



Новые подходы к диагностике и терапии гепатоцеллюлярного рака

В нашей стране торговая марка «Байер» известна очень давно и пользуется заслуженной популярностью как среди врачей, так и среди пациентов. И на выставке, проходившей во время XIV Российского онкологического конгресса, экспозиция концерна «Байер» привлекла внимание многих посетителей. Активное участие приняли клиницисты и в сателлитном симпозиуме «От разработок к практическому применению: развитие подходов к терапии злокачественных новообразований. Гепатоцеллюлярная карцинома».

Еще в 2008 г. в мировой структуре онкологических заболеваний первичный рак печени (ПРП) занимал 6-е место. Буквально за два года это заболевание переместилось на 5-е место. Ежегодно диагноз рак печени ставят 70 тыс. новых пациентов,

причем 90% из них заболевают гепатоцеллюлярным раком (ГЦР). Прогноз выживаемости этих больных крайне неутешительный и зависит от стадии заболевания.

По разным данным, у 10–15% неслеченных больных выживаемость

составляет 1 год; у 65% – 3 года, а максимальная выживаемость (5 лет) наблюдается только у 20% больных. Отсюда и третье место в структуре смертности от онкологических заболеваний: из 100 заболевших ГЦР 95 человек умирают.



Гепатоцеллюлярная карцинома



Неуловимая стадия «0»

По показателям смертности от Первичного рака печени Россия занимает 9-е место в Европе и 31-е в мире. И все-таки, уверены специалисты, ситуация не безнадежна. На ранних стадиях заболевания излечение возможно, поэтому проблема скрининга ГЦР, о которой в своем выступлении «Принципы ранней диагностики и скрининг гепатоцеллюлярного рака» рассказал проф. Юрий Иванович ПАТЮТКО (зав. хирургическим отделением опухолей печени и поджелудочной железы ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва), приобретает первостепенное значение.

Когда специалисты говорят о раке печени, главной проблемой называют его позднее выявление. Беда в том, что печень – самый «молчаливый» и самый «терпеливый» орган человеческого организма. На ранних стадиях даже такое заболевание, как рак, протекает практи-

чески бессимптомно, и только при появлении ярко выраженных клинических признаков болезни больной обращается к врачу. А между тем современная медицина обладает хорошими возможностями ранней диагностики раковых заболеваний: «Хотя каждый онколог знает, как важно выявлять рак на ранней стадии, лично я, к великому сожалению, за 20 лет существования нашего отделения пациента со стадией “0” – с опухолью меньше 2 см – не видел ни разу! Мы радуемся и тому, что у нашего пациента всего три узла размером около 3 см или один узел не больше 5 см, поскольку даже на этой стадии заболевания мы можем продлить его жизнь до 5 лет (в 70% случаев), а то и до 10 лет (в 40% случаев)! К сожалению, гораздо чаще мы оперируем пациентов с множественными, огромными узлами или поражением вен. А это – свидетельство очень



плохой диагностики», – с горечью рассказывает известный гепатоонколог.

И вот что удивительно: гепатологам давно известны факторы, способствующие развитию первичного рака печени. Так, свыше 90% случаев заболеваний ГЦР в Европе и в США ассоциировано с гепатитом (более чем в 12 раз повышен риск развития ГЦР), особенно с гепатитом С (НСV), частота которого растет (антитела к НCV обнаруживаются у 20–75% больных ГЦР). На связь цирроза печени и ГЦР врачи обратили внимание еще в 30-х гг. прошлого века. Сейчас большин-

ство исследователей признают значимость макронодулярного цирротического фона в патогенезе этой формы рака. Получил распространение опухолевоцирротический индекс в серии морфологических исследований (MacSween отмечает, что у мужчин с ГЦР этот индекс равнялся 77%¹). Еще одна причинная связь – алкоголизм и ГЦР – прослеживается в 15% случаев.

Если в течение 15 лет регулярно наблюдать больного, у которого в анамнезе есть заболевания, квалифицируемые как канцерогенные факторы, считает докладчик, можно вовремя диагностировать рак. Это несложно, учитывая, что любой больной с гепатитом В и С подлежит диспансеризации и скрининговой программе. К сожалению, реализации этого подхода мешает банальная недостаточность знаний врачей, недопонимание ими механизмов развития онкологического заболевания. В этой связи профессор более детально остановился на многошаговой прогрессии гепатоцеллюлярного рака (по М. Кудо, Япония): «Сначала появляется гиперпластический узел, затем – низкая и высокая степени дисплазии (предопухоловое поражение). Новая стадия – ранний ГЦР – характеризуется очагами высокодифференцированного рака. Такие узлы довольно сложны для диагностики: можно “попасть” в

узел, но не “попасть” в точку, где возник на фоне дисплазии очаг высокодифференцированного рака. Далее происходит прогрессирование, при котором высокодифференцированный рак занимает весь узел. На его фоне возникает умеренно дифференцированный узел, а после – недифференцированная опухоль. Задача врачей – выявить опухоль на стадии, когда она небольшого размера, а узел занимает очень мало места и является высокодифференцированным».

Ю.И. Патютко подробно рассказал о диагностических критериях выявления гепатоцеллюлярного рака, предложенных Американской ассоциацией по изучению болезней печени. Опухоли подразделяются на 3 группы с разным алгоритмом обследования: очаги меньше 1 см в диаметре, очаги от 1 до 2 см в диаметре и очаги больше 2 см в диаметре. Пациентам первой группы (очаг до 1 см, в 90% случаев доброкачественный) рекомендуется делать повторное УЗИ с интервалом 3–4 мес. Если в течение 2 лет наблюдения происходит стабилизация и узлы уменьшаются, то больные практически освобождаются от наблюдения или продолжают наблюдаться по другим критериям. В большинстве случаев прогноз развития злокачественной опухоли в этой группе больных благоприятен. Если со временем опухоль все

же увеличивается, обследование производится согласно выявленному очагу.

В поле зрения врачей, работающих по этой программе, чаще попадают больные 2-й группы. Для диагностики опухолей среднего размера используются два инструментальных метода – КТ и МРТ с контрастированием. Если эти методы показывают типичные сосудистые проявления, гепатоцеллюлярный рак очевиден. К слову, пункция показана лишь при нетипичных сосудистых проявлениях. В случае отрицательной биопсии при динамическом наблюдении проводится повторная. Только трехкратная отрицательная биопсия говорит о действительном отсутствии ГЦР.

Для 3-й группы больных – с очагом более 2 см – достаточно проведения одного метода обследования – МРТ/КТ или УЗИ (все с контрастированием). ГЦР диагностируется при наличии типичной сосудистой картины и АФП более 200 нг/мл.

По мнению профессора, эту простую и доступную методику вполне можно применять и в России, тем более что опыт уже имеется. «При поддержке компании “Байер” на базе нашего онкологического центра был организован центр ранней диагностики опухолей печени. Мы проводим бесплатные консультации, так что, коллеги, если вашим пациентам нужна консультация, направляйте их к нам!» – последние слова докладчика аудитория встретила с особым оживлением.

¹ Гарин А.М., Базин И.С. Первичный рак печени // Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М., 2006. С. 197–220.

Примовист®: средство для диагностики ГЦР

Поднятую Ю.И. Патютко тему диагностики первичного рака печени продолжил проф. Григорий Григорьевич КАРМАЗАНОВСКИЙ (д.м.н., руководитель отделения лучевой диагностики Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Москва) в докладе «МРТ печени с гепатоспецифическим парамагнетиком в дифференциальной

диагностике очаговой патологии печени».

В начале своего выступления докладчик акцентировал внимание слушателей на предпочтительности использования магниторезонансной томографии (МРТ) по сравнению с ультразвуковым исследованием (УЗИ) при диагностике опухолей печени. «По





Гепатоцеллюлярная карцинома

информативности МРТ ничуть не уступает УЗИ, – подчеркнул Григорий Григорьевич. – К тому же в России не используются ультразвуковые контрастные дозы, поскольку цена одной дозы УЗИ-контрастного средства равна цене одной дозы Примовиста® – контрастного диагностического препарата для МРТ. При этом в случае УЗИ-диагностики потребуется индивидуальная доза для каждого очагового образования, а при МРТ – всего одна».

Далее профессор Г.Г. Кармазановский рассказал о типах магниторезонансных контрастных веществ, подробно остановившись на гепатоспецифичных средствах, к которым относится и Примовист®. Докладчик напомнил слушателям, что Примовист® является гадолиний-содержащим контрастным средством, специально предназначенным для выявления и характеристики таких поражений печени, как гепатоцеллюлярная карцинома, метастазы и другие злокачественные и доброкачественные новообразования. Благодаря особенностям своей структуры Примовист® проникает в печень, селективно захватывается поверхностными рецепторами интактных гепатоцитов и накапливается в здоровой ткани органа. А в очаги, где функции гепатоцитов утрачены или минимальны (кисты, метастазы, большинство гепатоцеллюлярных карцином), препарат не проникает. Как след-

ствие, контраст не наблюдается, поэтому такие очаги легче обнаруживаются и локализуются.

При помощи препарата можно проводить кратковременные обследования, сочетающие динамическую МРТ и специализированную МРТ печени. Это позволяет получать диагностическую информацию, необходимую для оценки васкуляризации опухолей. Докладчик подчеркнул следующие преимущества препарата Примовист®: «Во-первых, этот препарат доступен. Во-вторых, при его использовании мы получаем возможность оценивать структуру очаговых образований и выделительную функцию печени, а также контрастное изображение желчных путей. В-третьих, по сравнению с другими контрастными средствами для МРТ концентрация Примовиста® в 4 раза меньше, что значительно снижает токсическое воздействие на печеночную клетку, а значит, исключает канцерогенный эффект». Г.Г. Кармазановский особо выделил последнее обстоятельство, рассказав о предыстории появления Примовиста® на отечественном рынке: «В 2005 г. буквально сразу после своего выпуска Примовист® был утвержден на конгрессе Европейского общества гастроабдоминальной радиологии. В США его путь был длиннее, так как у американских специалистов вызвала опасение возможность возникновения у пациентов нефрогенного системного фиброза (НСФ) в связи с пе-

редозировкой МРТ-контрастных веществ. Однако проведенные исследования показали: Примовист® не входит в группу риска благодаря значительно более низкой дозировке препарата. К тому же половину введенного препарата выводят желчные протоки, что, с одной стороны, существенно сокращает нагрузку на почки, а с другой – дает врачу дополнительную информацию о гепатобилиарной системе».

Кстати, Примовист® – единственный препарат данной группы, официально разрешенный на территории РФ. Докладчик рассказал об опыте применения препарата в Институте хирургии им. А.В. Вишневского. «При правильном использовании препарат позволяет провести дифференциальную диагностику, не прибегая к дополнительным вмешательствам, – констатировал Г.Г. Кармазановский. – Вы можете увидеть структуру и локализацию опухоли, оценить ее место и стадию. МРТ с Примовистом® обладает большей чувствительностью при выявлении очаговых образований, чем другие методы, применяемые для скрининга. На мой взгляд, препарат можно использовать не только для диагностики, но и для оценки лечения. Чем больше преобладают негепатоцит-содержащие структуры, тем больше будут изменяться морфологические характеристики самой опухоли, поэтому Примовист® может быть абсолютно объективным критерием успешности лечения».

Онкология

Сорафениб®: препарат для лечения ГЦР

О лекарственном средстве, выпускаемом концерном «Байер» для лечения ГЦР, рассказал Игорь Сергеевич БАЗИН (д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва) в докладе «Современные подходы к лекарственной терапии гепатоцеллюлярного рака».

На основе классификации BCLC европейские гепатологи разработали стратегию лечения ГЦР. Общепринятая методика подразумевает проведение радикальной операции (резекция печени, трансплантация донорской печени), радиочастотной термоабляции или введение этанола или уксусной кислоты в опухоль. Однако эти меры эффективны лишь



на ранних стадиях развития заболевания, что подтверждается статистикой: потенциально излечиваемы лишь 30% больных, из них 70% достигают срока пятилетней выживаемости. «Особенность и одновременно сложность лечения раннего гепатоцеллюлярного рака заключается в том, что по большей части мы сталкиваемся с комплексным заболеванием: рак + цирроз, рак + выраженная дисфункция печени, – комментирует И.С. Базин. – Даже тем немногим пациентам, относительно благополучно пережившим радикальное вмешательство, в 80% случаев грозят либо рецидивы, либо метастазы».

В европейской стратегии лечения весьма незначительное место отведено лекарственной терапии. Дело в том, что первичный рак печени к ней малочувствителен, поскольку в гепатоцитах наблюдается гиперэкспрессия гена множественной лекарственной устойчивости. По этой причине в режиме системной монотерапии ГЦР непосредственный эффект не превышает 20% с медианой выживаемости в 3–4 месяца. Чуть выше результаты (но не выживаемость) дает комбинированная системная химиотерапия, позволяющая увеличить частоту объективных эффектов. Считается, что на терапию противоопухолевыми препаратами лучше реагируют больные, не имеющие циррозов, с низким серологическим уровнем билирубина, удовлетворительными тестами функции печени. Эффект у этих больных может достигать до 50%.

«Что касается неоадьювантной терапии, – анализирует И.С. Базин, – ни одно из 46 исследований, выполненных за последние 10 лет, не продемонстрировало увеличение выживаемости рецидивного периода по сравнению с контролем. Широкого распространения не нашла и системная адьювантная терапия, так как не обнаружено существенного влияния последней на конечную точку выживаемости. Лишь внутриартериальная адьювантная терапия после операции достоверно улучшает двух-, трехлетнюю выживаемость на 22–27%, а также

снижает риск развития рецидива до 28%. Немного снижает частоту развития рецидивов у вирусоносителей гепатита С адьювантная иммунотерапия. Думаю, это происходит в основном за счет позитивного влияния на лечение гепатита. После трансплантации печени адьювантная терапия широко не используется. Это регламентируется приемом больными иммунодепрессантами: не выдерживаются ни сроки, ни интервалы, ни дозы химиотерапии».

Несмотря на то что в этой области онкологии практическое значение имеют всего несколько препаратов, фармакологи продолжают искать эффективные целевые агенты. Одним из удачных примеров этой деятельности докладчик назвал разработку сорафениба® (Нексава-ра) – единственного таргетного препарата, вошедшего в современные стандарты лечения. «Сорафениб® – новый мультикиназный ингибитор, уменьшающий пролиферацию и участвующий в ангиогенезе и апоптозе», – уточнил И.С. Базин. Далее докладчик подробно остановился на клинических исследованиях препарата. В 2006 г. опубликованы результаты II фазы исследования сорафениба® при лечении диссеминированного гепатоцеллюлярного рака. Препарат давался в дозе 400 мг 2 раза в день. Время до прогрессирования составило 5,5 мес., медиана выживаемости – 9,2 мес.

Опубликованные через год данные рандомизированного исследования SHARP подтвердили полученные ранее результаты. По сравнению с плацебо использование сорафениба® позволило увеличить выживаемость на 3 мес., а медиану времени до прогрессирования – на 73%. Ученые установили: препарат эффективен в лечении больных с ГЦК стадии В (промежуточная) и стадии С (метастатическая) по BCLC. И еще один важный факт: препарат хорошо переносился и улучшил качество жизни во всех подгруппах BCLC.

В 2008 г. опубликованы предварительные данные исследования эффективности комбинации сорафениба® с доксорубицином. Это сочетание позволило практиче-

ски вдвое пролонгировать время до прогрессирования заболевания: для комбинации – 8,6 мес., при монотерапии доксорубицином – 4,8 мес.

Хорошие результаты показали исследования комбинаций сорафениб® + октреотид (общий ответ составил 77% (33/43), медиана ВДП равнялась 7,0 мес., медиана ОВ пока не была достигнута, средняя ОВ = 9,9 мес.), сорафениб® + эверолимус (на экспериментальной животной модели ГЦК). В настоящее время проводятся исследования III фазы (SPACE, STORM), в которых оценивается возможность применения сорафениба® в адьювантном лечении после трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ), резекции печени и др. Хотя еще рано говорить о результатах, уже сейчас очевидно, что сорафениб® имеет предпосылки для использования на адьювантных режимах при выполнении радикального лечения пациентов с ранними стадиями ГЦР.

Сорафениб® уже широко вошел в практику гепатоонкологов нескольких десятков стран. Так, более чем в 40 странах препарат зарегистрирован для лечения метастатической ГЦК и более чем в 70 странах – для лечения ПМК. Причем сорафениб® – первый и пока единственный системный препарат, одобренный как для лечения рака печени, так и в качестве стандарта терапии для больных с метастатическими стадиями заболевания.

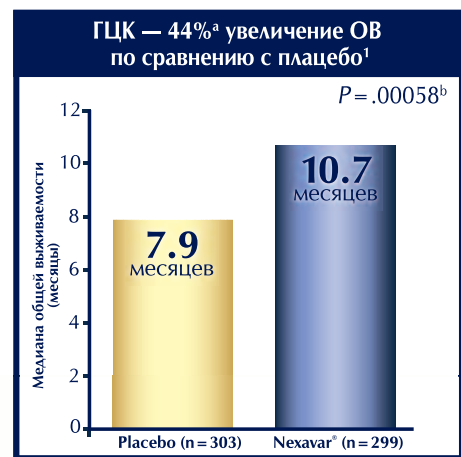
«В заключение я хотел бы сказать: традиционно ГЦР – это ограниченное число вариантов лечения и низкая выживаемость, – резюмировал И.С. Базин. – Однако время требует от нас поиска новых стратегий, современных подходов к лечению. Наш симпозиум подтверждает эту важную тенденцию. Сегодня концерн «Байер» представил нам свои инновационные достижения – перспективный таргетный препарат для лечения ГЦР и уникальное специализированное средство диагностической визуализации печени. Только от нас будет зависеть, насколько эффективно мы используем новые препараты для лечения своих больных».

ОНКОЛОГИЯ

Доказанная эффективность в терапии двух трудно поддающихся лечению опухолей: ГЦК и мГПКР*

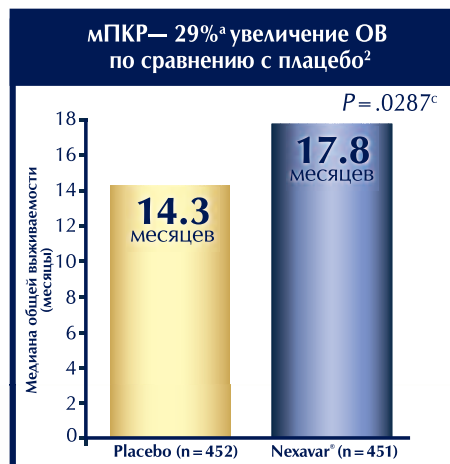


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



^a Формула: $(1.0/ОР-1) \times 100\%$

^b Статистически значимо, т.к. значение P ниже предопределенной границы О'Брайн-Флеминга .0077



^c Статистически значимо, т.к. значение α ниже предопределенной границы О'Брайн-Флеминга .037 До запланированного плацебо-цензурированного анализа.

**Продлевая
жизнь**

➤ Хорошая общая переносимость

У пациентов, получающих Нексавар®, в большинстве случаев побочными эффектами были диарея, сыпь, алопеция и ЛПКР



*Нексавар® показан для лечения:

- Пациентов, страдающих печеночно-клеточным раком или гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК)
- Пациентов, страдающих метастатическим почечно-клеточным раком (мГПКР)

Нексавар (Nexavar)
Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib)

Лекарственная форма:
таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания)

Показания:
метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак.

Противопоказания:
повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью:
при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом.

Способ применения и дозы:
рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия.

Побочное действие:
очень часто (> 1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях).

Регистрационный номер:
№ АСР-000093. Актуальная версия инструкции от 14.08.2009.
Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

Ссылки: 1. Llovet J, et al. for the SHARP Investigators Study Group. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr LBA1) www.asco.org. Accessed April 15, 2008. 2. Bukowski RM, et al. Presentation at ASCO Ann Meet 2007, Chicago, IL. (Abstr 5023) www.asco.org. Accessed April 15, 2008.

ЗАО «БАЙЕР»
Москва,
ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2
Тел. (495) 231 12 00
www.bayerscheringpharma.ru

Нексавар®
(сорафениб) таблетки

СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ