭО оценена у 16 больных: частичный эффект достигнут у 4 (25%) больных, стабилизация – у 10 больных (62%). Минимальный эффект в группе со стабилизацией наблюдался в диапазоне от 1 до 14% и от 15 до 29% по шкале RECIST у 4 и 6 пациентов соответственно. Прогрессирование зафиксировано у двух больных (13%) (табл. 4).

Десять пациентов получали аналоги соматостатина на фоне проведения химиотерапии в дозе от 20 до 40 мг 1 раз в 28 дней: 6 пациентов – в дозе 20 мг (из них у трех пациентов установлен частичный эффект и у трех – стабилизация заболевания), 2 пациента – в дозе 30 мг (установлена стабилизация заболевания у обоих пациентов) и 2 пациента – в дозе 40 мг (диагностирована стабилизация заболевания у обоих пациентов).



Таблица 4. Эффективность лечения метастатических НЭО Аранозой в монорежиме в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация процесса	Число пациентов	Результаты применения Аранозы		
		Частичная ремиссия	Стабилизация	Прогрессирование заболевания
Поджелудочная железа	9	4	4	1
Тонкая кишка	1	–	1	–
Печень	1	–	1	–
Толстая кишка	2	–	2	–
Метастазы НЭО в печень без ВПО	2	–	1	1
Почка	1	–	1	–

Препарат продемонстрировал умеренную токсичность. Наиболее частым побочным эффектом при проведении химиотерапии с Аранозой была гематологическая токсичность: тромбоцитопения и нейтропения. Гематологические осложнения были обратимыми и не требовали прекращения химиотерапии.

Объективный эффект при применении Аранозы в монорежиме был достигнут в 25% случаев, контроль роста опухоли – в 87% случаев; лечение продемонстрировало приемлемый уровень токсичности в первой и последующих линиях терапии при метастатических НЭО с различной локализацией первичного очага.

и хотя бы приблизительных данных о распространенности патологии. В настоящее время нейроэндокринный рак включается в общую статистику злокачественных новообразований по органной принадлежности. А некоторые НЭО, такие как эндокринные опухоли поджелудочной железы (инсулиномы, гастриномы и т.п.), даже не относятся к злокачественным. Другими словами, в национальном регистре злокачественных опухолей не существует диагноза «нейроэндокринная опухоль». Такое положение препятствует распространению знаний о НЭО среди врачей-онкологов в регионах. Отсутствуют образовательные программы по патоморфологической, рентгенологической диагностике и терапии НЭО. Большинство патологоанатомических и биохимических лабораторий не располагают возможностями для диагностики НЭО, соответственно, об опыте лечения вообще говорить не приходится.

Новые препараты, эффективность которых при НЭО была доказана в международных клинических исследованиях, длительное время проходят регистрацию в России, что также ограничивает возможности терапии НЭО на современном уровне.

Изучение возможностей современной цитостатической и таргетной терапии при нейроэндокринных опухолях только сейчас выходит на должный уровень. Дело в том, что в связи с редко-

стью данного заболевания трудно проводить рандомизированные клинические исследования, результаты которых могли бы дать ответы на многие накопившиеся вопросы. Перспективным направлением является изучение комбинированной терапии цитостатиками и таргетными препаратами: темозоламид + эверолимус, FOLFOX + бевацизумаб, XELOX + бевацизумаб, циклофосфамид + сорафениб. Изучаются комбинации двух таргетных препаратов, например, сорафениб + эверолимус, пасиреотид ЛАР + эверолимус, эверолимус + эрлотиниб и циклутумумаб + октреотид. Это далеко не полный список комбинированной терапии НЭО, изучаемой в данное время в мире. Низкая осведомленность врачей онкологов и патоморфологов об этих заболеваниях, а также недостаточная оснащенность диагностической базы клиник препятствует проведению международных клинических исследований на территории России, что, в свою очередь, осложняет процесс регистрации новых эффективных препаратов для лечения этих сложных заболеваний. Совершенно очевидна необходимость разработки и внедрения национальной программы по диагностике и лечению НЭО, а также популяризации знаний о НЭО среди врачей различных специальностей, поскольку именно мультидисциплинарный подход является залогом успеха в лечении этих заболеваний. 🌟

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина изучается эффективность отечественного противоопухолевого препарата Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) при НЭО. Объективный эффект при применении Аранозы в монорежиме был достигнут в 25% случаев, контроль роста опухоли – в 87% случаев.

Существует много проблем, связанных с диагностикой и лечением НЭО в России. В первую очередь, это отсутствие национального регистра по учету НЭО

Литература
→ С. 55



Н.С. БЕСОВА

Продолжительность терапии Герцептином при HER2-позитивном раке молочной железы

1. *Macrinici V., Romond E.* Clinical Updates on EGFR/HER – targeted agents in early-stage breast cancer // *Clinical Breast Cancer*. 2010. Vol. 10. Suppl. 1. P. E38–E46.
2. *Mukohara T.* Mechanisms of resistance to anti-human epidermal growth factor receptor 2 agents in breast cancer // *Cancer Sci*. 2011. Vol. 102. № 1. P. 1–8.
3. *Jones K., Buzdar A.U.* Evolving novel anti-HER2 strategies // *Lancet Oncol*. 2009. Vol. 10. № 12. P. 1179–1187.
4. *Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D. et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2- overexpressing metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol*. 2002. Vol. 20. № 3. P. 719–726.
5. *Baselga J., Carbonell X., Castaneda-Soto N.J. et al.* Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule // *J. Clin. Oncol*. 2005. Vol. 23. № 10. P. 2162–2171.
6. *Cobleigh M.A., Vogel C.L., Tripathy D. et al.* Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease // *J. Clin. Oncol*. 1999. Vol. 17. № 9. P. 2639–2648.
7. *Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al.* Efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: results of a randomized phase II trial by the M77001 Study Group // *J. Clin. Oncol*. 2005. Vol. 23. P. 4265–4274.
8. *Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N. Engl. J. Med*. 2001. Vol. 344. № 11. P. 783–792.
9. *Dean-Colomb W., Esteva F.J.* HER2-positive breast cancer: Herceptin and beyond // *Eur. J. Cancer*. 2008. Vol. 44. № 18. P. 2806–2812.
10. *Valero V., Forbes J., Pegram M.D. et al.* Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 Study): two highly active therapeutic regimens // *J. Clin. Oncol*. 2011. Vol. 29. № 2. P. 149–156.
11. *Wardley A.M., Pivot X., Morales-Vasquez F. et al.* Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28. № 6. P. 976–983
12. *Robert N., Leyland-Jones B., Asmar L. et al.* Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol*. 2006. Vol. 24. № 18. P. 2786–2792.
13. *Shirane M. et al.* Preclinical study of continuous administration of trastuzumab as combination therapy after disease progression with trastuzumab monotherapy // *ECCO 13*. 2005. Poster 411.
14. *Von Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M. et al.* Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study // *J. Clin. Oncol*. 2009. Vol. 27. № 12. P. 1999–2006.
15. *Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M. et al.* Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28. № 7. P. 1124–1130.
16. *O’Shaughnessy J., Blackwell K.L., Burstein H. et al.* A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2 metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy // *J. Clin. Oncol*. 2008. Vol. 26. P. 1015.
17. *Cameron D., Casey M., Press M. et al.* A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses // *Breast Cancer Res. Treat*. 2008. Vol. 112. № 3. P. 533–543.
18. *Gori S., Montemurro F., Spazzapan S. et al.* Retreatment with trastuzumab-based therapy after disease progression following lapatinib in HER2-positive metastatic breast cancer // *Ann. Oncol*. 2011. Oct. 29.
19. *Gianni L. et al.* Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial // *Lancet Oncology Epub* 25 Feb, 2011. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70033-X20.
20. *Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. et al.* Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patient with HER2-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25. Suppl. 18. P. 6s. Abstract 512.
21. *Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. et al.* Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-positive adjuvant breast cancer trial // *Book of abstracts of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2009. Abstract LBA 80.
22. *Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al.* Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC → T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC → TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients // *Cancer Res*. 2009. Vol. 69. № 500S. Suppl. Abstract 62.
23. *Joensuu H., Bono P., Kataja V. et al.* Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial // *J. Clin. Oncol*. 2009. Vol. 27. № 34. P. 5685–5692.
24. *Spielmann M., Roche H., Delozier T. et al.* Trastuzumab for patients with axillarynode-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial // *J. Clin. Oncol*. 2009. Vol. 27. № 36. P. 6129–6134.
25. *Viani G.A., Afonso S.L., Stefano E.J. et al.* Adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials // *BMC Cancer*. 2007. Vol. 7. P. 153.
26. *Joensuu H., Bono P. et al.* Update of the FINHER trial based on 5 years of follow-up // *Breast*. 2009. Vol. 18. Suppl. 1. Abstract S24.

Н.И. ПЕРЕВОДЧИКОВА

Неoadъювантная терапия больных местнораспространенным неоперабельным раком молочной железы

1. *Singletary S.E., Robb G.L., Hortobaggyi G.N.* Advanced therapy of breast cancer disease. London, Hamilton: BC Decker Inc., 2004.
2. *Sinclair S., Swain S.M.* Primary systemic chemotherapy for inflammatory breast cancer // *Cancer*. 2010. Vol. 116. № 11. Suppl. P. 2821–2828.



Литература

3. Dawood S., Merajver S.D., Viens P. et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 3. P. 515–523.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2010. Т. 21. Прил. 11. С. 3–158.
5. Liu S.V., Melstrom L., Yao K. et al. Neoadjuvant therapy for breast cancer // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 101. № 4. P. 283–291.
6. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., van de Rijn M. et al. Molecular portraits of human breast tumours // *Nature.* 2000. Vol. 406. № 6797. P. 747–752.
7. Perou C.M. Molecular stratification of triple-negative breast cancers // *Oncologist.* 2011. Vol. 16. Suppl. 1. P. 61–70.
8. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011 // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 8. P. 1736–1747.
9. Semiglazov V.F., Semiglazov V., Ivanov V. et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER- positive breast cancer // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2004. Vol. 22. № 14S. Suppl. Abstract 519.
10. Dixon J.M., Macaskill E.J. Neoadjuvant endocrine therapy // *ASCO Educational Book.* 2009. P. 39–43.
11. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J. et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12. № 11. P. 1527–1532.
12. Semiglazov V., Kleisel A., Semiglazov V. et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2005. Vol. 23. № 16S. Suppl. Abstract 530.
13. Smith I.E., Dowsett M., Ebbs S.R. et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 22. P. 5108–5116.
14. Cataliotti L., Buzdar A.U., Noguchi S. et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative «Arimidex» Compared to Tamoxifen (PROACT) trial // *Cancer.* 2006. Vol. 106. № 10. P. 2095–2103.
15. Piccart M., Saini K., Azim H. et al. Beyond trastuzumab – new anti-HER2 agent // *The Breast.* 2011. Vol. 20. Suppl. 1. P. S1–S2.
16. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. et al. First results of the NeoALTO Trial (BIG 01-06/EFT 106903): a phase III, randomized, open label neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer // *Cancer Research.* 2010. Vol. 70. № 24. Suppl. 2. Abstract S3-3.
17. Gianni L., Pienkowsky T., Im Y.-H. et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): antitumor and safety analysis of a randomized phase II study (NeoSphere) // *Cancer Research.* 2010. Vol. 70. № 24. Suppl. 2. Abstract S3-2.
18. Buzdar A.U., Singletary S.E., Theriault R.L. et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. № 11. P. 3412–3417.
19. Evans T.R., Yellowlees A., Foster E. et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an Anglo-celtic cooperative oncology group study // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 13. P. 2988–2995.
20. Bear H.D., Anderson S., Smith R.E. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 13. P. 2019–2027.
21. Smith I.C., Heys S.D., Hutcheon A.W. et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 6. P. 1456–1466.
22. Diéras V., Fumoleau P., Romieu G. et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 24. P. 4958–4965.
23. Von Minckwitz G., Raab G., Caputo A. et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 12. P. 2676–2685.
24. Gorbunova V.A., Perevodchikova N.I., Frey I.V. Dose-dense combination with gemcitabine and paclitaxel in metastatic and locally advanced breast cancer // 21th ICACT Abstract Book. 2010. P. 203.
25. Carey L.A. Directed therapy of subtypes of triple-negative breast cancer // *Oncologist.* 2011. Vol. 16. Suppl. 1. P. 71–78.
26. Hudis C.A., Gianni L. Triple-negative breast cancer: an unmet medical need // *Oncologist.* 2011. Vol. 16. Suppl. 1. P. 1–11.
27. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 3. P. 375–379.
28. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C. et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 7. P. 1145–1153.
29. O’Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J. et al. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 18S. Abstract 3.
30. Von Minckwitz G., Kümmel S., Vogel P. et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2008. Vol. 100. № 8. P. 542–551.
31. Wolmark N., Wang J., Mamouhas E. et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 // *J. Nat. Cancer Inst. Monogr.* 2001. 96 p.



32. Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11. № 16. P. 5678–5685.
33. Carey L.A., Dees E.C., Sawyer L. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes // Clin. Cancer Res. 2007. Vol. 13. № 8. P. 2329–2334.
34. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 8. P. 1275–1281.
35. Jones R.L., Salter J., A'Hern R. et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2010. Vol. 119. № 2. P. 315–323.
36. Tanei T., Shimomura A., Shimazu K. et al. Prognostic significance of Ki67 index after neoadjuvant chemotherapy for human breast cancer // Cancer Research. 2010. Vol. 70. № 24. Suppl. 2. Abstract P1-11-19.
37. Wada N., Asaga S., Yamauchi C. et al. Breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy have a different clinical significance of the Ki-67 expression before and after the treatment // Cancer Research. 2010. Vol. 70. № 24. Suppl. 2. Abstract P3-10-28.
38. Alvarez R.H., Booser D.J., Cristofanilli M. et al. Phase 2 trial of primary systemic therapy with doxorubicin and docetaxel followed by surgery, radiotherapy, and adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil based on clinical and pathologic response in patients with stage IIB to III breast cancer: long-term results from the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center Study ID97-099 // Cancer. 2010. Vol. 116. № 5. P. 1210–1217.
39. Kimmick G.G., Cirincione C., Duggan D.B. et al. Fifteen-year median follow-up results after neoadjuvant doxorubicin, followed by mastectomy, followed by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) followed by radiation for stage III breast cancer: a phase II trial (CALGB 8944) // Breast Cancer Res. Treat. 2009. Vol. 113. № 3. P. 479–490.
40. Thomas E., Holmes F.A., Smith T.L. et al. The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long-term results from a prospective randomized trial // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 12. P. 2294–2302.
5. Jerusalem G., Fasolo A., Dieras V. et al. Phase I trial of oral mTOR inhibitor everolimus in combination with trastuzumab and vinorelbine in pre-treated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2011. Vol. 125. № 2. P. 447–455.
6. Andre F., Campone M., O'Regan R. et al. Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 34. P. 5110–5115.
7. Dalenc F., Campone M., Hupperets P. et al. Everolimus in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in patients (pts) with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) with prior resistance to trastuzumab and taxanes: A multicenter phase II clinical trial // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract 1013.
8. Everolimus in combination with trastuzumab and paclitaxel in the treatment of HER2 positive locally advanced or metastatic breast cancer (BOLERO-1) // <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00876395?term=bolero-1&rank=1>.
9. Daily everolimus in combination with trastuzumab and vinorelbine in HER2/Neu positive women with locally advanced or metastatic breast cancer (BOLERO-3) // <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01007942?term=bolero-3&rank=1>.
10. Beeram M., Tan Q.T., Tekmal R.R. et al. Akt-induced endocrine therapy resistance is reversed by inhibition of mTOR signaling // Ann. Oncol. 2007. Vol. 18. № 8. P. 1323–1328.
11. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 16. P. 2630–2637.
12. Baselga J., Campone M., Sahnoud T. et al. Everolimus in combination with exemestane for postmenopausal women with advanced breast cancer who are refractory to letrozole or anastrozole: Results of the BOLERO-2 phase III trial // Eur. J. Cancer Suppl. 2011. Vol. 47. Suppl. 2. Abstract LBA9.
13. Hortobagyi G.N., Piccart M., Rugo H. et al. Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: updated results of the BOLERO-2 phase III trial // Abstracts from the 34th Annual SABCS. 2011. Abstract S3-7.
14. Bachelot T., Bourcier C., Cropet C. et al. TAMRAD: A GINECO randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients (pts) with hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer (MBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AI) // Abstracts from the 33rd Annual SABCS. 2010. Abstract S1-6.
15. Bourcier C., Ray-Coquard I., Provensal J. et al. Exploratory subgroup analysis of the TAMRAD phase 2 GINECO trial comparing tamoxifen (TAM) plus everolimus (RAD) with TAM alone in patients with hormone-receptor positive, HER-2 negative metastatic breast cancer (mBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AIs): Implication for research strategies // Eur. J. Cancer Suppl. 2011. Vol. 47. Suppl. 2. Abstract 5005.
16. Badin F., Romond E., Chambers M. et al. A phase II trial of fulvestrant and RAD001 (everolimus) in patients with metastatic estrogen receptor positive breast cancer after aromatase inhibitor failure; a study

Е.И. БОРИСОВА

Эверолимус (Афинитор) в лечении рака молочной железы

1. Houghton P.J. Everolimus // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16. № 5. P. 1368–1372.
2. Ellard S.L., Clemons M., Gelmon K.A. et al. Randomized phase II study comparing two schedules of everolimus in patients with recurrent/metastatic breast cancer: NCIC Clinical Trials Group IND.163 // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 27. P. 4536–4541.
3. Lu C.H., Wyszomierski S.L., Tseng L.M. et al. Preclinical testing of clinically applicable strategies for overcoming trastuzumab resistance caused by PTEN deficiency // Clin. Cancer Res. 2007. Vol. 13. № 19. P. 5883–5888.
4. Morrow P.K., Wulf G.M., Ensor J. et al. Phase I/II study of trastuzumab in combination with everolimus (RAD001) in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who progressed on trastuzumab-based therapy // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 23. P. 3126–3132.



Литература

- in progress // Abstracts from the 33rd Annual SABCS. 2010. Abstract P4-02-05.
17. *Andre F, Job B, Dessen P et al.* Molecular characterization of breast cancer with high-resolution oligonucleotide comparative genomic hybridization array // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. № 2. P. 441–451.
 18. *Beuvink I, Boulay A, Fumagalli S et al.* The mTOR inhibitor RAD001 sensitizes tumor cells to DNA-damaged induced apoptosis through inhibition of p21 translation // *Cell.* 2005. Vol. 120. № 6. P. 747–759.
 19. *Liu T, Yacoub R, Taliaferro-Smith L.D et al.* Combinatorial effects of lapatinib and rapamycin in triple-negative breast cancer cells // *Mol. Cancer Ther.* 2011. Vol. 10. № 8. P. 1460–1469.
 20. *Liu T, Yacoub R, Sun S et al.* Treatment – signal transduction inhibitors eIF4E expression predicts apoptosis in response to epidermal growth factor receptor inhibition and mammalian target of rapamycin inhibition in triplenegative breast cancers // *Cancer Research.* 2009. Vol. 69. № 24. Suppl. 3. P. 5078.
 21. *Mayer I.A., Balko J.M., Kuba M.G. et al.* SU2C phase Ib study of pan-PI3K inhibitor BKM120 plus aromatase inhibitor letrozole in ER+/HER2- metastatic breast cancer (MBC). Abstracts from the 34th Annual SABCS. 2011. Abstract PD09-05.
 22. *Mayer I.A., Means-Powell J., Shyr Y. et al.* A phase Ib trial of erlotinib, an EGFR inhibitor, and everolimus (RAD001), an mTOR inhibitor, in patients with metastatic breast cancer // Abstracts from the 32nd Annual SABCS. 2011. Abstract 3094.
 23. *Huober J., Hanusch C., Fasching P.A. et al.* Neoadjuvant chemotherapy of paclitaxel with or without Rad001: results of the non-responder part of the GEPARQUINTO study (GBG 44) // Abstracts from the 34th Annual SABCS. 2011. Abstract S3-6.
 24. *Morrow P.K., Wulf G.M., Ensor J. et al.* Phase I/II study of trastuzumab in combination with everolimus (RAD001) in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who progressed on trastuzumab-based therapy // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 23. P. 3126–3132.
 25. *Cosimo S. Di., Bendell J. C., Cervantes-Ruiperez A. et al.* A phase I study of the oral mTOR inhibitor ridaforolimus (RIDA) in combination with the IGF-1R antibody dalotuzumab (DALO) in patients (pts) with advanced solid tumors // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract 3008.
 4. *Jen J., Powell S.M., Papadopoulos N. et al.* Molecular determinants of dysplasia in colorectal lesions // *Cancer Res.* 1994. Vol. 54. № 21. P. 5523–5526.
 5. *Van Engeland M., Roemen G.M., Brink M. et al.* K-ras mutations and RASSF1A promoter methylation in colorectal cancer // *Oncogene.* 2002. Vol. 21. № 23. P. 3792–3795.
 6. *Van Cutsem E., Lang I., D'haens G. et al.* KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 5S. Abstract 2.
 7. *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.
 8. *Van Cutsem E., Köhne C.-H., Lang 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.
 9. *Folprecht G., Gruenberger T., Hartmann J.T. et al.* Randomized multicenter study of cetuximab plus FOLFOX or cetuximab plus FOLFIRI in neoadjuvant treatment of non-resectable colorectal liver metastases (CELIM study) // *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium.* 2009. Abstract 296.
 10. *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.
 11. *Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J. et al.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 17. P. 1757–1765.
 12. *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.
 13. *Bonner J.A., Harari P.M., Giral J. et al.* Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 6. P. 567–578.
 14. *Bonner J.A., Harari P.M., Giral J. et al.* Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. № 1. P. 21–28.
 15. *Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 11. P. 1116–1127.
 16. *Vermorken J.B., Trigo J, Hitt R. et al.* Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 16. P. 2171–2177.
 17. *Baselga J., Trigo J.M., Bourhis J. et al.* Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 24. P. 5568–5577.

Е.В. АРТАМОНОВА, Л.В. МАЗНЮК

Кожная токсичность блокаторов EGFR (по данным клинических исследований цетуксимаба)

1. *Ciardello F., Tortora G.* A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor // *Clin. Cancer Res.* 2001. Vol. 7. № 10. P. 2958–2970.
2. *Harari P.M., Huang S.M.* Searching for reliable epidermal growth factor receptor response predictors: commentary re M.K. Nyati et al., Radio-sensitization by pan-ErbB inhibitor CI-1033 in vitro and in vivo. *Clin. Cancer Res.* 10: 691–700, 2004 // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10. № 2. P. 428–432.
3. *Moosmann N., Heinemann V.* Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2007. Vol. 7. № 2. P. 243–256.



Литература

18. *Herbst R.S., Arquette M., Shin D.M. et al.* Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 24. P. 5578–5587.
19. *Pérez-Soler R., Delord J.P., Halpern A. et al.* HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum // *Oncologist.* 2005. Vol. 10. № 5. P. 345–356.
20. *Elez E., Macarulla T., Tabernero J.* Handling side-effects of targeted therapies: safety of targeted therapies in solid tumours // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. Suppl. 7. P. vii146–152.
21. *Potthoff K., Hofheinz R., Hassel J.C. et al.* Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 3. P. 524–535.
22. *Peréz-Soler R., Saltz L.* Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 22. P. 5235–5246.
23. *Lacouture M.E.* Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors // *Nat. Rev. Cancer.* 2006. Vol. 6. № 10. P. 803–812.
24. *Gullick W.J., Hughes C.M., Mellon K. et al.* Immunohistochemical detection of the epidermal growth factor receptor in paraffin-embedded human tissues // *J. Pathol.* 1991. Vol. 164. № 4. P. 285–289.
25. *Nicholson R.I., Gee J.M., Harper M.E.* EGFR and cancer prognosis // *Eur. J. Cancer.* 2001. Vol. 37. Suppl 4. P. S9–15.
26. *Melosky B., Burkes R., Rayson D. et al.* Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations // *Curr. Oncol.* 2009. Vol. 16. № 1. P. 16–26.
27. *Lacouture M.E., Lai S.E.* The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome // *Br. J. Dermatol.* 2006. Vol. 155. № 4. P. 852–854.
28. *Segaert S., Van Cutsem E.* Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. № 9. P. 1425–1433.
29. *Gustafson N.F., Saltz L., Cunningham D. et al.* Safety profile of cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer // *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium.* 2004. Abstract 237.
30. *Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 11. P. 1116–1127.
31. *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.
32. *Eaby B., Culkun A., Lacouture M.E. et al.* An interdisciplinary consensus on managing skin reactions associated with human epidermal growth factor receptor inhibitors // *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2008. Vol. 12. № 2. P. 283–290.
33. *Lacouture M.E., Maitland M.L., Segaert S. et al.* A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group // *Support Care Cancer.* 2010. Vol. 18. № 4. P. 509–522.
34. *Pilon M., Mailhot M., Comtois A. et al.* Evaluation of a protocol algorithm for the treatment of epidermal growth factor receptor inhibitors-induced dermatological side effects (EPIDERM Study) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2008. Vol. 26. № 15S. Suppl. Abstract 20755.
35. *Ocvirk J., Rebersek M.* Managing cutaneous side effects with K1 vitamine creme reduces cutaneous toxicities induced by cetuximab // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2008. Vol. 26. № 15S. Suppl. Abstract 20750.
36. *Eiling E., Brandt M., Schwarz T. et al.* Pimecrolimus: a novel treatment for cetuximab-induced papulopustular eruption // *Arch. Dermatol.* 2008. Vol. 144. № 9. P. 1236–1238.
37. *Scope A., Lieb J.A., Dusza S.W. et al.* A prospective randomized trial of topical pimecrolimus for cetuximab-associated acnelike eruption // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009. Vol. 61. № 4. P. 614–620.
38. *Lacouture M.E., Mitchell E.P., Piperdi B. et al.* Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 8. P. 1351–1357.
39. *Bosch J., Abella L., Viudez A. et al.* Clinical impact on time to progression (TTP) of acneiform skin lesions in cetuximab-based regimens in colorectal cancer // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2008. Vol. 26. № 15S. Abstract 15096.
40. *O’Callaghan C.J., Tu D., Karapetis C.S. et al.* The relationship between the development of rash and clinical and quality of life outcomes in colorectal cancer patients treated with cetuximab in NCIC CTG CO.17. // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2008. Vol. 26. № 15S. Abstract 4130.
41. *Tejpar S., Peeters M., Humblet Y. et al.* Phase I/II study of cetuximab dose-escalation study in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST); pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD) and efficacy data // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2007. Vol. 25. № 18S. Abstract 4037.
42. *Saltz L., Rubin M., Hochster H., et al.* Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 20. № 3a. Abstract 7 and data on file Merck KGaA.
43. *Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J. Sr. et al.* Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 7. P. 1201–1208.
44. *Van Cutsem E., Mayer R.J., Gold P. et al.* Correlation of acne rash and tumor response with cetuximab monotherapy in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin // *EORTC-NCI-AACR Symposium.* 2004. Abstract 279.
45. *Xiong H.Q., Rosenberg A., LoBuglio A. et al.* Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II trial // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 13. P. 2610–2616.
46. *Herbst R.S., Arquette M., Shin D.M. et al.* Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 24. P. 5578–5587.



Литература

47. Saltz L., Kies M., Abbruzzese J.L., Azarnia N., Needle M. The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 22. Abstract 817.
48. Scope A., Agero A.L., Dusza S.W. et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 34. P. 5390–5396.
49. Robert C., Soria J.C., Spatz A. et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies // *Lancet Oncol.* 2005. Vol. 6. № 7. P. 491–500.
50. Katzer K., Tietze J., Klein E. et al. Topical therapy with nadifloxacin cream and prednicarbate cream improves acneiform eruptions caused by the EGFR-inhibitor cetuximab – A report of 29 patients // *Eur. J. Dermatol.* 2010. Vol. 20. № 1. P. 82–84.
51. De Noronha e Menezes N.M., Lima R. et al. Description and management of cutaneous side effects during erlotinib and cetuximab treatment in lung and colorectal cancer patients: a prospective and descriptive study of 19 patients // *Eur. J. Dermatol.* 2009. Vol. 19. № 3. P. 248–251.
52. Su X., Lacouture M.E., Jia Y. et al. Risk of high-grade skin rash in cancer patients treated with cetuximab – an antibody against epidermal growth factor receptor: systemic review and meta-analysis // *Oncology.* 2009. Vol. 77. № 2. P. 124–133.
11. Baker L., Boutsehs J., Alberts D. et al. *Proc ASCO.* 1985. Vol. 4. P. 120.
12. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // *Практическая онкология.* 2002. Т. 3. № 3. С. 25–29.
13. Sutton G.P., Blessing J.A., Adcock L. et al. Phase II study of ifosfamide and mesna in patients with previously-treated carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study // *Invest. New Drugs.* 1989. Vol. 7. № 4. P. 341–343.
14. Cavins J.A., Geisler H.E. Treatment of advanced, unresectable, cervical carcinoma already subjected to complete irradiation therapy // *Gynecol. Oncol.* 1978. Vol. 6. № 3. P. 256–260.
15. Bouzide K., Mahouf H. A phase II study of gemcitabine (G) and cisplatin (C) combination in the treatment of recurrent cervical squamous cell carcinoma (RCSCC) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 22. P. A1900.
16. Arseneau J., Blessing J.A., Stehman F.B. et al. A phase II study of carboplatin in advanced squamous cell carcinoma of the cervix (a Gynecologic Oncology Group Study) // *Invest. New Drugs.* 1986. Vol. 4. № 2. P. 187–191.
17. Muscato M.S., Perry M.C., Yarbro J.W. Chemotherapy of cervical carcinoma // *Semin. Oncol.* 1982. Vol. 9. № 3. P. 373–387.
18. Goedhals L., Bezwoda W.R. A phase II study of gemcitabine in advanced cervix carcinoma: final data // 31st annual meeting of the ASCO. 1996. Vol. 1195. Abstract 819.
19. Long H.J. 3rd, Bundy B.N., Grendys E.C. Jr. et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 21. P. 4626–4633.
20. Moore D.H., Blessing J.A., McQuellon R.P. et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 15. P. 3113–3119.
21. Omura G.A., Blessing J.A., Vaccarello L. et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. № 1. P. 165–171.
22. Weiss G.R., Green S., Hannigan E.V. et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* 1990. Vol. 39. № 3. P. 332–336.
23. Sugiyama T., Nishida T., Kumagai S. et al. Combination therapy with irinotecan and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer // *Br. J. Cancer.* 1999. Vol. 81. № 1. P. 95–98.
24. Tsuda H., Hashiguchi Y., Nishimura S. et al. Phase I-II study of irinotecan (CPT-11) plus nedaplatin (254-S) with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support in patients with advanced or recurrent cervical cancer // *Br. J. Cancer.* 2004. Vol. 91. № 6. P. 1032–1037.
25. Ohwada M., Machida S., Fujiwara H. et al. Phase II study of combination chemotherapy using irinotecan and nedaplatin for patients with primary advanced or recurrent cervical cancer // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2004. Vol. 22. № 14S. Abstract 5088.
26. Garin A.M., Moiseenko V.M., Rosznak A. et al. Randomized phase II study of irinotecan or irininotecan in combination with cisplatin or cisplatin in first line in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the cervix // *Proc ASCO* 20. 2001. Abstract 826.

В.А. ГОРБУНОВА, А.С. ОДИНЦОВА, С.В. ХОХЛОВА
Иринотекан и производные платины в лечении
распространенного и рецидивирующего рака шейки матки

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2006 году. ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М.: Медицинское информационное агентство, 2007.
2. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки // *Практическая онкология.* 2002. Т. 3. № 3. С. 200–210.
3. Урманчеева А.Ф., Мерабишвили В.М., Сельков С.А. и др. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2001. Т. XLX. Вып. 1. С. 80–86.
4. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. National cancer Institute, SEER Program 1995–2001 // *CA Cancer J. Clin.* 2006. Vol. 56. P. 106–130.
5. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов К.Ю., Грицай А.Н. Хирургия инвазивного рака шейки матки // *Практическая онкология.* 2002. Т. 3. № 3. С. 178–182.
6. Benedet J.L., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the cervix uteri // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2003. Vol. 83. Suppl. 1. P. 41–78.
7. Bonomi P., Blessing J., Ball H. et al. A phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in patients with advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol.* 1989. Vol. 34. № 3. P. 357–359.
8. Косников А.Г., Баранов С.Б., Зельдович Д.Р. и др. Выбор адекватного лечения больных раком шейки матки T1N0M0 // *Актуальные вопросы онкологии. Материалы междунар. симп. СПб., 1996.* С. 193–195.
9. Kesic V. Management of cervical cancer // *Eur. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 32. № 8. P. 832–837.
10. Харитонова Т.В. Возможности лекарственной терапии рака шейки матки // *Современная онкология.* 2005. Т. 7. № 3. С. 26–28.



Литература

27. *Chitapanarux I., Tonusin A., Sukthomya V. et al.* Phase II clinical study of irinotecan and cisplatin as first-line chemotherapy in metastatic or recurrent cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* 2003. Vol. 89. № 3. P. 402–407.
28. *Nori S., Katsumata N., Andoh M. et al.* A phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) and carboplatin (CBDCA) as palliative chemotherapy in patients with recurrent and metastatic cervical cancer // *ASCO.* 2002. Annual Meeting 21. Abstract 835.
29. *Nakano E., Katsumata N., Yunokawa M. et al.* How feasible the carboplatin and irinotecan combination therapy is for advanced or recurrent cervical cancer // *Medical Oncol. Department National cancer center.* 2007.
30. *Dueñas-Gonzalez A., Lopez-Graniel C., Gonzalez A. et al.* A phase II study of gemcitabine and cisplatin combination as induction chemotherapy for untreated locally advanced cervical carcinoma // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12. № 4. P. 541–547.
31. *Fracasso P.M., Blessing J.A., Wolf J. et al.* Phase II evaluation of oxaliplatin in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study // *Gynecol. Oncol.* 2003. Vol. 90. № 1. P. 177–180.
32. *Kuo D.Y., Blank S.V., Kobrinsky B. et al.* Oxaliplatin plus paclitaxel for recurrent and metastatic cervical cancer (CC): New York Cancer Consortium Trial P5840 // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2007. Vol. 25. № 18S. Abstract 5549.
33. **А.Е. КУЗЬМИНОВ, С.А. ПОЛОЗКОВА, Н.Ф. ОРЕЛ, В.А. ГОРБУНОВА**
Нейроэндокринные опухоли
1. *Oberndorfer S.* Über die „kleinen Dunndarm Carcinome“ // *Verh. Dtsch Ges. Pathol.* 1907. Vol. 11. P. 113–116.
2. *Gosset A., Masson P.* Tumeurs endocinne de l'appendice // *Presse Med.* 1914. Vol. 22. P. 237–240.
3. *Erspamer V., Asero B.* Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine // *Nature.* 1952. Vol. 169. № 4306. P. 800–801.
4. *Pearse A.G.* The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept // *J. Histochem. Cytochem.* 1969. Vol. 17. № 5. P. 303–313.
5. *Langley K.* The neuroendocrine concept today // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1994. Vol. 733. № 1–17.
6. *Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al.* One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 18. P. 3063–3072.
7. *Oberg K., Astrup L., Eriksson B. et al.* Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I – general overview // *Acta Oncol.* 2004. Vol. 43. № 7. P. 617–625.
8. *Oberg K., Funa K., Alm G.* Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1983. Vol. 309. № 3. P. 129–133.
9. *Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C. et al.* Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 28. P. 4656–4663.
10. *Moertel C.G., Hanley J.A.* Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome // *Cancer Clin. Trials.* 1979. Vol. 2. № 4. P. 327–334.
11. *Engstrom P.F., Lavin P.T., Moertel C.G. et al.* Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor // *J. Clin. Oncol.* 1984. Vol. 2. № 11. P. 1255–1259.
12. *Bukowski R.M., Johnson K.G., Peterson R.F. et al.* A phase II trial of combination chemotherapy in patients with metastatic carcinoid tumors. A Southwest Oncology Group Study // *Cancer.* 1987. Vol. 60. № 12. P. 2891–2895.
13. *Sun W., Lipsitz S., Catalano P. et al.* Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281 // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 22. P. 4897–4904.
14. *Isacoff W.H., Moss R.A., Pecora A.L. et al.* Temozolomide/capecitabine therapy for metastatic neuroendocrine tumors of the pancreas. A retrospective review // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-meeting edition).* 2006. Vol. 24. № 18S. Suppl. Abstract 14023.
15. *Bajetta E., Catena L., Procopio G. et al.* Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007. Vol. 59. № 5. P. 637–642.
16. *Moertel C.G., Kvols L.K., O'Connell M.J. et al.* Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms // *Cancer.* 1991. Vol. 68. № 2. P. 227–232.
17. *Yao J.C., Lombard-Bohas C., Baudin E. et al.* Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 1. P. 69–76.
18. *Pavel M., Hainsworth J.D., Baudin E. et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR vs placebo + octreotide lar in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2) // 35th ESMO Congress. Book of abstracts. 2010. Abstract LBA8.
19. *Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3) // 35th ESMO Congress. Book of abstracts. 2010. Abstract LBA9.
20. *Raymond E., Niccoli-Sire P., Bang Y. et al.* Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET) // *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium.* Book of abstracts. 2010. Abstract 127.
21. *Wells S.A., Robinson B.G., Gagel R.F. et al.* Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (ZETA) // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-meeting edition).* 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract 5503.

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 фармакология. 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	

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

АФИНИТОР® – доказанная эффективность и безопасность¹⁻³

Терапия АФИНИТОРОМ пациентов с мПКР разных
возрастных групп и всех групп прогноза
по классификации MSKCC^{†1-3}:

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

Регистрационный номер: ЛСР-002260/10 от 18.03.10.

АФИНИТОР® / AFINITOR®. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

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

Литература: 1. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; for the RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449-456. 2. Escudier B, Ravaud A, Oudard S, et al; for the RECORD-1 Study Group. Phase-3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs placebo in metastatic renal cell carcinoma. 33rd ESMO Congress. September 12-16, 2008. Stockholm, Sweden. [Slide presentation] Abstract 720. 3. Kay A, Motzer R, Figlin R, et al. Updated data from a Phase 3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs PBO in metastatic renal cell carcinoma. 2009 Genitourinary Cancers Symposium. February 26-28, 2009. Orlando, FL. Absr № 278.

* VEGF = сосудисто-эндотелиальный фактор роста.

† MSKCC = шкала оценки факторов прогноза, разработанная Мемориальным онкологическим центром Слоуна-Кеттеринга.

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

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


АФИНИТОР®
(эверолимус) Таблетки

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 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 встроеным фильтром. ЭРБИТУКС вводится первым; введение химиопрепаратов производится не ранее чем через 1 час после завершения инфузии ЭРБИТУКСа. мКРР: терапия ЭРБИТУКСом следует 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. 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 недостаточное хорошее общее состояние и сердечно-легочные заболевания в анамнезе. Кожные реакции: при развитии у пациента тяжелых кожных реакций (≥3 степени) лечения 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, обратной 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, головокружение или диспноэ), мукозит легкой или средней степени, который может приводить к развитию носовых кровотечений, повышение активности печеночных ферментов. Часто (≥1/100, <1/10): головная боль, конъюнктивит, диарея, тошнота, рвота, утомляемость, дегидратация, гипокальциемия, анорексия, снижение массы тела, тяжелые инфузионные реакции, в редких случаях с летальным исходом, некоторые 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, тромбоз 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 КГА, 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 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