

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

46
2013*онкология, гематология
и радиология №4*

Актуальное интервью

Академик М.Р. ЛИЧИНИЦЕР о доступности
медицинской помощи больным РМЖ

Клиническая практика

Исследование эффективности
и токсичности режима FOLFIRINOX
в качестве первой линии химиотерапии
при диссеминированном раке желудка

Опыт применения ингибиторов
тирозинкиназы у больных хроническим
миелолейкозом в Самарской области

Медицинский форум

Гепатоцеллюлярный рак – современная
конфигурация лечебной пирамиды

Как повысить общую выживаемость
у пациентов с метастатическим
колоректальным раком

Новые подходы к диагностике и лечению
кастрационно-резистентного рака
предстательной железы

Иммунотерапия онкологических заболеваний

№1*

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы¹

Будь уверен!

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

- 60%*** снижение уровня ПСА²
- 88%*** отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.²
- 80%*** уменьшение или отсутствие болевого синдрома²
- 85%*** объективный положительный ответ на лечение¹



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

* – % количества пациентов.

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

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

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

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



Эффективная
фармакотерапия. 46/2013.
Онкология, гематология
и радиология. № 4

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

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

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

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

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

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Онкология, гематология и радиология»:

А.М. ГАРИН (раздел «Онкология»),

И.Л. ДАВЫДКИН (раздел «Гематология»),

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА,

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

А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ,

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Онкология, гематология и радиология»

М. ЕРЕМИНА (medin@webmed.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Журналисты С. ЕВСТАФЬЕВА, А. ЛОЗОВСКАЯ

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Вива-Стар»

Тираж: 10 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eftrj.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Содержание

Люди. События. Даты

Актуальное интервью

Академик М.Р. ЛИЧНИЦЕР: «Только доступная ранняя диагностика и бесплатное современное лечение помогут значительно улучшить результаты лечения при раке молочной железы» 4

Клинические исследования

Е.В. ТРУСИЛОВА, Н.С. БЕСОВА, В.А. ГОРБУНОВА, Ю.В. БОНДАРЕНКО
Эффективность и токсичность химиотерапии по схеме FOLFIRINOX
у больных диссеминированным раком желудка. Предварительные результаты 6

Клиническая практика

И.Л. ДАВЫДКИН, И.И. СИРОТКО, Г.А. ЕГОРОВА, С.П. КРИВОВА,
Т.Ю. СТЕПАНОВА, Р.К. ХАЙРЕТДИНОВ, Л.А. НЕТРОГОЛОВА,
В.А. РОССИЕВ, Е.Ю. ФЕДОРОВА, А.М. ОСАДЧУК, Н.К. ХОМЧУК,
Н.В. ЛИСЕЕВА, Н.С. КОЗЛОВА
Опыт применения ингибиторов тирозинкиназы у больных
хроническим миелолейкозом в Самарской области 14

С.А. ШУТОВ, К.И. ДАНИШАН, Г.М. ГАЛСТЯН, Д.П. МАКСИМОВ
Редкое геморрагическое осложнение пункционной биопсии
почечного трансплантата 20

Лекции для врачей

Ю.В. КОСТАЛАНОВА, И.А. КОРОЛЕВА, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.М. ОСАДЧУК, Т.А. ГРИЦЕНКО
MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы 26

Медицинский форум

VIII Съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11-13 сентября 2013 г.)

Сателлитный симпозиум компании «Байер»
Гепатоцеллюлярный рак: современная конфигурация лечебной пирамиды 30

Научный медицинский ланч-симпозиум компании «Мерк Сероно»
Как повысить общую выживаемость у пациентов с метастатическим
колоректальным раком 40

Симпозиум компании «Фарм-Синтез»
Новые подходы к диагностике и лечению кастрационно-резистентного рака
предстательной железы 48

Симпозиум группы компаний «ГЕНЕРИУМ»
Современная иммунотерапия онкологических заболеваний 60

Опечатка

В статье А.М. Гарина и И.С. Базина «Краткая история лекарственной терапии опухолей. Пока это третий метод лечения рака», опубликованной в журнале «Эффективная фармакотерапия. 2013. № 24. Онкология, гематология и радиология. Вып. 3», на с. 9 была допущена опечатка. Текст следует читать следующим образом: «В 1940-х гг. крупный американский онколог-гематолог S. Farber заметил, что препараты фолиевой кислоты, применяемые у детей с острым лимфобластным лейкозом для стимуляции синтеза гемоглобина, одновременно *стимулировали* лейкозный процесс. Так возникла идея синтезировать *антагонисты* фолиевой кислоты с небольшими химическими изменениями, которые могли бы имитировать метаболит по строению, но не по функции».

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

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

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

I.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

B.Ya. ALEXEYEV,

Ye.V. ARTAMONOVA,

N.S. BESOVA,

M.B. BYCHKOV,

S.L. GUTOROV,

A.A. MESHCHERYAKOV,

I.G. RUSAKOV,

V.F. SEMIGLAZOV,

A.G. TURKINA

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. Sinichkin

Advertising manager

M. Yeryomina,

medin@webmed.ru

Managing editor

O. Parpara,

o.parpara@webmed.ru

Content

People. The events. Date

Spotlight interview

- M.R. LICHINITSER, RAMSci Mem.: 'Only availability of early diagnosis and free up-to-date treatment may improve significantly the prevalence of breast cancer' 4

Clinical studies

- Ye.V. TRUSILOVA, N.S. BESOVA, V.A. GORBUNOVA, Yu.V. BONDARENKO
Efficacy and toxicity of FOLFIRINOX regimen in patients with disseminated gastric cancer. Preliminary data 6

Clinical practice

- I.L. DAVYDKIN, I.I. SIROTKO, G.A. YEGOROVA, S.P. KRIVOVA, T.Yu. STEPANOVA, R.K. KHAYRETDINOV, L.A. NETROGOLOVA, V.A. ROSSIYEV, Ye.Yu. FYODOROVA, A.M. OSADCHUK, N.K. KHOMCHUK, N.V. LISEYEVA, N.S. KOZLOVA
Experience with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia in Samara region 14
- S.A. SHUTOV, K.I. DANISHYAN, G.M. GALSTYAN, D.P. MAKSIMOV
Rare bleeding complication after needle biopsy of kidney allograft 20

Clinical lecture

- Yu.V. KOSTALANOVA, I.A. KOROLYOVA, I.L. DAVYDKIN, A.M. OSADCHUK, T.A. GRITSENKO
Gastric MALT lymphoma: a current update on the problem 26

Medical forum

- VIII Russian Oncology Congress (Saint Petersburg, September 11-13, 2013)*
- Symposium sponsored by 'Bayer'
Hepatocellular carcinoma: current configuration of treatment pyramid 30
- Scientific medical lunch-symposium sponsored by 'Merck Serono'
Improving overall survival in patients with metastatic colorectal cancer 40
- Symposium sponsored by 'Pharmsynthez'
New approaches to diagnosis and management of castration resistant prostate cancer 48
- Symposium sponsored by 'GENERIUM Group'
Modern immune therapy of oncological diseases 60

ТЕРАПИЯ ВЫСОКИХ ДОСТИЖЕНИЙ



Показания. *Неходжкинская лимфома* Рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная. Фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов. Фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию. CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме СНОР. *Хронический лимфолейкоз* в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию. Рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией. *Ревматоидный артрит* (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО-α). Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или к белкам мыши, острые инфекционные заболевания, выраженный первичный или вторичный иммунодефицит. **Правила приготовления и хранения раствора.** Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1-4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0.9% раствором натрия хлорида для инфузий или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апиrogenными). Приготовленный инфузионный раствор Mabтеры физически и химически стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С. Mabтеру вводят внутривенно, инфузионно (медленно), через отдельный катетер. Нельзя вводить в/в болюсно или в виде в/в инъекций. **Дополнительная информация в инструкции по применению.**

реклама

МабТера
Ритуксимаб
В ЦЕНТРЕ УСПЕХА

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





Академик М.Р. ЛИЧИНИЦЕР: «Только доступная ранняя диагностика и бесплатное современное лечение помогут значительно улучшить результаты лечения при раке молочной железы»

С 11 по 13 сентября 2013 г. в Санкт-Петербурге прошел VIII Всероссийский съезд онкологов «Онкология XXI века – от научных исследований в клиническую практику». На форуме обсуждались вопросы организации онкологической службы, скрининга и профилактики опухолевых заболеваний, а также такие актуальные темы, как использование новых технологий в хирургическом и лучевом лечении злокачественных образований, современные методики проведения химиотерапии и комбинированного лечения рака, анестезиология и интенсивная терапия, паллиативное лечение, реабилитация и восстановительное лечение онкобольных, подготовка медицинских кадров. Одна из секций съезда была посвящена раку молочной железы (РМЖ). О доступности медицинской помощи больным РМЖ, о современных возможностях онкологии в диагностике и лечении РМЖ – в беседе с заместителем директора по научной работе РОНЦ им. Н.Н. Блохина, академиком РАН Михаилом Романовичем ЛИЧИНИЦЕРОМ.



– В чем, на Ваш взгляд, главная проблема, связанная с РМЖ в России?

– В доступности лечения. В нашей стране много делается для борьбы с раком, в том числе и раком молочной железы. Однако обеспечить всех заболевших – людей, которые попали в очень трудную жизненную ситуацию, – самым лучшим лечением, дающим шанс на полное выздоровление, во многих случаях является проблемой. В России есть передовые онкологические центры, соответствующие самым высоким международным стандартам, но лечение в таких учреждениях до-

ступно немногим, это не массовая медицина.

Недавно главным онкологом страны стал выдающийся хирург-онколог, академик РАН Михаил Иванович Давыдов. Надеюсь, что под его руководством нам удастся уйти от привычных бюрократических действий и на основании отечественного и международного опыта решить необходимые задачи организационного и образовательного характера, в том числе по внедрению стандартов ранней диагностики и лечения рака в разных регионах нашей страны. Я, например, предложил

использовать модельный подход к решению проблемы.

– Что это означает?

– Россия – очень большая страна, поэтому изначально следует попробовать создать передовую онкологию в 3–4 регионах и на основании полученного опыта распространить модель по всей стране.

Надо сделать отечественную медицину этичной. Наши больные достойны того, чтобы в трудный момент получить современное лечение бесплатно, я подчеркиваю – бесплатно, потому что уровень жизни в России невысокий. Конс-



Актуальное интервью

титутция предусматривает бесплатную помощь всем больным, однако ни одно правительство в мире не сможет обеспечить бесплатное лечение при онкологических заболеваниях. В этом может помочь настоящая страховая медицина, поддерживаемая и контролируемая государством. При этом нужно использовать международный опыт, который существует в европейских странах и США. Да, у них тоже есть свои проблемы, но в основном эти проблемы решаются, и большинство пациентов получают самое передовое лечение. Таким образом внедряются в жизнь огромные достижения современной онкологии.

– Рак молочной железы занимает лидирующее место не только в структуре онкологической заболеваемости российских женщин, но и среди причин смертности. Чем это обусловлено?

– Проблемой доступности ранней диагностики. Если в США и в Европе только 10% РМЖ выявляется на поздней стадии, а в значительном большинстве случаев – на ранней, в том числе и нулевой, стадиях, то нам пока похвастаться нечем: даже в Москве и других крупных городах мы имеем 30–50% запущенного РМЖ. Именно поэтому в США излечиваются до 90% пациентов, а у нас – чуть более 50%. Еще одна проблема – устаревшие методы диагностики. У нас до сих пор для ранней диагностики РМЖ применяются пальпация и ультразвуковое исследование. Ультразвуковое исследование, по существующим международным стандартам, имеет лишь дополнительное значение. Нужно внедрять международные стандарты, согласно которым для диагностики РМЖ у молодых женщин используется магнитно-резонансная томография, а у женщин старше 40 лет – маммография. Сегодня это наиболее информативные методы, позволяющие диагностировать опухоли на самых ранних стадиях развития. Нужно только увеличи-

вать число врачей, умеющих грамотно читать маммограммы или данные магнитно-резонансной томографии, но это уже проблема образования, которая также обсуждалась на съезде.

– Генетический фактор считается одним из высокозначимых факторов риска развития РМЖ. Существует ли стандарт диагностики заболевания у женщин с генетическим диагнозом наследственного рака?

– Рак молочной железы – это не одна, а несколько болезней. Молекулярные нарушения, приводящие к опухоли, весьма разнообразны. Значит, нужно сделать доступными генетические исследования. В нашем Центре, например, исследование на носительство генов семейства BRCA проводится бесплатно. Разработана программа, по которой женщинам с наследственным фактором рекомендовано рожать в молодом возрасте, после чего обсуждается вопрос, сохранять ли молочные железы, потому что риск развития РМЖ в течение жизни у таких пациенток очень высок. Например, если одна из двух аллелей гена BRCA1 несет мутацию, то вероятность развития РМЖ возрастает до 85%. Благодаря этой программе женщины с наследственной предрасположенностью к РМЖ могут иметь детей и в определенной степени защититься от рака. В этой связи очень хороший пример подала американская актриса Анджелина Джоли – будучи носительницей мутированного гена BRCA1, она прибегла к мастэктомии. Подчеркну: если у больной уже присутствует наследственный РМЖ, то сохранение операции неэффективны – необходимо полностью удалять молочную железу и рекомендовать удалить вторую молочную железу с последующим проведением реконструктивно-пластической операции для восполнения утраченного органа, чтобы не страдало качество жизни.

– Каковы перспективные возможности онкологии в борьбе с РМЖ?

– Онкология является многопрофильной областью – это сочетание хирургических, лучевых и лекарственных методов лечения. Онкология – динамично развивающаяся область медицины, внедренные в последние годы передовые методы скрининга и лечения позволяют либо полностью излечить РМЖ, либо продлить больным РМЖ жизнь на долгие годы. Прогресс в лечении рака молочной железы связан с таргетной терапией. Молекулярные исследования позволили разработать передовые препараты, которые уменьшают устойчивость к химиотерапии, обладают самостоятельной активностью и могут в определенном проценте случаев вызвать полную регрессию опухоли. Например, молекулярно-направленная терапия герцептином позволяет губительно воздействовать на раковые клетки, обусловленные гиперэкспрессией гена HER2. Подход к лечению больных стал более индивидуальным, с учетом молекулярно-биологических особенностей опухоли, вида поломки генома, локализации опухоли и метастазов. За счет этого сократился объем хирургических вмешательств на ранних стадиях заболевания, что позволило увеличить число органосохраняющих операций с последующей химиотерапией, лучевым лечением. Сегодня эффективность лечения РМЖ значимо возросла, что напрямую коррелирует с ранней диагностикой. Недаром страны, в которых на государственном уровне проводятся национальные программы по раннему выявлению РМЖ, характеризуются устойчивым снижением смертности от этого заболевания. Уверен, что существенно снизить показатели заболеваемости и смертности удастся только с помощью доступной ранней диагностики и бесплатного современного лечения больных РМЖ. ☺

ОНКОЛОГИЯ



НИИ клинической
онкологии
ФГБУ «РОНЦ
им. Н.Н. Блохина»
РАМН,

¹ отделение
химиотерапии
² отделение
патологической
анатомии опухолей
человека

Эффективность и токсичность химиотерапии по схеме FOLFIRINOX у больных диссеминированным раком желудка. Предварительные результаты

Е.В. Труилова¹, Н.С. Бесова¹, В.А. Горбунова¹, Ю.В. Бондаренко²

Адрес для переписки: Наталья Сергеевна Бесова, besovans@mail.ru

Целью нашего исследования было изучение эффективности и токсичности комбинированного режима FOLFIRINOX в качестве первой линии химиотерапии при диссеминированном раке желудка. На момент анализа в исследование было включено 27 пациентов. Объективный эффект был зарегистрирован у 56,6%, в том числе у одного больного – полная регрессия опухоли; стабилизация болезни – у 34,8% и прогрессирование болезни – у 8,7%. Медиана выживаемости без прогрессирования достигла 8,7 мес., медиана общей выживаемости не достигнута. У 2 пациентов на фоне лечения отмечена полная резорбция отдаленных метастазов по брюшине, что позволило выполнить им радикальную операцию. У одного из них наблюдалась полная регрессия первичной опухоли.

Токсичность режима была умеренной. Нейтропения 3–4-й степени наблюдалась у 51,9% больных, случаев фебрильной нейтропении не отмечено. Негематологическая токсичность, как правило, не превышала 2-й степени. Побочные эффекты 3-й степени были редкими и отмечены только у 4 больных: гепатотоксичность – у 2 (7,4%), нейротоксичность – у 1 (3,7%), тошнота – у 1 (3,7%) пациента. По результатам нашего исследования комбинация FOLFIRINOX превосходит трехкомпонентные режимы, применяемые при диссеминированном раке желудка (DCF, ECF, EOX), по частоте объективного эффекта и медиане выживаемости без прогрессирования болезни, характеризуясь при этом умеренным профилем токсичности. Предварительные результаты исследования продемонстрировали целесообразность его продолжения. Набор пациентов продолжается.

Ключевые слова: диссеминированный рак желудка, химиотерапия, иринотекан, оксалиплатин

Введение

Рак желудка остается одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире, занимая по частоте встречаемости четвертое место после опухолей легкого, молочной железы и толстой кишки.

Скрытое бессимптомное течение рака желудка, низкий уровень онкологической настороженности среди населения и медицинского персонала приводят к выявлению уже неоперабельного процесса у 50% пациентов. Продолжительность жизни больных диссеминированным раком желудка, не получающих специфическое противоопухолевое лечение, колеблется в пределах от 3 до 5 месяцев [1, 2]. Основным методом лечения данной категории пациентов является химиотерапия, которая позволяет увеличить продолжительность жизни больных до 1 года при выживаемости без прогрессирования болезни до 6 мес. и более, а также устранить или облегчить симптомы, связанные с опухолью, улучшая тем самым качество жизни пациентов [3].

Метаанализ рандомизированных исследований II и III фазы продемонстрировал статистически значимое увеличение частоты достижения объективного эффекта и медианы общей выжива-



емости больных при назначении полихимиотерапии по сравнению с монохимиотерапией и оптимальной симптоматической терапией [4, 5]. Сравнительный анализ эффективности двух- и трехкомпонентных режимов химиотерапии показал статистически достоверное улучшение выживаемости больных при использовании трехкомпонентных режимов по сравнению с двухкомпонентными [6].

В настоящее время одной из наиболее эффективных схем химиотерапии при диссеминированном раке желудка является DCF (доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил (5-ФУ) в режиме суточных инфузий) [7]. Однако применение данной комбинации ограничено высокой токсичностью. В крупном исследовании V-325 лечение по схеме DCF осложнилось нейтропенией 3–4-й степени у 82% больных, в том числе у 29% сопровождалось фебрильной лихорадкой. Таким образом, разработка более эффективных, но менее токсичных режимов лечения больных диссеминированным раком желудка является, неоспоримо, задачей актуальной и своевременной.

Учитывая превосходящую эффективность трехкомпонентных режимов (при раке желудка), в отделении химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в 2011 г. инициировано исследование по изучению эффективности и токсичности трехкомпонентной комбинации FOLFIRINOX: иринотекан + оксалиплатин + лейковорин и 46-часовая инфузия 5-ФУ, которая уже продемонстрировала высокую эффективность при раке толстой кишки и поджелудочной железы [8, 9]. По предварительным результатам исследований II фазы, данная комбинация является высокоэффективной у больных диссеминированным раком желудка при хорошем профиле токсичности [10, 11]. В данной статье мы представляем промежуточные результаты исследования лечения 27 пациентов.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись:

- морфологически подтвержденный неоперабельный рак желудка или пищеводно-желудочного перехода (стадия IV);
- возраст старше 18 лет;
- оценка общего состояния больного ≤ 2 баллов по шкале Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG, 0–4 балла);
- адекватная функция костного мозга (гемоглобин ≥ 9 г/дл, нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /л), печени (уровень общего билирубина $\leq 1,5$ верхней границы нормы (ВГН), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) $\leq 2,5$ ВГН (при наличии метастазов в печени – ≤ 5 ВГН), щелочной фосфатазы ≤ 5 ВГН), почек (концентрация креатинина сыворотки < 115 мкмоль/л, клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин);
- предполагаемая продолжительность жизни более 3 месяцев;
- отсутствии химиотерапии с лечебной целью по поводу рака желудка.

Адьювантная химиотерапия, если таковая проводилась, должна быть завершена, по крайней мере, за 6 месяцев до начала паллиативной химиотерапии.

Критериями исключения были следующие:

- признаки декомпенсированного стеноза желудка, кишечной непроходимости, активного желудочно-кишечного кровотечения;
- выявленное метастатическое поражение центральной нервной системы;
- активный неконтролируемый инфекционный процесс;
- хроническая диарея;
- периферическая полинейропатия ≥ 2 степени по Оценочной шкале общих критериев токсичности Национального института исследования рака (National Cancer Institute –

Сравнительный анализ эффективности двух- и трехкомпонентных режимов химиотерапии показал статистически достоверное улучшение выживаемости больных диссеминированным раком желудка при использовании трехкомпонентных режимов по сравнению с двухкомпонентными.

Common Toxicity Criteria – NCI-CTC) v. 3.0.;

- сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сахарный диабет, сердечно-сосудистые, легочные заболевания, болезни печени и почек), психические расстройства, включая деменцию, шизофрению, алкоголизм.

До начала лечения с целью установления распространенности процесса проводилось обследование, включающее:

- ультразвуковое исследование (УЗИ) шейно-надключичных зон, брюшной полости, забрюшинного пространства, полости малого таза;
- эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС);
- рентгенографию желудка;
- рентгенографию органов грудной клетки;
- электрокардиографию;
- онкомаркеры (РЭА (раково-эмбриональный антиген), СА19-9, СА72-4);
- клинический и биохимический анализы крови;
- по показаниям – компьютерная томография (КТ) брюшной, грудной полостей, сцинтиграфия и рентгенография костей, лапароскопия.

Включенные в исследование пациенты получали химиотерапию в режиме FOLFIRINOX: иринотекан – в дозе 150–180 мг/м² в 1 день, оксалиплатин – в дозе 85 мг/м² в 1 день, лейковорин – 200 мг/м² в 1 день, 5-ФУ – 250–400 мг/м² струйно в 1 день с последующей



Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Показатель
Число больных	27
Возраст, лет	Медиана Среднее Диапазон
Пол	Мужчины Женщины
Стадия	IV Диссеминация после радикального лечения
Предшествующее лечение	Отсутствует Хирургическое (радикальное/паллиативное) Адьювантная химиотерапия
Общее состояние по шкале ECOG	0 1 2
Число пораженных органов	1 2 3 Более 3
Поражение по органам	Первичная опухоль Брюшина Асцит Лимфатические узлы периферические Лимфатические узлы парагастральные Лимфатические узлы забрюшинные Яичники Печень Легкие Плеврит
Локализации опухоли в желудке	КЭП Тело желудка Антральный отдел Тотальный Нет данных
Морфологический тип опухоли по P. Lauren, абс. (%)	Не оценен Кишечный тип Диффузный тип Смешанный тип Неклассифицируемый

КЭП – кардиоэзофагеальный переход.

48-часовой инфузией 5-ФУ в дозе 2000–2600 мг/м². Курсы повторяли каждые 2 недели. Лечение сопровождалось проведением стандартной антиэметической терапии (блокаторы 5-НТ3-рецепторов, дексаметазон ± блокатор рецепторов нейрокинина-1 (NK₁) апрепитант), на фоне кальциево-магниевого пре- и постмедикации с целью профилактики острой нейротоксичности оксалиплатина. Эффективность лечения оценивали каждые 3 курса химиотера-

пии, используя критерии RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию) 1.1, токсичность – каждый курс. Пациентам с исходной локализацией отдаленных метастазов на брюшине, выявленных только при лапароскопии, повторную лапароскопию выполняли после 6–9 курсов химиотерапии при отсутствии признаков прогрессирования процесса. Для подтверждения полной рег-

рессии метастазов по брюшине во время лапароскопии обязательным являлось выполнение множественной биопсии брюшины и взятие смывов с брюшины с последующим морфологическим исследованием. При морфологическом подтверждении полной регрессии метастазов пациенты были консультированы хирургом с последующим хирургическим лечением. После завершения 9 курсов лечения и в отсутствие прогрессирующей болезни поддерживающая терапия не назначалась, проводили динамическое наблюдение за больным. В случае выявления прогрессирования болезни более чем через 3 месяца от окончания химиотерапии возобновлялось лечение по прежней схеме. Если прогрессирование болезни фиксировали в течение 3 месяцев после завершения химиотерапии по схеме FOLFIRINOX, пациенту назначали химиотерапию 2-й линии по схеме: доцетаксел 65 мг/м² в 1 день + капецитабин по 1500 мг/м² в сутки, разделенных на 2 приема, внутрь, с вечера первого дня по утрам 15-го дня курса + бевацизумаб 7,5 мг/кг в день 1 (при отсутствии противопоказаний к нему). Повторение цикла – каждые 21 день. На момент анализа в исследование включено 27 больных: 12 мужчин и 15 женщин в возрасте от 23 до 72 лет (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 55 лет, медиана возраста – 57 лет. У 24 (88,9%) больных исходно был диагностирован диссеминированный рак желудка (IV стадия), из них у одного пациента метастазы в печень были выявлены интраоперационно, однако в связи с высоким риском развития желудочного кровотечения была выполнена паллиативная гастрэктомия. У 7 из 24 больных диссеминация опухолевого процесса в виде канцероматоза брюшины была выявлена во время диагностической лапароскопии. Генерализация болезни после радикальной операции по поводу рака желудка III стадии, допол-



ненной адъювантной химиотерапией, выявлена у 3 пациентов. Первичная опухоль присутствовала у 23 больных, из них тотальный рак желудка – у 14 (51,9%), рак тела желудка – у 7 (25,9%), кардиоэзофагеального перехода (КЭП) – у 3 (11,1%), антрального и пилорического отделов – у 2 пациентов (7,4%). Локализация метастатических очагов была следующей: в печени – у 5 (18,5%), канцероматоз брюшины – у 12 (44,4%), в том числе с асцитом – у 8 (29,6%), метастатическое поражение яичников было выявлено у 6 (22,2%), забрюшинных лимфоузлов – у 7 (25,9%), периферических лимфоузлов – у 8 (29,6%) пациентов. Вовлечение в опухолевый процесс 3 и более органов отмечено у 63% больных. Таким образом, контингент включенных в исследование больных характеризуется обширным распространением опухолевого процесса. Все больные были в общем удовлетворительном состоянии, оцененном по шкале ECOG как 0, 1 и 2 соответственно у 6 (22,2%), 19 (70,4%) и 2 (7,4%) пациентов. Морфологический тип опухоли по классификации P. Lauren определен у 22 пациентов, среди которых преобладающим оказался диффузный – у 68,2%, кишечный – у 27,3%, неклассифицируемый – у 4,5% больных.

Характеристика лечения

Всего 27 больным было проведено 179 курсов химиотерапии по схеме: иринотекан в дозе 150–180 мг/м² + оксалиплатин в дозе 85 мг/м² + лейковорин в дозе 200 мг/м² ± 5-ФУ по 250–400 мг/м² струйно + 5-ФУ по 2000–2600 мг/м² в виде 48-часовой инфузии. Дозы препаратов корректировали в зависимости от токсичности лечения. Медиана количества курсов, проведенных одному больному, равняется 6 (от 1 до 9 курсов). Трём пациентам при прогрессировании болезни после 1-й линии химиотерапии по схеме FOLFIRINOX производилась реиндукция химиотерапии в преж-

нем режиме в связи с длительной ремиссией.

Причинами прекращения лечения явились: плановое решение в связи с проведением лечения в полном объеме (9 курсов химиотерапии) – у 10 (58,8%), прогрессирование процесса – у 5 (29,4%), токсичность лечения – у 2 пациентов (11,8%) (аллергическая реакция в виде выраженной кожной сыпи после 2-го курса лечения, гепатотоксичность 3-й степени после 7-го курса).

Эффективность лечения

Оценка эффективности лечения производилась у всех больных, получивших 2 и более курсов химиотерапии. На момент анализа непосредственная эффективность лечения оценена у 23 пациентов.

Объективный эффект был зарегистрирован у 13 (56,5%) больных: полная регрессия опухоли – у одного (4,3%), частичная регрессия опухоли – у 12 (52,2%). У 8 (34,8%) больных была отмечена стабилизация, у 2 (8,7%) – прогрессирование болезни. Таким образом, контроль роста опухоли был достигнут у 91,4% пациентов. Медиана длительности частичной регрессии составила 5+ мес. (от 0,57+ мес. до 8,83+ мес.), медиана длительности стабилизации болезни – 4,43+ мес. (от 3,1 до 8,03+ мес.).

После завершения 9 курсов химиотерапии 2 пациентам с исходной локализацией отдаленных метастазов только на брюшине для оценки эффекта лечения была выполнена повторная лапароскопия. Во время лапароскопии ранее визуализированных изменений по брюшине выявлено не было. По результатам морфологического исследования множественных биоптатов брюшины и смывов с брюшины у обоих пациентов опухолевые клетки не обнаружены, что позволило констатировать полную регрессию отдаленных метастазов и заполнить им R0-гастрэктомию. У одного пациента при морфологическом исследовании после-

операционного материала зарегистрирована полная регрессия и первичной опухоли, у второй пациентки в опухоли желудка отмечены явления лекарственного патоморфоза 2-й степени, таким образом, эффект лечения расценен как частичная регрессия. Оба пациента в настоящее время находятся под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования болезни. В связи с проведением химиотерапии (9 курсов) в полном объеме до операции послеоперационная химиотерапия не назначена.

Приводим пример клинического наблюдения полной регрессии отдаленных метастазов и первичной опухоли в результате химиотерапии по схеме FOLFIRINOX.

– Больной А., 65 лет, обратился в РОНЦ с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, снижение веса на 10 кг в течение 3 месяцев. При обследовании диагностирована умереннодифференцированная аденокарцинома желудка с переходом на кардию. Во время диагностической лапароскопии выявлены и морфологически верифицированы метастазы по брюшине.

С 19.06.2012 по 04.12.2012 проведено 9 курсов химиотерапии по схеме FOLFIRINOX.

Лечение осложнялось диареей 2-й степени, астенией 2-й степени, тошнотой 2-й степени, рвотой 1-й степени, нейтропенией 4-й степени, в связи с чем после 2-го курса дозы препаратов были редуцированы на 20%. После 4-го курса химиотерапии у пациента появились признаки периферической полинейропатии 1-й степени тяжести, которые достигли 3-й степени после 9-го курса химиотерапии.

За время лечения у больного существенно уменьшилась слабость, стабилизировался вес. При ЭГДС после 3 курсов химиотерапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения границ опухолевой инфильтрации, после 6-го и 9-го курсов – незначительное нарастание положительного эффекта.

ОНКОЛОГИЯ



Таблица 2. Эффективность химиотерапии 1-й линии по схеме FOLFIRINOX в зависимости от локализации опухолевых очагов

Локализация опухолевого очага	Число больных/оценено	ПР	ЧР	СБ	ПБ
Первичная опухоль	23/19	1 (5,3%)	13 (68,4%)	3 (15,8%)	2 (10,5%)
Печень	12/11	0	9 (81,8%)	2 (18,2%)	0
Лимфоузлы: ■ надключичные ■ забрюшинные	5/4 7/5	1 (25%) 0	1 (25%) 3 (60%)	2 (50%) 2 (40%)	0 0
Брюшина	12/8	1 (12,5%)	2 (25%)	4 (50%)	1 (12,5%)
Асцит	8/8	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)	0

ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия, СБ – стабилизация болезни, ПБ – прогрессирование болезни.

Таблица 3. Частота гематологической токсичности по числу больных (n = 27)

Токсичность	0-я ст.	1-я ст.	2-я ст.	3-я ст.	4-я ст.
Лейкопения	11 (40,7%)	7 (26%)	8 (29,6%)	0	1 (3,7%)
Нейтропения	5 (18,5%)	3 (11,1%)	5 (18,5%)	9 (33,4%)	5 (18,5%)
Тромбоцитопения	12 (44,4%)	14 (51,9%)	1 (3,7%)	0	0

Таблица 4. Частота гематологической токсичности по числу курсов химиотерапии (n = 179)

Токсичность	0-я ст.	1-я ст.	2-я ст.	3-я ст.	4-я ст.
Лейкопения	128 (71,5%)	26 (14,5%)	24 (13,4%)	0	1 (0,6%)
Нейтропения	100 (55,9%)	25 (14%)	26 (14,5%)	21 (11,7%)	7 (3,9%)
Тромбоцитопения	134 (74,8%)	44 (24,6%)	1 (0,6%)	0	0

После 9 курсов химиотерапии в плановом порядке больному была выполнена диагностическая лапароскопия с множественной биопсией брюшины и взятием смывов. Согласно результатам цитологического и гистологического исследований элементов опухоли обнаружено не было, была зафиксирована полная резорбция отдаленных метастазов.

14.01.2013 пациенту выполнена гастрэктомия, D2 лимфодиссекция. Послеоперационный период протекал без особенностей. По данным гистологического исследования послеоперационного материала в желудке определялись очаги фиброза (лечебный пато-

морфоз 4-й степени), в одном прилежащем лимфатическом узле выявлены комплексы клеток аденокарциномы с признаками лечебного патоморфоза 4-й степени. В остальных 17 удаленных лимфатических узлах элементов опухоли не обнаружено.

Таким образом, в результате проведения химиотерапии удалось добиться полной регрессии отдаленных метастазов и первичной опухоли желудка. Единственным проявлением заболевания на момент операции являлся метастаз в парагастральный лимфатический узел с признаками лечебного патоморфоза 4-й (?) степени.

С учетом проведения полного объема запланированной химиотерапии и наличия нейротоксичности химиотерапия после операции не назначена, рекомендовано динамическое наблюдение. На август 2013 г. пациент наблюдается без признаков прогрессирования болезни в течение 7 мес. после операции и в течение 9 мес. после завершения химиотерапии. Продолжительность жизни больного составляет 14 мес. Сохраняются признаки периферической полинейропатии 2-й степени.

Анализируя эффективность данной комбинации химиотерапии в зависимости от локализации опухолевых очагов (табл. 2), мы обнаружили, что наиболее чувствительными являются метастазы в печени (81,8%), первичная опухоль (73,7%, в том числе 1 полная регрессия), метастазы в забрюшинных (60%, в том числе 2 полные регрессии) и надключичных лимфоузлах (50%, в том числе 1 полная регрессия), по брюшине (37,5%, в том числе 1 полная регрессия). Асцит исходно был выявлен у 8 пациентов, на фоне лечения у 4 (50%) больных наблюдалась его полная резорбция, у 2 (25%) – значительное уменьшение (частичная регрессия), у 2 больных (25%) объем асцитической жидкости оставался прежним, не требуя эвакуации, то есть наблюдалась стабилизация процесса. У одной пациентки стабилизация асцита сохранялась не долго (менее 3 мес.), последующие линии химиотерапии были неэффективны, что требовало проведения неоднократных лапароцентезов с эвакуацией в среднем около 10 л асцитической жидкости.

На момент анализа медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни составила 8,7 мес., при этом 80% пациентов находились под наблюдением без признаков прогрессирования болезни 6 и более месяцев. Медиана общей выживаемости не достигнута, все пациенты живы. На момент анализа химиотерапию 2-й линии получали 8 больных.



Токсичность

Оценена токсичность 179 курсов химиотерапии у 27 больных. Гематологическая токсичность в большинстве случаев была умеренно выраженной и обратимой, наиболее частым видом гематологической токсичности была нейтропения, зарегистрированная у 81,5% больных на 44,1% курсов (табл. 3, 4).

Нейтропения 3 + 4-й степени зарегистрирована у 51,9% пациентов на 15,6% курсах. Ни один курс химиотерапии не осложнился фебрильной нейтропенией.

Тромбоцитопения 2-й степени наблюдалась только у одной пациентки после 1 курса. Однако тромбоцитопения 1-й степени (при количестве тромбоцитов от 75 до $99 \times 10^9/\text{л}$) зафиксирована у 14 пациентов (51,9%) на 44 курсах (24,6%) и требовала удлинения интервалов между курсами химиотерапии у 6 пациентов (22,2%) на 13 курсах (7,2%). Тромбоцитопения носила кумулятивный характер и, как правило, развивалась на 5–6-м курсе химиотерапии.

На момент включения в исследование нормальный уровень гемоглобина был у 17 (62,9%), анемия 1-й степени тяжести – у 7 (25,9%). У 3 (11,2%) пациентов была зарегистрирована анемия 2-й степени тяжести, из них на фоне лечения у одного больного отмечена нормализация уровня гемоглобина, у 2 – уменьшение тяжести анемии до 1-й степени. У 7 пациентов с исходной анемией 1-й степени наблюдалась следующая динамика уровня гемоглобина: снижение до 2-й степени тяжести отмечено у 3 пациентов, уровень гемоглобина сохранялся стабильным у 4 пациентов, нормализации уровня гемоглобина не произошло ни у одного больного. При исходно нормальном уровне гемоглобина развитие анемии 1-й степени наблюдалось у 3, 2-й степени – у 1 пациента, стабильно нормальным за время лечения уровень гемоглобина сохранялся у 13 пациентов. За время лечения уровень гемогло-

Таблица 5. Частота негематологической токсичности по числу больных (n = 27)

Токсичность	0-я ст.	1-я ст.	2-я ст.	3-я ст.
Стоматит	26 (96,3%)	1 (3,7%)	0	0
Диарея	12 (44,5%)	6 (22,2%)	9 (33,3%)	0
Тошнота	2 (7,4%)	15 (55,6%)	9 (33,3%)	1 (3,7%)
Рвота	17 (66,7%)	5 (18,5%)	4 (14,8%)	0
Гепатотоксичность	24 (88,9%)	1 (3,7%)	0	2 (7,4%)
Нефротоксичность	26 (96,3%)	0	1 (3,7%)	0
Астения	5 (18,5%)	15 (55,6%)	7 (25,9%)	0
Нейротоксичность	13 (48%)	7 (25,9%)	6 (22,2%)	1 (3,7%)

Таблица 6. Частота негематологической токсичности по числу курсов химиотерапии (n = 179)

Токсичность	0-я ст.	1-я ст.	2-я ст.	3-я ст.
Стоматит	177 (98,9%)	2 (1,1%)	0	0
Диарея	153 (85,5%)	17 (9,5%)	9 (5%)	0
Тошнота	48 (26,8%)	111 (62%)	20 (11,2%)	0
Рвота	144 (80,4%)	27 (15,1%)	8 (4,5%)	0
Гепатотоксичность	175 (97,7%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	2 (1,1%)
Нефротоксичность	177 (98,9%)	0	2 (1,1%)	0
Астения	46 (25,7%)	108 (60,3%)	25 (14%)	0
Нейротоксичность	157 (87,7%)	17 (9,5%)	4 (2,2%)	1 (0,6%)

бина не изменился у 17 (63%), снизился на 1 ступень – у 6 (22,2%), на 2 ступени – у 1 (3,7%), повысился на 1 ступень – у 2 (7,4%), на 2 ступени – у 1 (3,7%) больного.

Выраженность негематологической токсичности, как правило, не превышала 2-й степени (табл. 5, 6). Побочные эффекты 3-й степени были редкими и отмечены только у 4 больных: гепатотоксичность – у 2 (7,4%), нейротоксичность – у 1 (3,7%), тошнота – у 1 (3,7%) пациента. Отмечались следующие виды токсичности 2-й степени: тошнота – у 9 (33,3%), диарея – у 9 (33,3%), астения – у 7 (25,9%), нефротоксичность – у 6 (22,2%),

рвота – у 4 (14,8%) пациентов, кардиотоксичность (пароксизм фибрилляции предсердий) – 1 (3,7%) и нефротоксичность – у 1 пациента (3,7%). Нейротоксичность, не превышающая 1-й степени и не требующая редукции доз препаратов, отмечена у 7 пациентов (26%).

Обсуждение

По предварительным результатам проводимого нами исследования, комбинация FOLFIRINOX демонстрирует высокую эффективность лечения больных диссеминированным раком желудка с частотой объективного эффек-



Таблица 7. Эффективность трехкомпонентных режимов химиотерапии при диссеминированном раке желудка

Показатель	DCF	ECF	EOX	FOLFIRINOX
ОЭ, %	37	40,7	47,9	56,6
МВВП, мес.	5,6	6,2	7,0	8,7
ОВ, мес.	9,2	9,9	11,2	Не достигнута

ОЭ – объективный эффект, ОВ – общая выживаемость, МВВП – медиана выживаемости без прогрессирования.

По результатам нашего исследования, комбинация FOLFIRINOX превосходит трехкомпонентные режимы, применяемые при диссеминированном раке желудка (DCF, ECF, EOX), по частоте объективного эффекта и медиане выживаемости без прогрессирования болезни, обладая при этом умеренным профилем токсичности.

та 56,6%, в том числе с 1 полной регрессией опухоли. Контроль роста опухоли достигнут у 91,4% пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования болезни составила 8,7 мес. В связи с небольшим периодом наблюдения медиана выживаемости больных не достигнута.

Режим продемонстрировал хорошую переносимость. Гематологическая токсичность была умеренно выраженной. Нейтропения 3–4-й степени отмечалась у 51,8% пациентов и не сопровождалась фебрильной лихорадкой. Тромбоцитопения 2-й степени наблюдалась только у одного больного, однако клинически значимая тромбоцитопения 1-й степени ($75-99 \times 10^9/\text{л}$) являлась достаточно частым осложнением (у 51,8% больных) и носила кумулятивный характер, в связи с чем 22,2% пациентов приходилось откладывать очередной курс химиотерапии. Негематологическая токсичность 3-й степени проявлялась

в виде гепатотоксичности у 7,4%, нейротоксичности – у 3,7%, тошноты – у 3,7% больных.

Полученные результаты сопоставимы с данными немногочисленных международных исследований по изучению эффективности комбинации FOLFIRINOX у больных диссеминированным раком желудка.

Так, в одном исследовании объективный эффект был достигнут у 63,3% больных, в том числе 2 полные регрессии. Медиана времени до прогрессирования болезни составила 7,3 мес., медиана общей выживаемости – 11,9 мес., 1-годовая выживаемость – 42,9%. Нейтропения 3–4-й степени зафиксирована у 49% пациентов, негематологические побочные явления 3-й степени в виде тошноты/рвоты, стоматита и диареи наблюдались у 42,6%, 4,3% и 10,6% больных [10].

Еще в одном исследовании химиотерапию по схеме FOLFIRINOX проводили с использованием более низких доз препаратов: иринотекан 150 мг/м² + оксалиплатин 85 мг/м² + лейковорин 100 мг/м² + 5-ФУ 2000 мг/м² в виде 48-часовой инфузии. Объективный эффект был достигнут у 66,7% больных, в том числе 2 полные регрессии, медиана времени до прогрессирования болезни составила 9,6 мес., медиана общей выживаемости – 14,8 мес. Нейтропения 3–4-й степени отмечена у 46% пациентов, включая только 2 эпизода фебрильной нейтропении. Токсичностью 3–4-й степени осложнилось менее 10% всех курсов химиотерапии. Побочные явления 3-й степени в виде диа-

реи, тошноты/рвоты наблюдались у 10% и 44% больных соответственно. Ни у одного пациента лечение не осложнилось нейротоксичностью 3-й степени [11].

Низкая частота тошноты и рвоты 3-й степени в нашем исследовании (3,7% против 42–44% в международных исследованиях), предположительно, обусловлена проведением первичной профилактики антагонистами НТЗ-рецепторов (Китрил 3 мг внутривенно в 1 день, затем по 1 мг два раза в день перорально в течение трех дней) и глюкокортикостероидами (дексаметазон по 8 мг 2 раза в день внутримышечно в течение 5 дней), а также добавлением блокатора NK₁-рецепторов Эменда при плохой переносимости 1 курса химиотерапии.

По результатам нашего исследования, комбинация FOLFIRINOX превосходит трехкомпонентные режимы, применяемые при диссеминированном раке желудка (DCF, ECF, EOX), по частоте объективного эффекта и медиане выживаемости без прогрессирования болезни, обладая при этом умеренным профилем токсичности (табл. 7).

Интересными представляются наблюдения полной регрессии отдаленных метастазов у пациентов с изолированным поражением брюшины. При изучении других режимов химиотерапии у больных диссеминированным раком желудка нами уже были зафиксированы случаи полной регрессии отдаленных метастазов по брюшине, что позволяло выполнить пациентам R0-операции. Медиана общей выживаемости в данной группе оказывается существенно выше, чем в общей популяции.

Таким образом, предварительные результаты исследования продемонстрировали целесообразность его продолжения. Набор пациентов в исследование продолжается. Планируется анализ отдаленных результатов лечения при достижении медианы общей выживаемости. ☺



Литература

1. Glimelius B., Ekström K., Hoffman K. et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer // *Ann. Oncol.* 1997. Vol. 8. № 2. P. 163–168.
2. Pyrhönen S., Kuitunen T., Nyandoto P., Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer // *Br. J. Cancer.* 1995. Vol. 71. № 3. P. 587–591.
3. Ajani J.A., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 22. P. 3210–3216.
4. Murad A.M., Santiago F.F., Petroianu A. et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer // *Cancer.* 1993. Vol. 72. № 1. P. 37–41.
5. Wagner A.D., Grothe W., Haerting J. et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 18. P. 2903–2909.
6. Ajani J.A., Fodor M.B., Tjulandin S.A. et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 24. P. 5660–5667.
7. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 31. P. 4991–4997.
8. Masi G., Allegrini G., Cupini S. et al. First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOXIRI): results of a phase II study with a simplified biweekly schedule // *Ann. Oncol.* 2004. Vol. 15. № 12. P. 1766–1772.
9. Conroy T., Paillet B., François E. et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer – a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 6. P. 1228–1236.
10. Cao W., Yang W., Lou G. et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) as first-line treatment for advanced gastric cancer // *Anticancer Drugs.* 2009. Vol. 20. № 4. P. 287–293.
11. Lee J., Kang W.K., Kwon J.M. et al. Phase II trial of irinotecan plus oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with untreated metastatic gastric adenocarcinoma // *Ann. Oncol.* 2007. Vol. 18. № 1. P. 88–92.

Efficacy and toxicity of FOLFIRINOX regimen in patients with disseminated gastric cancer. Preliminary data

Ye.V. Trusilova¹, N.S. Besova¹, V.A. Gorbunova¹, Yu.V. Bondarenko²

Research Institute of Clinical Oncology of the Federal State Budgetary Institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center' of the Russian Academy of Medical Sciences

¹ Chemotherapy Department

² Human Tumor Pathomorphology Department

Contact person: Natalya Sergeevna Besova, besovans@mail.ru

We studied efficacy and toxicity of FOLFIRINOX combination regimen as first-line chemotherapy for disseminated gastric cancer. At the time of analysis, 27 patients were enrolled.

Objective effect was demonstrated in 56.6% of patients including 1 patient with complete tumor regression, tumor stabilization and disease progression were registered in 34.8% and 8.7%, respectively. Median progression free survival was 8.7 months; median overall survival was not achieved. After the treatment, complete resorption of distant peritoneal metastases was found in 2 patients enabling radical surgery. One of them demonstrated complete regression of primary tumor.

The regimen was characterized by moderate toxicity. Grade 3/4 neutropenia was found in 51.9% of patients (no cases of febrile neutropenia were registered). In the majority of patients, non-hematological toxicity was grade 2 or less. Grade 3 toxicity was observed in 4 patients and included hepatotoxicity in 2 patients (7.4%), neurotoxicity in 1 patient (3.7%) and nausea in 1 patient (3.7%).

In our study, FOLFIRINOX was superior to triplet combination chemotherapy for disseminated gastric cancer (DCF, ECF, EOX) in producing objective responses and improving median progression free survival; FOLFIRINOX toxicity profile was moderate. Preliminary data have given the rationale for study continuation. Patient enrollment is ongoing.

Key words: disseminated gastric cancer, chemotherapy, irinotecan, oxaliplatin

Онкология



¹ ГБОУ ВПО
«Самарский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России

² Министерство
здравоохранения
Самарской области

³ НИИ гематологии,
трансфузиологии
и интенсивной
терапии СамГМУ

⁴ ГБУЗ «Самарская
областная
клиническая больница
им. М.И. Калинина»

⁵ ГБУЗ СО
«Тольяттинская
городская клиническая
больница № 5»

Опыт применения ингибиторов тирозинкиназы у больных хроническим миелолейкозом в Самарской области

И.Л. Давыдкин¹, И.И. Сиротко², Г.А. Егорова², С.П. Кривова³, Т.Ю. Степанова³, Р.К. Хайретдинов¹, Л.А. Нетроглова¹, В.А. Россиев⁴, Е.Ю. Федорова⁴, А.М. Осадчук¹, Н.К. Хомчук⁵, Н.В. Лисеева¹, Н.С. Козлова¹

Адрес для переписки: Игорь Леонидович Давыдкин, dagi2006@rambler.ru

Проанализированы данные 170 пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), находящихся под наблюдением врачей-гематологов Самарской области. Показано, что препаратом выбора у больных ХМЛ является иматиниб. В отсутствие полного гематологического ответа, при потере полного цитогенетического ответа, при трансформации болезни в фазу акселерации больные переводятся на лечение ингибиторами тирозинкиназы 2-го поколения. Анализ результатов лечения 6 пациентов, получающих дазатиниб, показал эффективность препарата по параметрам полного гематологического ответа и двухлетней выживаемости, что соотносится с данными литературы. Отмечено, что оптимальных результатов можно достичь только при условии раннего назначения дазатиниба у пациентов с развившейся резистентностью к иматинибу.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, иматиниб, дазатиниб, качество жизни

Актуальность

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся реципрокной хромосомной транслокацией t(9;22)(q34;q11.2), которая приводит к образованию филадельфийской хромосомы (Ph) и химерного гена BCR-ABL. Синтезируемый онко-

белок Bcr-Abl является конститутивно активной тирозинкиназой, придающей лейкозным клеткам преимущество в выживании за счет усиленной пролиферации и сниженного апоптоза и увеличивающей геномную нестабильность посредством подавления репарации ДНК [1]. Более чем в 80% случаев ХМЛ диагностиру-

ется во время начальной, хронической фазы заболевания [2]. Без эффективного лечения пациенты с хронической стадией ХМЛ неизбежно переходят в продвинутые стадии и имеют сравнительно короткую продолжительность жизни.

В течение последних 7 лет ХМЛ в Самарской области находится на пятом месте после злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной ткани, множественной миеломы и иммунопролиферативных заболеваний, острого миелобластного и острого лимфобластного лейкозов (рис. 1).

Кроме того, в структуре заболеваний пациентов, состоящих на учете в гематологическом реестре «7РЗ» по Самарской области, в 2012 г. ХМЛ также занимает 5-е место после лимфом, хронического лимфолейкоза, множественной миеломы и наследственных коагулопатий (рис. 2).

На сегодняшний день «золотым стандартом» в лечении пациентов с ХМЛ является иматиниб. Однако, несмотря на то что многие больные хорошо отвечают на терапию иматинибом, в после-



дующем значительная часть пациентов теряет первоначальный ответ на лечение. Утрата чувствительности к иматинибу часто связана с мутациями BCR-ABL. Дазатиниб ингибирует BCR-ABL в 325 раз сильнее иматиниба, дает оптимальный результат и высокую частоту стойких ответов в хронической фазе ХМЛ, если назначается сразу после неудачи лечения иматинибом [3]. Несомненно актуальным является своевременный перевод больных ХМЛ на лечение ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) 2-го поколения, поэтому в своей работе мы проанализировали результаты лечения больных ХМЛ иматинибом и дазатинибом по Самарской области для дальнейшей оптимизации лечебного процесса данных пациентов и определения фармакоэкономических показателей.

Материалы и методы исследования

Изучены результаты обследования и лечения 170 пациентов с ХМЛ в разных фазах заболевания, находящихся под наблюдением врачей-гематологов клиник Самарского государственного медицинского университета (СамГМУ), Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина, Тольяттинской городской клинической больницы № 5. Хроническую фазу заболевания имеют 165 пациентов, фазу акселерации – 5 больных ХМЛ.

Всем больным при постановке диагноза и в сроки, обозначенные рекомендациями европейской организации European LeukemiaNet (ELN-2010) по лечению ХМЛ, выполнялись цитогенетическое и молекулярное исследования, а при необходимости определяли мутации гена BCR-ABL и исследовали Ph-хромосому методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH).

В настоящее время пациентам после постановки диагноза ХМЛ назначается иматиниб 400 мг. При неудаче в лечении доза има-

тиниба повышается до 600–800 мг в сутки. В отсутствие полного гематологического ответа, при потере полного цитогенетического ответа, при трансформации болезни в фазу акселерации больные по возможности переводятся на лечение ИТК 2-го поколения. Нами проанализирована частота полного гематологического ответа, большого цитогенетического ответа, полного молекулярного ответа у 9 пациентов, проживающих на территории Самарской области и получающих терапию дазатинибом 100–140 мг в сутки более 12–18 месяцев.

В течение многих лет в НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ ведется работа по изучению качества жизни гематологических больных, в том числе при ХМЛ. Обследованы 35 пациентов с ХМЛ в возрасте от 30 до 74 лет (группы зрелого и пожилого возраста), получающих ИТК 2-го поколения, проживающих в Самарской области и других городах России. Группу сравнения составили 40 условно здоровых людей (отобраны методом случайной выборки), сопоставимых по полу и возрасту, у многих из которых имелись хронические заболевания.

В работе использован опросник для оценки качества жизни пациентов SF-36 (The Short Form-36). Пункты опросника (36) сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование (Physical Functioning, PF), ролевое (физическое) функционирование (Role-Physical Functioning, RP), интенсивность боли (Bodily pain, BP), общее здоровье (General Health, GH), жизнеспособность (Vitality, VT), социальное функционирование (Social Functioning, SF), эмоциональное функционирование (Role-Emotional, RE), психическое здоровье (Mental Health, MN). Результаты оцениваются в баллах, при этом максимальный балл (100) свидетельствует о высоком уровне качества жизни, а минимальный (0) – о низком уровне. Использовался также опросник



Рис. 1. Частота онкогематологических заболеваний, зарегистрированных среди взрослого населения Самарской области

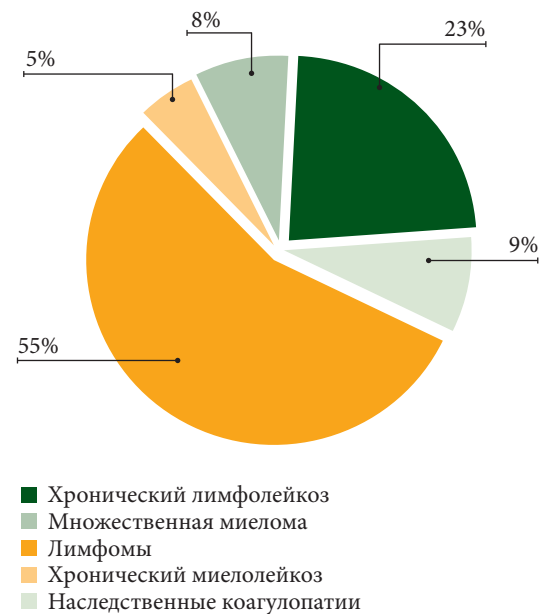


Рис. 2. Структура заболеваний пациентов, состоящих на учете в гематологическом регистре «7P3» по Самарской области, в 2012 г.



Таблица 1. Терапия больных ХМЛ, проживающих в Самарской области

Препарат	Доза, мг	Количество больных, абс. (%)	Количество больных в хронической фазе, абс. (%)
Иматиниб	400	110 (64,7)	110 (100)
Иматиниб	600	27 (15,9)	27 (100)
Иматиниб	800	14 (8,2)	10 (71,4)
Дазатиниб	100	9 (5,3)	8 (88,9)
Нилотиниб	800	10 (5,9)	10 (100)

FACT-BRM (functional assessment of cancer therapy-biologic response modifiers) – специфический опросник для оценки эффективности лечения и физического, эмоционального, социально-семейного и функционального благополучия пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих в том числе таргетную терапию.

Результаты исследования

В настоящее время в Самарской области зарегистрировано 3 млн 167 тысяч человек, из них в городе проживает 80,3% населения. На октябрь 2013 г. в реестре пациентов с ХМЛ значится 170 человек. В Самаре проживает 43,5% больных, в городах области – 32,7%, а в сельских районах – 23,8% пациентов с ХМЛ. Среди больных ХМЛ соотношение мужчин и женщин равно 9:11 (1,2). Средний возраст мужчин составляет $49,7 \pm 2,1$ лет, женщин – $57,7 \pm 3,1$ лет; минимальный возраст – 11 лет, максимальный – 82 года. Ежегодно диагноз подтверждается у 0,7–1,0 на 100 000 населения в год, что совпадает с данными по России и несколько меньше по сравнению с мировой статистикой (1,0–1,5 на 100 000 человек) [4].

При необходимости больные ХМЛ поступают в одно из трех гематологических отделений Самарской области. Амбулаторное наблюдение проводится по месту жительства.

В настоящее время все пациенты получают терапию ИТК (табл. 1). Иматиниб назначен 151 пациенту с ХМЛ (больше года препарат принимают 89,4% больных). Иматиниб в дозе 400 мг более 1 года получают 94 пациента.

Среди них у 83,0% (78 из 94) имеется полный цитогенетический ответ, а у 75,5% (71 из 94) – полный молекулярный ответ, сохраняющийся более 12–20 месяцев.

На данный момент 41 больному ХМЛ увеличена доза иматиниба выше 400 мг/сут, только у 26,8% (у 11 из 41) имеется полный цитогенетический ответ и у 9,7% (4 из 41) получен полный молекулярный ответ. Мы расцениваем эскалацию дозы как фактор риска возникновения прогрессии заболевания, поэтому часть пациентов, принимающих иматиниб 600–800 мг/сут, могут нуждаться в переводе на ИТК 2-го поколения. Общая пятилетняя выживаемость у больных ХМЛ, принимающих ИТК, составила 92,9%. Все умершие больные погибли в фазу бластного криза, из них у двух пациентов имелась мутация гена BCR-ABL T315I, а одна больная страдала тяжелым сопутствующим заболеванием.

Пятилетняя выживаемость без прогрессии зарегистрирована у 90,2% больных ХМЛ. Чаше трансформация в фазу акселерации и бластного криза происходила в первые три года, а у двух пациентов – на пятом году заболевания.

Бессобытийная пятилетняя выживаемость составила 48,6% (потеря полного гематологического, полного цитогенетического, полного и большого молекулярного ответов, смерть).

Пациентам, резистентным к иматинибу (с потерей или отсутствием гематологического и цитогенетического ответа, с непереносимостью препарата), были назначены ИТК 2-го поколения (нилотиниб

и дазатиниб). С 2006 по 2010 г. в клиническое исследование по применению nilотиниба было включено 6–8 больных ХМЛ. С 2011 г. финансирование ИТК 2-го поколения осуществляется из средств регионального бюджета (нилотиниб принимают 10 человек, дазатиниб – 9 пациентов). У всех больных перед назначением ИТК 2-го поколения исследуются мутации гена BCR-ABL, при выявлении которых отдается предпочтение в назначении того или иного препарата.

В настоящее время 37,1% больным (56 из 151), соответственно рекомендациям ELN-2009 по лечению ХМЛ, показано назначение препаратов 2-й линии. Из них на октябрь 2013 г. 34% пациентов принимают ИТК 2-го поколения. Необходимо отметить, что нередко препараты назначаются в связи с трансформацией заболевания в фазу бластного криза или неудачей длительного лечения высокими дозами иматиниба, ИТК 2-го поколения. Терапии дазатинибом следует 9 человек, из них трое пациентов получают препарат менее трех месяцев. Ниже представлены данные шести больных ХМЛ, принимающих препарат 10 месяцев и более (табл. 2).

Средний возраст пациентов составил 47,5 лет. Все больные страдают ХМЛ от 5 до 16 лет, имеют длительную предлеченность и принимают дазатиниб в качестве второй или третьей линии терапии. Срок лечения иматинибом, в том числе в дозе 600–800 мг, составил от 16 до 77 месяцев, а nilотинибом – от 8 до 54 месяцев.

Вероятнее всего, развитие вторичной резистентности к иматинибу связано с появлением мутации H396R в гене BCR-ABL. Согласно данным литературы, эта мутация определяет низкую чувствительность к иматинибу [5], а наличие мутаций Y253H и F359C вызывает резистентность к nilотинибу [6]. По полученным результатам, у всех больных ХМЛ через 1–3 месяца от начала лечения дазатинибом зарегистрирован ге-

Онкология



Таблица 2. Результаты лечения дазатинибом больных ХМЛ на 01.10.2013

Пациент	Начало ХМЛ	Другие препараты	Иматиниб 400 мг	Иматиниб 600 мг	Иматиниб 800 мг	Нилоти-ниб 800 мг	Показатели перед назначением дазатиниба	Дазати-ниб, мес.	Показатели в результате лечения дазатинибом
Женщина, 33 года	2006	Гидроксимочевина	24 мес. – потеря ГО	–	25 мес. – потеря ГО	–	Отсутствие ГО Ph = 100% BCR-ABL – 53,7% Мутация Н396R	140 мг – 15 мес. 100 мг – 15 мес.	ПГО ПЦО (Ph = 0%) ПМО (BCR-ABL = 0,01%)
Женщина, 44 года	2008	Гидроксимочевина, интерферон-альфа (5 мес.)	9 мес.	13 мес.	15 мес. – отсутствие ЦО	–	Ph = 100% BCR-ABL = 30%	100 мг – 10 мес.	ПГО сохраняется ЧЦО Ph (FISH) = 6,0% BCR-ABL = 4,99%
Женщина, 48 лет	2001	Гидроксимочевина, интерферон-альфа, цитозар	С 2005 г. – 25 мес.	22 мес.	26 мес.	8 мес. – отсутствие ГО	Отсутствие ГО Ph = 100% BCR-ABL = 8% Мутация F359C	100 мг – 10 мес.	ПГО ЧЦО Ph (FISH) = 2,0% BCR-ABL = 2,7%
Женщина, 63 года	2005	Гидроксимочевина	12 мес.	4 мес.	–	50 мес.	Потеря ГО Ph = 100% BCR-ABL = 15,9% Мутация Y253H	100 мг – 28 мес.	ПГО ЧЦО Ph (FISH) = 21,0% BCR-ABL = 10,2%
Женщина, 55 лет	1997	Гидроксимочевина, интерферон-альфа, цитозар	С 2005 г. – 18 мес.	6 мес.	–	54 мес.	Ph = 100% BCR-ABL = 51,1%	100 мг – 12 мес.	ПГО сохраняется ЧЦО Ph (FISH) = 6,0% BCR-ABL = 5,8%
Мужчина, 42 года	2008	Гидроксимочевина	3 мес.	17 мес.	10 мес.	–	Фаза акселерации Отсутствие ГО Спленомегалия Ph = 100% BCR-ABL = 65,9% Мутация G250E	140 мг – 30 мес.	Неполная клинико-гематологическая ремиссия Ph = 100% BCR-ABL = 7,2%

ГО – гематологический ответ, ПГО – полный гематологический ответ, ЦО – цитогенетический ответ, ЧЦО – частичный цитогенетический ответ, ПЦО – полный цитогенетический ответ, ПМО – полный молекулярный ответ.

матологический и полный гематологический ответы. При назначении дазатиниба полный молекулярный ответ достигнут через 1 год 9 месяцев у одной пациентки, через 10–12 месяцев частичный цитогенетический ответ – у четырех больных и снижение транскрипта гена BCR-ABL на несколько логарифмов – у 5 пациентов, что связано, предположительно, с поздним назначением ИТК 2-го поколения. Раннее переключение пациентов на вторую линию терапии является важным предиктором успеха ле-

чения, что соответствует данным литературы [7].

Мы сравнили результаты лечения всех больных ХМЛ, находившихся на терапии дазатинибом, за два года с результатами рандомизированного исследования START-R [3]. Как видно из данных табл. 3, результаты лечения наших пациентов сопоставимы по частоте достижения полного гематологического ответа и двухлетней выживаемости пациентов. Достижение полного цитогенетического и полного молекулярного ответов гораздо ниже, и мы расцениваем

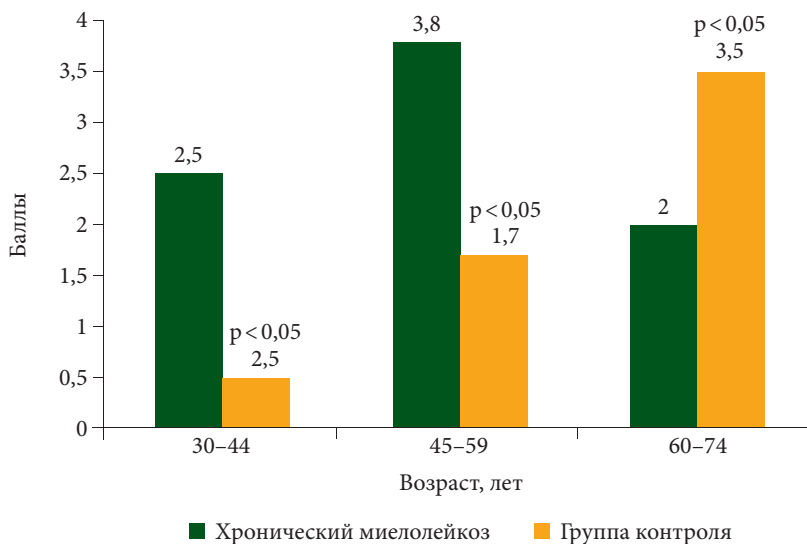
это как результат позднего назначения дазатиниба, когда у пациентов либо был утрачен, либо длительно отсутствовал полный гематологический ответ. Авторы исследования START-R отметили, что среди пациентов, которые получали дазатиниб после утраты большого цитогенетического ответа на иматиниб, удалось достичь полного цитогенетического ответа в 72% случаев, по сравнению с 42% случаев у пациентов, начавших лечение дазатинибом после утраты большого цитогенетического, так и полного гематологическо-



Таблица 3. Вторая линия терапии ХМЛ дазатинобом (2 года наблюдения в Самарской области в сравнении с данными исследования START-R)

Результаты терапии	Доля пациентов, %	
	START-R	Самара
ПГО	93	88,9
БЦО	53	44,4
ПЦО	44	22,2
БМО	29	11,1
Нежелательные явления на фоне терапии	93	66,7
Прекращение терапии из-за токсичности	23	22,2
Двухлетняя выживаемость без прогрессирования	86	77,7

ПГО – полный гематологический ответ, БЦО – большой цитогенетический ответ, ПЦО – полный цитогенетический ответ, БМО – большой молекулярный ответ.



«0 баллов» свидетельствует об эмоциональном благополучии.

Рис. 3. Эмоциональное благополучие (чувство грусти, нервозности, мысли о смерти, беспокойство по поводу возможного ухудшения состояния, неудовлетворенность контролем болезни) пациентов с ХМЛ в сравнении со здоровыми лицами

го ответов. Данные исследования START-R свидетельствуют о том, что оптимальный результат достигается, если дазатиноб назначается сразу после развития резистентности к иматинибу [3]. Отметим, что все пациенты указывают на хорошую переносимость препарата. При назначении дазатиноба 100–140 мг в сутки у 2 больных наблюдалась цитопения. У одной пациентки гемограм-

ма нормализовалась самостоятельно, цитопения купировалась через 6 месяцев на фоне лечения дазатинобом 140 мг. С учетом предшествующих назначению дазатиноба показателей гемограммы, нельзя исключить, что цитопения была обусловлена прогрессированием заболевания. У второго больного возникла необходимость отмены препарата (в предыдущем лечении иматинибом 400–300 мг у него на-

блюдалась выраженная трехростковая цитопения). В настоящее время больному проводится симптоматическое лечение.

Среди побочных эффектов следует выделить возникший у двух пациентов через 1–1,5 года плевральный выпот, купированный назначением мочегонных средств и не требовавший отмены препарата. Впоследствии плевральный выпот не рецидивировал. Возникновение плеврального выпота чаще связано с более высокими дозами дазатиноба [8]. По нашему наблюдению, при возникновении побочных эффектов после временной отмены препарата целесообразна коррекция дозы дазатиноба в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата.

В последнее время в литературе широко обсуждается проблема качества жизни больных ХМЛ [9]. В данной работе мы проанализировали влияние ИТК 2-го поколения на качество жизни больных ХМЛ. В первую группу включили 35 пациентов с ХМЛ, получающих нилотиниб (800 мг) и дазатиноб (100 мг). Группу сравнения составили 40 условно здоровых лиц. В каждой группе выделяли людей зрелого и пожилого возраста.

Сравнение показателей у пациентов, принимающих ИТК 2-го поколения, и здоровых лиц показало, что качество жизни пациентов зрелого возраста снижено по шкалам физического благополучия (ощущение себя больным, побочные эффекты лечения, боли, тошнота, затруднение выполнения бытовых обязанностей, вынужденное пребывание в постели). Однако у больных ХМЛ пожилого возраста эти показатели намного выше, чем у представителей контрольной группы, многие из которых имеют хронические заболевания.

Чувство грусти, нервозность, мысли о смерти, беспокойство по поводу возможного ухудшения состояния (эмоциональное благополучие – опросник FACT-BRM) чаще сопровождают больных ХМЛ зрелого возраста и несколько реже – пациентов пожилого



возраста по сравнению со здоровыми лицами того же возраста (рис. 3).

У пациентов с ХМЛ всех возрастов отмечена высокая моральная поддержка со стороны семьи и друзей (отношения с друзьями, поддержка семьи, друзей; духовная близость с родными людьми). При этом активному общению в социуме отдают предпочтение люди зрелого возраста. Таким об-

разом, изучение качества жизни у больных ХМЛ имеет существенное значение для социальной адаптации пациентов, определяющее их трудовой прогноз и жизненный статус.

Заключение

В настоящее время иматиниб остается препаратом выбора при лечении больных ХМЛ. Препарат дазатиниб эффективен при лече-

нии больных ХМЛ, о чем свидетельствуют полученные результаты двухлетней выживаемости пациентов, сопоставимые с данными литературы. Оптимальные результаты в лечении больных ХМЛ достигаются только при раннем применении дазатиниба, так как его позднее назначение уменьшает эффективность лечения и приводит к снижению бессобытийной выживаемости. ☺

Литература

1. Melo J.V., Barnes D.J. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer // *Nat. Rev. Cancer*. 2007. Vol. 7. № 6. P. 441–453.
2. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2004. Vol. 18. № 3. P. 569–584, viii.
3. Quintás-Cardama A., Cortes J.E., O'Brien S. et al. Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia // *Cancer*. 2009. Vol. 115. № 13. P. 2912–2921.
4. Perrotti D., Jamieson C., Goldman J., Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120. № 7. P. 2254–2264.
5. Apperley J.F. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia // *Lancet Oncol.* 2007. Vol. 8. № 11. P. 1018–1029.
6. Baccarani M., Pileri S., Steegmann J.L. et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. vii72–77.
7. Овсянникова Е.Г., Давыдкин И.Л., Попов Е.А. и др. Эффективность дазатиниба в качестве терапии второй линии хронического миелолейкоза // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. № 24. Онкология, гематология и радиология. № 3. С. 56–59.
8. Porkka K., Khoury H.J., Paquette R.L. et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion // *Cancer*. 2010. Vol. 116. № 2. P. 377–386.
9. Семочкин С.В., Лория С.С., Курова Е.С. и др. Анализ качества жизни больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации на фоне терапии гливеком // *Современная онкология*. 2002. Т. 4. № 2. С. 67–70.

Experience with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia in Samara region

I.L. Davydkin¹, I.I. Sirotko², G.A. Yegorova², S.P. Krivova³, T.Yu. Stepanova³, R.K. Khayretdinov¹, L.A. Netrogolova¹, V.A. Rossiyev⁴, Ye.Yu. Fyodorova⁴, A.M. Osadchuk¹, N.K. Khomchuk⁵, N.V. Liseyeva¹, N.S. Kozlova¹

¹ State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Samara State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

² Ministry of Health of the Samara Region

³ Research Institute of Hematology, Transfusion Medicine and Intensive Therapy of the Samara State Medical University

⁴ State-Financed Health Institution 'M.I. Kalinin Samara Regional Clinical Hospital'

⁵ State-Financed Health Institution of the Samara Region 'Tolyatti City Clinical Hospital No.5'

Contact person: Igor Leonidovich Davydkin, dagi2006@rambler.ru

The article analyzes the data of observational study of 170 patients with chronic myeloid leukemia (CML) in Samara Region. The study has demonstrated efficacy of imatinib as an agent of choice in CML. In patients with unachieved or lost complete cytogenetic response, or after CML progression to an accelerated phase, switching to 2 generation tyrosine kinase inhibitors is indicated. The results of treatment with dasatinib were analyzed in 6 patients. Dasatinib was effective in terms of complete hematologic response and two-year survival; the findings were consistent with the literature data. Optimal treatment results were obtained only in patients with early dasatinib initiation after imatinib resistance development.

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib, dasatinib, quality of life



Редкое геморрагическое осложнение пункционной биопсии почечного трансплантата

С.А. Шутов, К.И. Данишян, Г.М. Галстян, Д.П. Максимов

Адрес для переписки: Сергей Александрович Шутов, oktava08@mail.ru

Представлен анализ клинического случая острой массивной кровопотери после диагностической манипуляции, выполненной на фоне нарушения плазменного звена гемостаза у пациента, перенесшего аллогенную трансплантацию почки. Показана эффективность и безопасность применения рекомбинантного активированного VII фактора свертывания (эптаког альфа (активированный)) препарата Коагил-VII (ЗАО «Генериум», Россия) с целью достижения гемостаза в экстренной ситуации. Быстрая и надежная остановка кровотечения позволила в дальнейшем выполнить необходимые лечебные мероприятия в полном объеме.

Ключевые слова: активированный VII фактор свертывания, острая массивная кровопотеря, аллогенная трансплантация почки, пункционная биопсия

Введение

Аллотрансплантация почки в наше время является рутинным методом радикального лечения терминальной хронической почечной недостаточности, что связано с совершенствованием и стандартизацией методов

хирургических операций, диагностики и лечения различных осложнений, внедрением в клиническую практику новых иммуносупрессивных препаратов. Выживаемость взрослых пациентов, которым была выполнена пересадка почки после диализа,

увеличилась почти вдвое [1, 2]. При необходимости подобную операцию выполняют повторно. Это связано с утратой функции трансплантата в остром периоде после вмешательства и, в особенности, в отдаленном посттрансплантационном периоде. Так, если к концу первого года после операции число функционирующих трансплантатов достигает 90% и более, то после 5 лет составляет 70%, а через 10–15 лет – лишь около 50% и даже ниже [3–6]. Одной из основных причин «потерь» трансплантированной почки в отдаленные сроки после трансплантации является прогрессирующая хроническая дисфункция трансплантата с исходом в терминальную хроническую почечную недостаточность, обусловленную широким спектром патологий различной природы. Важнейшими из них признаются нефросклероз вследствие хронического нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина и/или от-

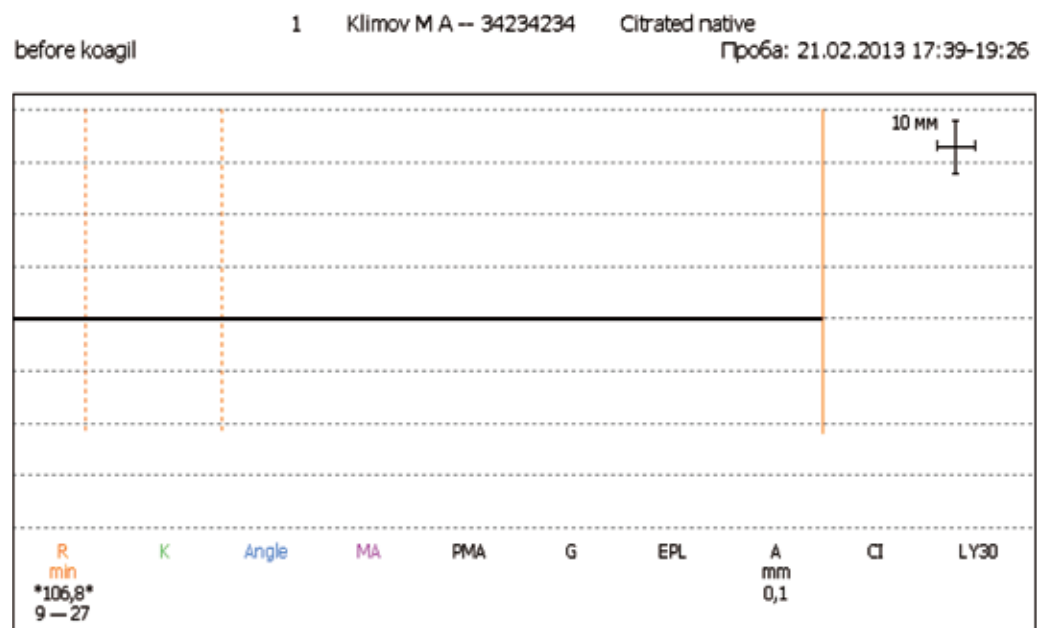


торжение – позднее острое либо хроническое. Бесспорную роль играют также неспецифический тубулоинтерстициальный склероз и рецидив основного заболевания в трансплантате [7–10]. Заболевания пересаженной почки в большинстве случаев характеризуются латентным течением и практически полным сходством клинико-функциональных проявлений [11–15]. Именно поэтому верификация повреждения трансплантата и выявление его доминирующего патогенетического механизма в настоящее время возможны только методами прижизненной морфологической диагностики. При наличии разнообразных методов исследования только гистологическая картина трансплантата, наличие или отсутствие тех или иных структурных изменений позволяют объективно диагностировать патологию, контролировать эффективность терапии и, в определенной мере, прогнозировать функциональное состояние органа.

В настоящее время чрескожная пункционная биопсия аллотрансплантированных почек стала рутинным диагностическим методом [16–18]. Общепринятым считается, что клинический диагноз отторжения почки и, соответственно, выбор лечения не могут быть правомочны без подтверждения результатами гистологического исследования биоптата трансплантированной почки. Его информативность составляет 92,8%, а серьезное осложнение пункционной биопсии – кровотечение – встречается крайне редко, с частотой не более 0,5% наблюдений [19–21]. В этой связи большой интерес представляет разбор клинического наблюдения массивного кровотечения после пункционной биопсии трансплантированной почки.

Клиническое наблюдение

Больной К., 48 лет, поступил в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России

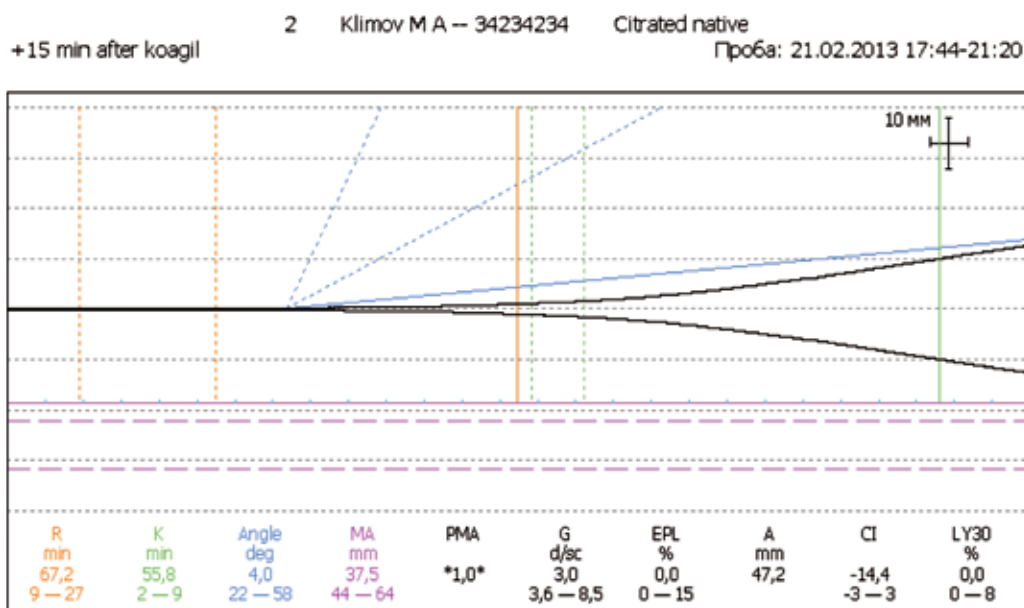


R – время реакции, K – время образования сгустка, MA – максимальная амплитуда.

Рис. 1. Тромбоэластограмма до введения препарата Коагил-VII

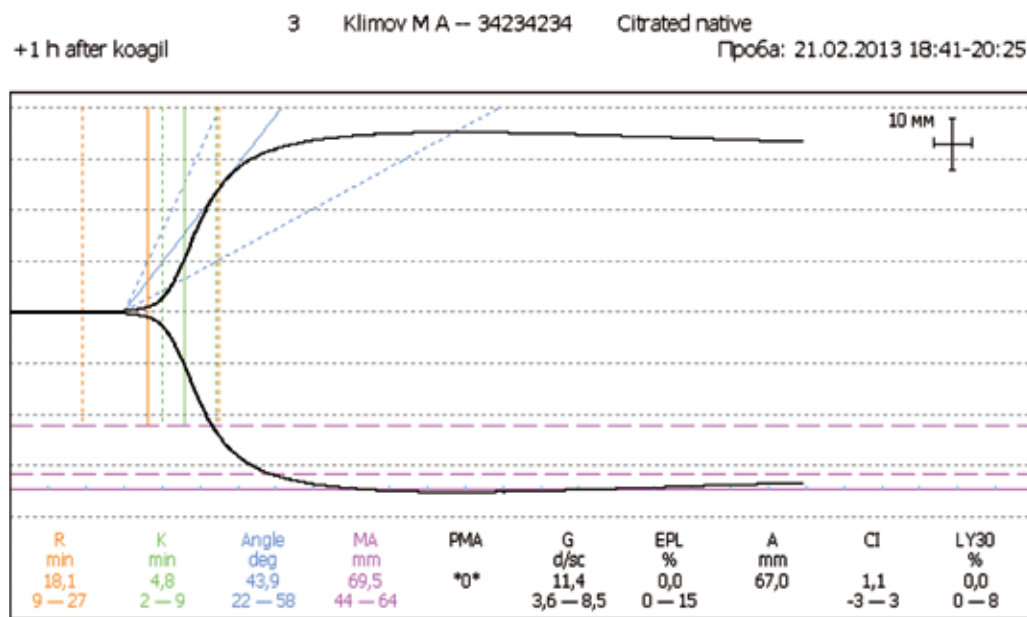
в феврале с.г. с клиническими и лабораторными признаками нарушения функции почечного трансплантата. Пациент находился на лечении программным гемодиализом с 25-летнего возраста. Причиной явилось прогрессирование хронического гломерулонефрита с исходом в терминальную стадию хронической почечной недостаточности. В 1991 г. впервые была выполнена аллогенная трансплантация почки в правую подвздошную область. Трансплантат функционировал в течение 5 лет, в 1996 г. была выполнена трансплантатэктомия. В 1998 г. была выполнена аллогенная трансплантация в левую подвздошную область. Трансплантат также функционировал в течение 5 лет, постепенно произошла утрата функции почечного трансплантата и его склерозирование. Трансплантатэктомия не выполнялась, поэтому пересаженный в 2004 г. третий по счету трансплантат был помещен в брюшную полость. В течение 2012 г. наблюдалось постепенное ухудшение функции почечного трансплантата, повышался уро-

вень азотемии (концентрация креатинина до 400 мкмоль/л), снижался объем диуреза, и в ноябре 2012 г. были возобновлены процедуры гемодиализа. Поводом для госпитализации в наш центр явилась необходимость уточнения характера поражения почечного трансплантата. С целью решения этой задачи 21.02.2013 была выполнена чрескожная пункционная биопсия трансплантата. Через 1,5 часа после манипуляции у пациента развилась картина геморрагического шока: потеря сознания, бледность кожного покрова, холодный липкий пот, артериальное давление 74/30 мм рт. ст., снижение уровня гемоглобина на 29 г/л (с 70 г/л до 41 г/л). В крайне тяжелом состоянии больной был переведен в отделение реанимации. По данным ультразвукового исследования в брюшной полости – значительное количество свободной жидкости. Показатели тромбоэластограммы (рис. 1) и удлинение АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) до 155 с отражали гипокоагуляцию в плазменном звене гемостаза. Таким образом,



R – время реакции, K – время образования сгустка, MA – максимальная амплитуда.

Рис. 2А. Тромбоэластограмма через 15 минут после введения препарата Коагил-VII



R – время реакции, K – время образования сгустка, MA – максимальная амплитуда.

Рис. 2Б. Тромбоэластограмма через 1 час после введения препарата Коагил-VII

у пациента было диагностировано внутрибрюшное кровотечение с развитием геморрагического шока после чрескожной пункционной биопсии почечного трансплантата в брюшной полости, выполненной на фоне выраженной гипокоагуляции.

Именно эти два момента – гипокоагуляция и внутрибрюшное расположение почечного трансплантата – явились ключевыми в развитии угрожающего жизни осложнения. В реанимационном отделении была начата заместительная трансфузионно-ин-

фузионная терапия. С гемостатической целью был введен рекомбинантный активированный VII фактор свертывания Коагил-VII в дозе 80 мкг/кг (4,8 мг), через 15 минут после этого по данным тромбоэластограммы было зафиксировано улучшение показателей свертывания крови (рис. 2А), а через 1 час – нормализация (рис. 2Б). Было также определено АЧТВ, которое сократилось до 44 с. После стабилизации состояния пациент был переведен в операционную для выполнения экстренного хирургического вмешательства. При лапароскопии было обнаружено около 3000 мл крови со сгустками в брюшной полости. На передней поверхности почечного трансплантата были выявлены два отверстия до 3 мм – следы биопсии. Кровотечения на момент ревизии не было. Санация продолжалась около двух часов и закончилась дренированием брюшной полости. На заключительном этапе операции было отмечено ухудшение гемостаза, повышение кровоточивости раневой поверхности, что дало нам основание предположить рецидив гипокоагуляционного состояния. Был повторно введен рекомбинантный активированный VII фактор свертывания в дозе 80 мкг/кг (4,8 мг), и показатели тромбоэластограммы сместились в зону нормальных значений (рис. 3). Послеоперационный период протекал без осложнений. Кровотечение не рецидивировало. Дренажи были последовательно удалены на вторые и третьи сутки. В отделении реанимации пациент находился в течение четырех суток. Гистологическая картина биопсионного материала соответствовала острому и хроническому процессу отторжения трансплантата. В дальнейшем больному была выполнена нефрэктомия.

Обсуждение

Сочетание атипичного расположения почечного трансплантата и гипокоагуляции привело к раз-

Коагил - VII

Эптаког альфа
(активированный)

*Сокровища технологий
для дара жизни*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Коагил-VII:

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа [активированный]. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 флакон с препаратом содержит:

эптаког альф	1,2 мг	2,4 мг	4,8 мг
[активированный]	60 КЕД/	120 КЕД/	240 КЕД/
	60 тыс. МЕ;	120 тыс. МЕ;	240 тыс. МЕ);
натрия хлорид	5,84 мг,	11,68 мг,	23,36 мг;
кальция хлорида	2,94 мг	5,88 мг,	11,76 мг;
дигидрат	2,64 мг,	5,28 мг,	10,56 мг;
глицилглицин	0,14 мг,	0,28 мг,	0,56 мг;
Полисорбат-80	60,0 мг,	120,0 мг,	240,0 мг.

1 КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель – вода для инъекций.
1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа [активированный] – 0,6 мг.
Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08

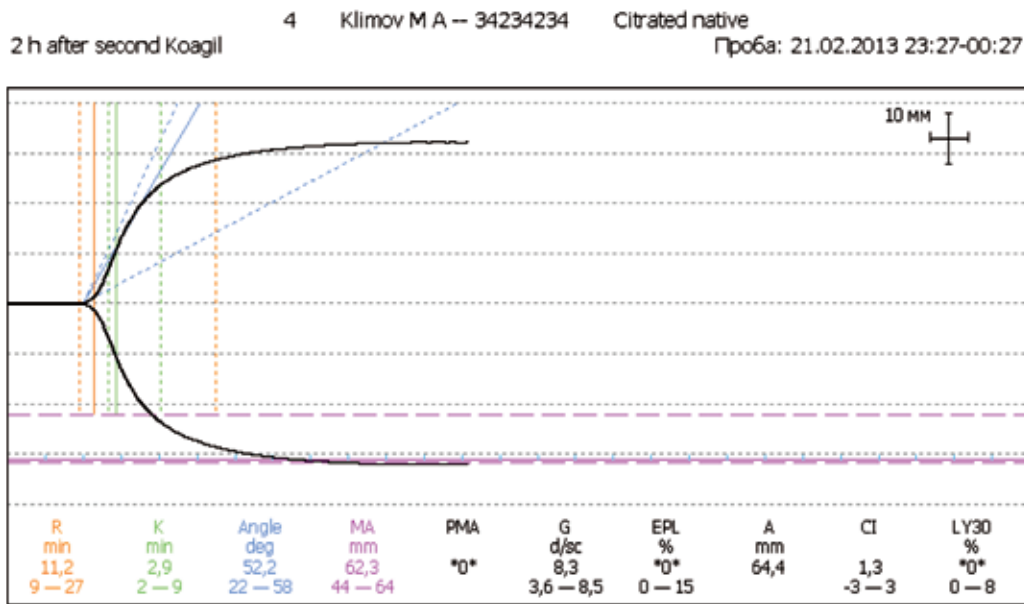
Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с
- гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX;
- врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII;
- тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

реклама



R – время реакции, K – время образования сгустка, MA – максимальная амплитуда.

Рис. 3. Тромбоэластограмма через 2 часа после повторного введения препарата Коагил-VII

витию массивного внутрибрюшного кровотечения и геморрагического шока после чрескожной пункционной биопсии. Интенсивная заместительная инфузионно-трансфузионная терапия позволила стабилизировать состояние пациента и выполнить санационную операцию. Ключевым моментом явилось введение с целью гемостаза рекомбинантного активированного VII фактора свертывания. Следует отметить, что при выполнении хирургического вмешательства клиническая картина является ведущей в определении результативности гемостатической терапии. При выполнении операции мы наблюдали картину остановившегося кровотечения из дефектов почечного трансплантата, не было отмечено повышенной кровоточивости тканей. Интраоперационная картина подтверждалась данными тромбоэластограммы, которые отражали нормализацию показателей гемостаза. К концу операции через два часа после первого введения препарата Коагил-VII на тромбоэластограмме вновь зафиксирована гипокоагуляция, которая также

была успешно скорректирована повторным введением рекомбинантного активированного VII фактора свертывания. В настоящее время изучается эффективность рекомбинантного активированного VII фактора свертывания (rVIIa) при использовании по незарегистрированным показаниям. При введении rVIIa активированные тромбоциты предоставляют свою поверхность для активации фактора X, что ведет к образованию большого количества тромбина, достаточного для превращения фибриногена в фибрин, а также для активации ингибитора фибринолиза. При введении избыточного количества rVIIa пациенту препарат продолжает активировать фактор X в течение всего времени существования rVIIa в организме, и весь образующийся при этом фактор Xa включается в протромбиновый комплекс. Прямая активация фактора X на активированных тромбоцитах в отсутствие тканевого фактора значительно улучшает генерацию тромбина, что объясняет механизм гемостатического действия rVIIa при кровотечениях, возника-

ющих у пациентов с нормальным содержанием факторов свертывания.

Одним из интегральных лабораторных тестов объективной оценки системы гемостаза является тромбоэластограмма. Метод тромбоэластограммы широко используется во время хирургического вмешательства, поскольку позволяет оценить в реальном времени все звенья свертывающей системы крови (плазменное, тромбоцитарное и систему фибринолиза). Это выгодное отличие тромбоэластографии от стандартных коагулологических тестов, которые могут оценить лишь некоторые цепочки коагулологического каскада или уровень отдельных факторов свертывания, но не весь каскад в целом. Полученные данные о времени образования сгустка, скорости его роста, величине, упругости и растворении сгустка в процессе фибринолиза позволяют оценить практически все ключевые моменты в системе гемостаза и своевременно назначить патогенетически обоснованную терапию.

Заключение

Переломным моментом в улучшении состояния нашего пациента явилось введение рекомбинантного активированного VII фактора свертывания препарата Коагил-VII с целью гемостаза, что позволило восполнить потерянные объемы и форменные элементы крови инфузионно-трансфузионной терапией и выполнить санационную операцию. Приведенный случай показывает эффективность терапии препаратом Коагил-VII для максимально быстрой остановки массивного кровотечения и его безопасности в отношении тромбообразования при выполнении лапароскопической операции. Объективной оценкой явилась визуальная интраоперационная картина и данные лабораторных тестов. ☺



Литература

1. *Oniscu G.C., Brown H., Forsythe J.L.* Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 6. P. 1859–1865.
2. *Наст С.С., Коэн А.Х.* Патология трансплантированной почки // *Руководство по трансплантации почки: пер. с англ. 3-е изд.* Тверь: Триада, 2004. С. 325–350.
3. *Kawut S.M., Lederer D.J., Keshavjee S. et al.* Outcomes after lung retransplantation in the modern era // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 177. № 1. P. 114–120.
4. *Meier-Kriesche H.U., Morris J.A., Chu A.H. et al.* Mycophenolate mofetil vs azathioprine in a large population of elderly renal transplant patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. № 11. P. 2864–2869.
5. *Opelz G., Döhler B.; Collaborative Transplant Study.* Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation // *Transplantation.* 2009. Vol. 87. № 6. P. 795–802.
6. *Opelz G., Döhler B., Süsal C.* Analysis of positive kidney, heart, and liver transplant crossmatches reported to the Collaborative Transplant Study // *Hum. Immunol.* 2009. Vol. 70. № 8. P. 627–630.
7. *Столяревич Е.С.* Хроническая трансплантационная нефропатия: механизмы развития и факторы прогрессирования (Обзор литературы, часть 2) // *Нефрология и диализ.* 2002. Т. 4. № 1. С. 24–32.
8. *Томилина Н.А., Столяревич Е.С., Баранова Ф.С. и др.* Факторы риска поздней дисфункции трансплантированной почки // *Нефрология и диализ.* 2003. Т. 5. № 1. С. 70–75.
9. *Freese P.M., Svalander C.T., Mölne J., Nyberg G.* Renal allograft glomerulopathy and the value of immunohistochemistry // *Clin. Nephrol.* 2004. Vol. 62. № 4. P. 279–286.
10. *Abo-Zenah H., Katsoudas S., de Takats D. et al.* Early progressive interstitial fibrosis in human renal allografts // *Clin. Nephrol.* 2002. Vol. 57. № 1. P. 9–18.
11. *Alperovich G., Maldonado R., Moreso F. et al.* Glomerular enlargement assessed by paired donor and early protocol renal allograft biopsies // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4. № 4. P. 650–654.
12. *Azevedo F., Alperovich G., Moreso F. et al.* Glomerular size in early protocol biopsies is associated with graft outcome // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5. № 12. P. 2877–2882.
13. *Banfi G., Villa M., Cresseri D., Ponticelli C.* The clinical impact of chronic transplant glomerulopathy in cyclosporine era // *Transplantation.* 2005. Vol. 80. № 10. P. 1392–1397.
14. *Câmara N.O., Silva M.S., Nishida S. et al.* Proximal tubular dysfunction is associated with chronic allograft nephropathy and decreased long-term renal-graft survival // *Transplantation.* 2004. Vol. 78. № 2. P. 269–275.
15. *Cosio F.G., Grande J.P., Wadei H. et al.* Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5. № 10. P. 2464–2472.
16. *Шумаков В.И., Малое И.П., Ильинский И.М.* Виды патологии аллотрансплантированных трупных почек в позднем послеоперационном периоде по данным исследования пункционных биоптатов // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2000. № 1. С. 11–14.
17. *Gibney E.M., Edelstein C.L., Wiseman A.C., Bak T.* Page kidney causing reversible acute renal failure: an unusual complication of transplant biopsy // *Transplantation.* 2005. Vol. 80. № 2. P. 285–286.
18. *Hara S., Matsushita H., Yamaguchi Y. et al.* Allograft glomerulitis: histologic characteristics to detect chronic humoral rejection // *Transplant. Proc.* 2005. Vol. 37. № 2. P. 714–716.
19. *Ishii Y., Sawada T., Kubota K. et al.* Injury and progressive loss of peritubular capillaries in the development of chronic allograft nephropathy // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. № 1. P. 321–332.
20. *Lopes J.A., Moreso F., Riera L. et al.* Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. № 4. P. 1595–1600.
21. *Seron D.* Early diagnosis of chronic allograft nephropathy by means of protocol biopsies // *Transplant. Proc.* 2004. Vol. 36. № 3. P. 763–764.

Rare bleeding complication after needle biopsy of kidney allograft

S.A. Shutov, K.I. Danishyan, G.M. Galstyan, D.P. Maksimov

Federal State Budgetary Institution 'Hematological Research Center' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Sergey Aleksandrovich Shutov, oktava08@mail.ru

This is a case report of acute massive bleeding after diagnostic intervention in patient with kidney allograft and plasma coagulation disorder. Efficacy and safety of recombinant activated coagulation factor VII eptacog alpha (activated) (Coagil-VII, ZAO Generium, Russia) was demonstrated in the emergency control of bleeding. Fast and safe bleeding control enabled further accomplishing full-scale treatment procedures.

Key words: *activated coagulation factor VII, acute massive hemorrhage, renal allograft, needle biopsy*

гематология



MALT-лимфома желудка: современное состояние проблемы

Ю.В. Косталанова, И.А. Королева, И.Л. Давыдкин,
А.М. Осадчук, Т.А. Гриценко

Адрес для переписки: Юлия Владимировна Косталанова, kostalanova@yandex.ru

В обзоре представлен современный взгляд на эпидемиологию, патогенез и терапию MALT-лимфом желудка. Показано, что хронический атрофический гастрит, рак желудка и MALT-лимфома желудка имеют общие звенья патогенеза, связанные с персистенцией *Helicobacter pylori*. Описаны алгоритмы ведения пациентов с различными стадиями MALT-лимфом желудка.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, MALT-лимфома, эпидемиология, патогенез, химиотерапия

Эпидемиология MALT-лимфом желудка

Средний показатель заболеваемости MALT-лимфомами желудка составляет 1 на 100 000 населения в год [1]. Тем не менее заболеваемость мальтомами сильно варьирует. Так, в Северной Африке заболеваемость мальтомами желудка достигает 6,3 на 100 000 в год у мужчин и 3,8 на 100 000 у женщин, а в Германии средний показатель заболеваемости MALT-лимфомами желудка составляет 0,2 на 100 000 населения в год [2]. Лимфома маргинальной зоны, ассоциированная со слизистыми оболочками (Mucosa Associated Lymphoid Tissue – MALT), составляет 7,6%

всех неходжкинских лимфом. Процесс может возникать в любых экстранодальных зонах, но большую часть (треть всех случаев) составляют лимфомы желудка [3]. Средний возраст заболеваемости MALT-лимфомами желудка составляет 61 год [4]. У 90% пациентов развитие MALT-лимфом желудка ассоциируется с *Helicobacter pylori* [5]. Данные авторитетных источников свидетельствуют о том, что заболеваемость MALT-лимфомами желудка в экономически развитых странах снижается, что обусловлено уменьшением уровня инфицирования *H. pylori* [6]. Средняя заболеваемость женщин MALT-лимфомами желудка

несколько превышает таковую у пациентов мужского пола, соотношение равно 1,1–1,2 : 1 [7].

Хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит, рак желудка и MALT-лимфома желудка. Что общего?

H. pylori широко распространена в человеческой популяции. В высокоразвитых странах инфицированность *H. pylori* населения в целом составляет 30%, а людей старше 50-летнего возраста – более 50% [8]. В развивающихся странах показатель инфицированности *H. pylori* превышает 60–70% [9]. MALT-лимфома тесно ассоциирована с хроническими воспалительными процессами, сопровождающимися повышенной пролиферацией экстранодальной лимфоидной ткани. В 90% случаев фактором, стимулирующим хроническое воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ), является *H. pylori* [10]. Таким образом, *H. pylori*-ассоциированный гастрит практически всегда предшествует появлению MALT-лимфомы [11]. Показано, что гиперплазия лимфоидной ткани в СОЖ (MALT) связана с активацией *H. pylori*



T-лимфоцитов [12]. T-лимфоциты, сенсибилизированные *H. pylori*, стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов, сопровождающуюся формированием организованной лимфоидной ткани в СОЖ. Однако только у немногих пациентов с гиперплазией лимфоидной ткани развивается MALT-лимфома желудка.

Доказано, что возникновение MALT-лимфомы желудка обусловлено генетическими факторами человека и степенью вирулентности *H. pylori*. Так, при попадании в макроорганизм *H. pylori* контактирует с толл-подобными рецепторами (toll-like receptors – TLR) слизистых оболочек пищеварительного тракта. Эпителиоциты желудка экспрессируют TLR 2, 4, 5 и 9-го типов, взаимодействующие с липопротеинами, липополисахаридами и флагеллинами бактерии [13]. Активация TLR воздействует на секрецию цитокинов эпителиальными клетками, процессинг и презентацию антигенов инфекционного агента клеткам хозяина [14]. Показано, что полиморфизм TLR4-рецептора (toll-like receptor 4) – главного рецептора липополисахарида В-клеток мантимальной зоны – обуславливает измененный иммунный ответ, что может индуцировать возникновение MALT-лимфомы желудка [15]. Со временем под влиянием перманентной антигенной стимуляции В-лимфоциты накапливают различные генетические aberrации: t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32) и t(14;18)(q32;q21). Хромосомная транслокация t(11;18)(q21;q21) затрагивает сайт гена API2 (apoptosis inhibitor 2)-MALT1, увеличивая его активность. Продукт этого гена – протеин MALT1 способен деактивировать серию каспаз, участвующих в процессе апоптоза, и, соответственно, обладает антиапоптотическим свойством. Для MALT-лимфом также характерно нарушение нормальной активности важного супрессора опухоли – гена *bcl-10* (*B-cell lymphoma-10*), что наблюдается при мутациях t(1;14)(p22;q32). В результате транслокации ген *bcl-10* теряет

свою проапоптотическую активность и противоопухолевый потенциал. При t(14;18)(q32;q21) происходит нарушение функции гена MALT1 [16]. Несмотря на то что эти транслокации затрагивают разные гены, все они приводят к активации ядерного фактора каппа-В (nuclear factor-каппа В – NF-κB), являющегося ключевым регулятором экспрессии генов, отвечающих за пролиферацию и апоптоз лимфоцитов [17]. Транскрипционный фактор NF-κB состоит из двух субъединиц p50 и p65 и существует как комплекс с белком ингибиторной субъединицей (inhibitory subunit) NF-κB (IκB) в неактивной форме. Активация компонента IκK приводит к фосфорилированию NF-κB с последующим отщеплением IκB. При этом NF-κB транслоцируется в ядро и активирует онкогены [18]. Показано, что активация NF-κB в наибольшей степени характерна для *cagA*-позитивных штаммов *H. pylori*, что обусловлено их способностью индуцировать экспрессию особого продукта транскрипции, обеспечивающего выработку эпителиоцитами интерлейкина 8, активацию пролиферации и апоптоза, изменение цитоскелета эпителиальной клетки, обеспечивающее ее максимальное удобство для адгезии бактерий [19]. Переданный эпителиоциту пептидогликан выполняет роль активатора неспецифического ответа посредством NF-κB.

В последних исследованиях показано, что у пациентов, лечившихся по поводу MALT-лимфомы, ассоциированной с *H. pylori*, в течение последующих 2–17 лет достаточно часто развивается аденокарцинома желудка [20]. Установлено, что общим звеном патогенеза MALT-лимфом, так же как и рака желудка, является изменение соотношения между митотической активностью и апоптозом генетически измененных клеток, индуцированное персистенцией *H. pylori*. Проведенные исследования свидетельствуют о наличии большого количества солитарных эпителиальных клеток ней-

роэндокринного происхождения внутри очага MALT-лимфомы. Данные клетки иммунопозитивны к хромогранину А и способны выделять цитоцератин, что свидетельствует об участии диффузной эндокринной системы в формировании не только хронического атрофического гастрита, но и MALT-лимфомы [21]. Установлено, что Th2 иммунный ответ является общим как для хронического атрофического гастрита, рака желудка, так и для MALT-лимфомы желудка [22]. Показано, что атрофический мультифокальный гастрит служит предиктором развития MALT-лимфомы, поскольку именно он ассоциируется с гиперплазией лимфоидной ткани в СОЖ, служащей фоном для возникновения MALT-лимфомы желудка. Атрофический *H. pylori*-ассоциированный гастрит является предраковым процессом, увеличивающим вероятность появления рака желудка кишечного типа. Нарушение процессов клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ при всех заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*, имеет общие звенья патогенеза. Так, под влиянием *H. pylori* эпителиальные клетки СОЖ способны выделять тимусный стромальный лимфопоэтин (thymic stromal lymphopoietin, TSLP), индуцирующий созревание и повышение выживаемости дендритных клеток, стимулирующий экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) II класса, CD54, CD80, CD83, CD86, а также специфического для дендритных клеток белка DC-LAMP (dendritic cell lysosome-associated membrane protein). Факторы, вовлеченные в развитие аллергических заболеваний, увеличивают экспрессию TSLP в эпителии, что приводит к сильному повышению активации Th2 дендритными клетками, усугубляющему воспалительные реакции. Th2-ответ запускает размножение В-лимфоцитов, однако молекулярные основы этого процесса недостаточно изучены.



Считается, что гипергастринемия в сочетании с другими факторами роста (HGF, TGF-альфа, EGF) индуцирует развитие неопластической трансформации как эпителиальных, так и лимфоидных клеток посредством мутаций ряда протоонкогенов (C-myc, K-ras, C-fos). При раке желудка, как и при MALT-лимфоме, отмечается усиление экспрессии циклооксигеназы-2, связанной с гипергастринемией и другими факторами роста, способствующими ангиогенезу (простагландины, bFGF, VEGF) [23].

На сегодняшний день не до конца ясна природа антигена *H. pylori*, стимулирующего клоновую пролиферацию В-лимфоцитов. Нуждается в детализации функция дендритных клеток и провоспалительных цитокинов в развитии MALT-лимфомы. Не совсем понятна специфика активации дендритных клеток у пациентов с MALT-лимфомами. Необходимо продолжить исследование путей опухолевой прогрессии у пациентов, инфицированных *H. pylori*, при помощи определения экспрессии ключевых регуляторных молекул: Ki-67, Bcl-2, p53.

Современные подходы к лечению MALT-лимфом желудка

Выбор тактики лечения MALT-лимфом определяется стадией заболевания. У пациентов с I стадией MALT-лимфомы, за исключением пациентов с транслокацией t(11;18), следует применить эрадикационную терапию *H. pylori*. Если после проведения эрадикационной терапии симптомы заболевания сохраняются, рекомендуется проведение эндоскопического исследования желудка и выполнение инвазивных

методов определения *H. pylori* в сроки до 3 месяцев от начала лечения (уровень доказательности II A). При наличии морфологической регрессии MALT-лимфомы и успешной эрадикации *H. pylori* требуется динамическое наблюдение через 3 месяца от начала терапии. Если схема первой линии эрадикационной терапии была неэффективной, требуется проведение эрадикации *H. pylori* схемой второй линии. Безусловность применения второй линии эрадикационной терапии определяет необходимость выполнения посева *H. pylori* на чувствительность к антибиотикам. Отсутствие регрессии MALT-лимфомы после проведения эрадикационной терапии определяет необходимость проведения лучевой терапии. При этом в зону облучения следует включать желудок и перигастральные лимфатические узлы. Рекомендованная разовая очаговая доза – 2 Гр, суммарная очаговая доза – 30–40 Гр. При каждом сеансе облучения желудок должен быть одинакового объема (уровень доказательности III B). При наличии MALT-лимфомы после успешной эрадикации возбудителя рекомендуется выжидательная тактика с перманентным эндоскопическим мониторингом каждые 3 месяца в течение года. В отсутствие улучшения в течение года решается вопрос о назначении лучевой терапии или химиотерапии с ритуксимабом. Эффективность лучевой терапии оценивается через 3–6 месяцев, в случае отрицательных результатов назначается химиотерапия. Назначение химиотерапии показано пациентам с MALT-лимфомами, не ответившим на антибактериальную и лучевую терапию, а также

при диссеминированной стадии заболевания. В химиотерапии MALT-лимфом применяют схемы с алкилирующими препаратами (циклофосфан или хлорамбуцил), антрациклинсодержащие схемы, схемы с митоксантроном и преднизолоном, пуриновыми аналогами нуклеозидов (флударабин, кладрибин) [24].

В отсутствие активной инфекции *H. pylori* и при отрицательных серологических тестах пациентам с I и II стадиями MALT-лимфомы, так же как и больным с t(11;14), лечение заболевания начинается с лучевой терапии. При этом у больных с t(11;14) при наличии остаточной опухоли требуется дополнительное локальное облучение в дозе 10–14 Гр, после 2–3-недельного перерыва по окончании основного курса лучевой терапии. Наличие противопоказаний к лучевой терапии определяет необходимость применения монотерапии ритуксимабом (уровень доказательности III C). При полной ремиссии требуется эндоскопическое обследование пациентов не реже 1 раза в 6 месяцев, а затем ежегодно.

Наличие IV – распространенной – стадии MALT-лимфомы предусматривает динамическое наблюдение за пациентом в отсутствие болевого синдрома или осложнений, требующих хирургического вмешательства. Болевой синдром диктует необходимость применения иммунохимиотерапии или локальной лучевой терапии на пораженную часть органа в суммарной дозе 20–40 Гр в зависимости от переносимости лечения. При рецидиве может назначаться монотерапия ритуксимабом или комбинированное лечение, включающее ритуксимаб и цитостатическую терапию [25]. ☺

Литература

1. Morgner A., Bayerdörffer E., Neubauer A., Stolte M. Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter pylori // Gastroenterol. Clin. North Am. 2000. Vol. 29. № 3. P. 593–607.
2. Ben-Khelifa H. Gastric lymphoma: is the worldwide incidence rising? // Gastrointest. Endosc. 2002. Vol. 56. № 6. P. 955.
3. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при MALT-лимфоме желудка // Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2010. С. 276–278.



4. *Gisbert J.P., Aguado B., Luna M. et al.* Gastric MALT lymphoma: clinical characteristics and prevalence of *H. pylori* infection in a series of 37 cases // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2006. Vol. 98. № 9. P. 655–665.
5. *Wotherspoon A.C., Doglioni C., Diss T.C. et al.* Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori* // *Lancet.* 1993. Vol. 342. № 8871. P. 575–577.
6. *Luminari S., Cesaretti M., Marcheselli L. et al.* Decreasing incidence of gastric MALT lymphomas in the era of anti-*Helicobacter pylori* interventions: results from a population-based study on extranodal marginal zone lymphomas // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. № 4. P. 855–859.
7. *Raderer M., Streubel B., Woehrer S. et al.* High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. № 9. P. 3349–3352.
8. *Mégraud F.* Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1993. Vol. 22. № 1. P. 73–88.
9. *Morgan D.D., Clayton G., Kleanthous H.* Molecular fingerprinting of *Helicobacter pylori*: an evaluation of methods // *Basic and clinical aspects of Helicobacter pylori infection* / Ed. by G. Gasbarini, S. Pretolani. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1994. P. 206–212.
10. *Zucca E., Bertoni F., Roggero E. et al.* Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. № 12. P. 804–810.
11. *Parsonnet J., Hansen S., Rodriguez L. et al.* *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. № 18. P. 1267–1271.
12. *Hussell T., Isaacson P.G., Crabtree J.E., Spencer J.* *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue // *J. Pathol.* 1996. Vol. 178. № 2. P. 122–127.
13. *Bäckhed F., Rokbi B., Torstensson E. et al.* Gastric mucosal recognition of *Helicobacter pylori* is independent of Toll-like receptor 4 // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 187. № 5. P. 829–836.
14. *Schmausser B., Andrusis M., Endrich S. et al.* Expression and subcellular distribution of toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on the gastric epithelium in *Helicobacter pylori* infection // *Clin. Exp. Immunol.* 2004. Vol. 136. № 3. P. 521–526.
15. *Hellmig S., Fischbach W., Goebeler-Kolve M.E. et al.* Association study of a functional Toll-like receptor 4 polymorphism with susceptibility to gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // *Leuk. Lymphoma.* 2005. Vol. 46. № 6. P. 869–872.
16. *Ледин Е.В., Серяков А.П., Асташиов В.Л.* MALT-лимфома желудка: клиника, диагностика и лечение // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011. Т. 21. № 1. С. 69–78.
17. *Farinha P., Gascoyne R.D.* Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 26. P. 6370–6378.
18. *Du M.Q.* MALT lymphoma: recent advances in aetiology and molecular genetics // *J. Clin. Exp. Hematop.* 2007. Vol. 47. № 2. P. 31–42.
19. *Blaser M.J.* The biology of cag in the *Helicobacter pylori*-human interaction // *Gastroenterology.* 2005. Vol. 128. № 5. P. 1512–1515.
20. *Copie-Bergman C., Locher C., Levy M. et al.* Metachronous gastric MALT lymphoma and early gastric cancer: is residual lymphoma a risk factor for the development of gastric carcinoma? // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. № 8. P. 1232–1236.
21. *Sutak J., Stoddard C., Smith M.E.* Solitary epithelial cells in B cell gastric MALT lymphoma // *J. Clin. Pathol.* 2005. Vol. 58. № 11. P. 1226–1228.
22. *O'Rourke J.L.* Gene expression profiling in *Helicobacter*-induced MALT lymphoma with reference to antigen drive and protective immunization // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 23. Suppl. 2. P. S151–S156.
23. *Пасечников В.Д., Чуков С.З., Котелевец С.М.* Профилактика рака желудка на основе эрадикационной терапии предопухолевых заболеваний // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2003. Т. 13. № 4. С. 11–20.
24. *Bertoni F., Zucca E.* State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 26. P. 6415–6420.
25. *Поддубная И.В., Савченко В.Г.* Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Медиа Медика, 2013. 104 с.

Gastric MALT lymphoma: a current update on the problem

Yu.V. Kostalanova, I.A. Korolyova, I.L. Davydkin, A.M. Osadchuk, T.A. Gritsenko

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Samara State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Yuliya Vladimirovna Kostalanova, kostalanova@yandex.ru

The article presents the latest information on epidemiology, pathogenesis and management of gastric MALT lymphomas. Helicobacter pylori persistence may be a common pathogenetic mechanism in chronic atrophic gastritis, gastric cancer and gastric MALT lymphoma. Management of patients with different stages of gastric MALT lymphomas is presented.

Key words: *Helicobacter pylori, MALT lymphoma, epidemiology, pathogenesis, chemotherapy*

ОНКОЛОГИЯ



Гепатоцеллюлярный рак: современная конфигурация лечебной пирамиды

Повышение эффективности лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) по праву считается одной из наиболее серьезных проблем современной онкологии. Наилучших результатов в лечении ГЦР можно добиться при условии выявления заболевания на ранних стадиях и используя хирургические методы лечения. Однако у большинства больных эти методы не показаны. Проблема осложняется тем, что у части больных ГЦР развивается на фоне цирроза печени, вызванного вирусом гепатита или злоупотреблением алкоголем. Должны ли пациенты с вирусными гепатитами и ГЦР получать противовирусную терапию до, во время и после противоопухолевого лечения? Как решить проблему лекарственного гепатита у таких пациентов на фоне полихимиотерапии? Какие современные методы лучевой диагностики используются при ГЦР? Как выбрать тактику лечения пациента с ГЦР? Этим и другим вопросам диагностики и лечения ГЦР был посвящен сателлитный симпозиум компании «Байер», прошедший 12 сентября 2013 г. в Санкт-Петербурге в рамках VIII Съезда онкологов России.



Профессор
И.Г. Никитин

Медико-социальную значимость вирусных гепатитов сложно переоценить: проблемой является как огромная распространенность вирусов в популяции, так и тесная связь между хроническими вирусными гепатитами и развитием гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Как отметил профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский государ-

Вирусные гепатиты и гепатоцеллюлярный рак

ственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России Игорь Геннадьевич НИКИТИН, основным онкогенным вирусом на сегодняшний день считается вирус гепатита В (HBV). Однако многочисленные исследования эпидемиологии ГЦР показали, что это заболевание может быть вызвано также вирусами гепатита С (HCV) и D. При этом в странах Азии основной причиной развития ГЦР являются вирусные гепатиты В и D, а в Европе заболеваемость ГЦР напрямую зависит от распространенности хронического вирусного гепатита С. Значимы и другие факторы, например, использование стероидов, злоупотребление алкоголем, наличие наследственного гемохроматоза, наследственной тирозинемии и др. Отдельную проблему представляет собой вирус гепатита D, поскольку вызываемое им заболева-

ние медицина сегодня не умеет ни лечить, ни даже контролировать. Пациенты, инфицированные вирусом гепатита D, умирают в течение 5–7 лет от цирроза печени, ГЦР или прогрессирующей декомпенсации заболевания. Поскольку вирусный гепатит D тесно связан с вирусным гепатитом В, основным методом борьбы с этими заболеваниями является вакцинапрофилактика HBV. В зависимости от активности процесса хронический гепатит В можно классифицировать следующим образом:

- носительство HBsAg (повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) не более 2 норм (N), отсутствие HBeAg в сыворотке крови (-), уровень вирусемии HBV < 10⁴ копий/мл);
- иммуноактивный гепатит В (АЛТ > 2N, HBeAg (±), уровень вирусемии HBV > 10⁴ копий/мл);



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

- иммунотолерантный гепатит В (АЛТ < 2N, HBeAg (+), уровень вирусии HBV > 10⁴ копий/мл).

Наибольшую опасность представляет собой иммуноактивный гепатит, сопровождающийся репликацией вируса, реакциями со стороны иммунной системы и цитолизом.

Существующие сегодня препараты (прежде всего – аналоги нуклеозидов) позволяют контролировать процесс репликации, однако прекращение курса лечения, как правило, приводит к возобновлению сборки вирусных копий и дальнейшему прогрессированию заболевания. Более того, через несколько лет непрерывной терапии контроль над репликацией нередко утрачивается из-за появления специфических мутантных штаммов HBV. Скорость развития резистентности напрямую зависит от того, препарат какого поколения получает больной: на фоне использования энтекавира и тенофовира, наиболее современных препаратов из группы аналогов нуклеозидов, резистентность развивается значительно медленнее¹. Именно поэтому пациентам с высокой ожидаемой продолжительностью жизни следует назначать препараты последнего поколения. Существуют данные, указывающие на целесообразность продолжения противовирусной терапии энтекавиром даже у пациентов с уже развившимся ГЦР, поскольку данная терапия позволяет контролировать вирусную нагрузку и уменьшает выраженность клинических проявлений цирроза печени и в конечном счете улучшает общую выживаемость (рис. 1)².

В рекомендациях Американской ассоциации по изучению болез-

ней печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) говорится о необходимости проведения профилактической противовирусной терапии носителям HBsAg в начале курса химиотерапии. То же относится и к иммуносупрессивной терапии – пациенты, у которых обнаружены антитела к HBV, должны получать аналоги нуклеозидов вне зависимости от того, выявляется ли в крови вирусная ДНК или нет (рис. 2).

Несколько иначе выглядит ситуация с гепатитом С. Хотя случаи острого течения заболевания в последнее время регистрируются все реже, проблема хронического гепатита С пока не решена. Помимо ГЦР, HCV-инфекция сегодня ассоциируется с такими онкологическими заболеваниями, как гемобластозы и неходжкинская лимфома³. Кроме того, естественным течением хронического гепатита С считается медленное (в течение десятилетий) прогрессирование заболевания, завершающееся развитием цирроза печени и ГЦР.

В клинической практике нередки случаи, когда у пациента с хроническим гепатитом С, нуждающегося в проведении системной химиотерапии по поводу онкологического заболевания, откладывается начало химиотерапии до завершения противовирусной терапии или достижения авиремии. Как подчеркнул докладчик, этот подход не верен: проведение полихимиотерапии не связано с реактивацией вируса гепатита С вне зависимости от степени фиброза печени или интенсивности воспалительного процесса в печени⁴.

Проблему, однако, может представлять гепатотоксичность, ха-

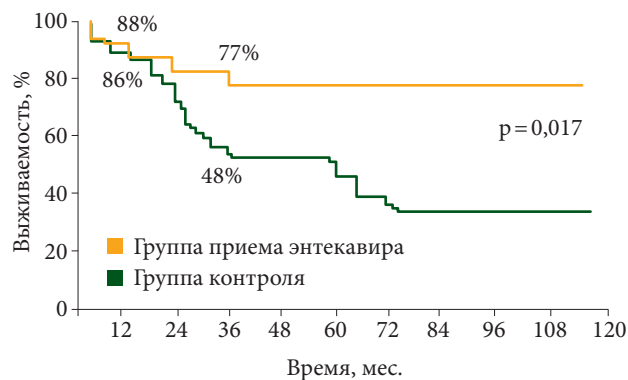


Рис. 1. Сравнительная выживаемость пациентов с HBV-инфекцией и ГЦР, получающих или не получающих противовирусную терапию энтекавиром

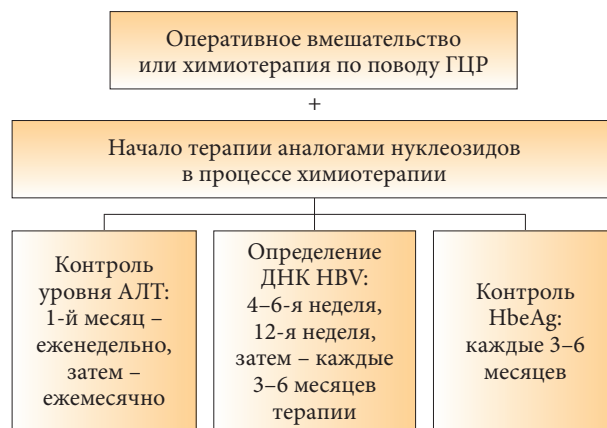


Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с HBV-инфекцией и ГЦР

рактерная для полихимиотерапии в целом. Чтобы определить, идет ли в конкретном случае речь о реактивации HCV или о лекарственном гепатите, необходимо корректно трактовать клинико-лабораторные показатели. В частности, следует помнить, что уровень РНК HCV не коррелирует с тяжестью гепатита, а повышение уровня АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) само по себе не свидетельствует о реактивации HCV-инфекции⁴.

¹ Rijckborst V., Sonneveld M.J., Janssen H.L. Review article: chronic hepatitis B – anti-viral or immunomodulatory therapy? // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 33. № 5. P. 501–513.

² Hosaka T., Suzuki F., Kobayashi M. et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection // Hepatology. 2013. Vol. 58. № 1. P. 98–107.

³ Dal Maso L., Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2006. Vol. 15. № 11. P. 2078–2085.

⁴ Ferreira-Gonzalez A., Shiffman M.L. Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection // Semin. Liver Dis. 2004. Vol. 24. Suppl. 2. P. 9–18.



VIII Съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)

Для лекарственного гепатита, как правило, характерно повышение уровня ферментов холестаза – щелочной фосфатазы (ЩФ) и особенно гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Кроме того, выраженность лекарственного гепатита коррелирует с дозой вводимого препарата и отменой лечения. На фоне терапии иммуносупрессорами происходит реактивация HBV-, но не HCV-инфекции, следовательно, у пациентов с хроническим гепатитом С противовирусная терапия как до, так и во время противоопухолевого лечения нецелесообразна.

В целом гепатотоксичность противоопухолевых препаратов представляет собой серьезнейшую проблему⁵, особенно она актуальна, если речь идет о пациентах, инфицированных вирусом гепатита. Доказанной эффективностью

в профилактике гепатотоксичности, индуцированной полихимиотерапией, обладают только два препарата: S-адеметионин⁶ и урсодезоксихолевая кислота⁷.

В ходе полихимиотерапии обязательен регулярный мониторинг функции печени для оценки тяжести гепатотоксичности. При этом могут использоваться либо критерии гепатотоксичности, разработанные Национальным институтом рака (National Cancer Institute – NCI), либо функция Мэдррея. При выявлении гепатотоксичности дозы препаратов для химиотерапии должны корректироваться. Согласно рекомендациям AASLD, препаратом выбора для пациентов с вирусными гепатитами и ГЦР является сорафениб – отсутствие гепатотоксичности у этого препарата доказано в ходе масштабных исследований STORM⁸ и SHARP⁹.

Сочетание доксорубина и сорафениба используется в клинических исследованиях в группах контроля. Перспективной считается также комбинация сорафениба и бевацизумаба.

В общем виде рекомендации гепатолога у пациентов с вирусными гепатитами и ГЦР можно свести к следующим пунктам:

- пациенты с HBV-инфекцией должны получать профилактическую противовирусную терапию;
- назначение противовирусной терапии пациентам с HCV-инфекцией нецелесообразно;
- лекарственный гепатит может профилактироваться назначением сорафениба в качестве препарата для полихимиотерапии и S-адеметионина или урсодезоксихолевой кислоты в качестве гепатопротектора.



Профессор
Г.Г. Кармазановский

Лучевая диагностика ГЦР

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского», д.м.н., профессор Григория Григорьевича КАРМАЗАНОВСКОГО. Средства лучевой диагностики может осуществляться и поиск очагового образования в печени, и выяснение его морфологической принадлежности, и оценка распространенности процесса, а также резектабельности и операбельности опухоли. Во время химиотерапии лучевая диагностика используется для оценки ее эффективности.

Характер скрининговых исследований зависит от размеров новооб-

разования: при малых гепатоцеллюлярных опухолях используется ультразвуковая диагностика в сочетании с анализом на альфа-фетопротейн, при обширных новообразованиях применяются такие методы, как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Степень злокачественности процесса определяется по степени артериализации кровотока.

Компьютерная томография является информативным методом исследования, однако не следует за-

Вопросам лучевой диагностики рака печени был посвящен доклад заведующего отделом лучевой диагностики

⁵ Torrisi J.M., Schwartz L.H., Gollub M.J. et al. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity // Radiology. 2011. Vol. 258. № 1. P. 41–56.

⁶ Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // Expert. Opin. Drug Saf. 2011. Vol. 10. № 3. P. 345–349.

⁷ Kojima M., Kamoi K., Ukimura O. et al. Clinical utility of ursodeoxycholic acid in preventing flutamide-induced hepatopathy in patients with prostate cancer: a preliminary study // Int. J. Urol. 2002. Vol. 9. № 1. P. 42–46.

⁸ Printz C. Clinical trials of note. Sorafenib as adjuvant treatment in the prevention of disease recurrence in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) (STORM) // Cancer. 2009. Vol. 115. № 20. P. 4646.

⁹ Raoul J.L., Bruix J., Greten T.F. et al. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function: SHARP trial subanalyses // J. Hepatol. 2012. Vol. 56. № 5. P. 1080–1088.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

бывать, что при ее использовании пациенты вынуждены взаимодействовать с рентгеновским излучением. Именно поэтому от КТ следует по возможности отказываться в пользу МРТ. Необходимо также уделять достаточно внимания выбору контрастного вещества, поскольку от него напрямую зависит информативность проводимого исследования.

С точки зрения лучевой диагностики можно выделить три типа гепатоцеллюлярного рака:

- ГЦР на фоне нормальной паренхимы;
- фиброламеллярный ГЦР;
- ГЦР на фоне цирроза печени.

ГЦР на фоне нормальной паренхимы без контрастного усиления практически не виден ни на МРТ, ни на КТ. Однако в артериальной фазе можно увидеть зону гиперваскуляризации, поскольку для опухолевого поражения характерна артериализация кровотока. Данный критерий является основным в диагностике ГЦР. На практике это означает, что диагностика ГЦР без применения таких современных методов, как КТ или МРТ с болюсным контрастным усилением, будет малоинформативна. Фиброламеллярный рак характеризуется, с одной стороны, большими размерами опухоли, с другой – наличием капсулы, внутри которой и происходит рост новообразования. Именно благодаря наличию этой капсулы жизненный прогноз у молодых пациентов, перенесших гепатэктомию, может быть вполне благоприятным.

Гепатоцеллюлярный рак на фоне цирроза печени характеризуется большим количеством жидкости, мелко- и крупноочаговым фиброзом и деформацией контура новообразования. ГЦР при циррозе очень слабо дифференцируется как на КТ, так и на МРТ, поэтому диагноз может быть установлен только на основании целого ряда признаков. Опухоли небольшого

размера могут быть гиперконтрастными в артериальной фазе исследования, однако к крупным очагам это не относится – их кровоснабжение падает, и они могут мимикрировать под нормальную паренхиму. Оценивая операбельность и резектабельность новообразования, следует помнить, что опухоль может прорасти (и чаще всего прорастает) в стенку воротной вены – наступает инвазия, образуется тромб. Кроме того, опухоль может распространяться и по системе нижней полой вены, прорастая в правую половину сердца. Пациенты с ГЦР нуждаются в масштабной и всесторонней лучевой диагностике, поскольку метастазы могут обнаружиться практически в любом органе. Современные методики мультиспиральной томографии позволяют обнаружить, например, мелкие метастазы в легких диаметром порядка 3 миллиметров. Метастазы ГЦР могут располагаться также в надпочечниках, органах брюшной полости, нередко встречаются и костные поражения, которые проще всего обнаружить при помощи КТ.

В настоящее время для проведения МРТ печени используются контрастные вещества трех типов: неспецифические внеклеточные хелаты гадолиния, ретикулоэндотелиальные-специфические вещества (в настоящее время в России не зарегистрированы) и гепатоцит-специфические вещества. Из последних на территории нашей страны зарегистрирован только препарат Примовист на основе гадоксетовой кислоты. От других гепатоцит-специфических контрастных веществ Примовист отличается тем, что около 50% введенной дозы выделяется печеночными клетками через экскрецию, что особенно важно для пациентов с печеночной недостаточностью. Примовист чрезвычайно активно изучается: если в 2010 г. было опубликовано 52 работы, посвя-

щенных данному препарату, то в 2013-м их количество составило уже 474. Колоссальный интерес к проблеме позволяет без преувеличения назвать этот метод одним из наиболее перспективных направлений в гепатологии.

Гепатоспецифичность гадоксетовой кислоты обеспечивается достаточно сложным механизмом. После внутривенного введения гадоксетовая кислота быстро распределяется в кровеносном русле, после чего активно поглощается гепатоцитами, что приводит к усилению интенсивности отображения печеночной паренхимы. Из внеклеточного пространства гадоксетовая кислота перемещается в гепатоциты посредством органического анионтранспортера полипептида (ОАТР1/8), а с помощью канальцевого белка MRP3 и белка-переносчика MRP2 проникает в синусоидальные сосуды и желчные капилляры¹⁰, что позволяет использовать Примовист также как средство функциональной диагностики для оценки выделительной функции органа. Благодаря использованию Примовиста стало возможным обнаружение даже небольших зон, в которых отсутствуют нормальные гепатоциты. Иными словами, при помощи Примовиста можно определять мелкие метастазы, не выявляемые ни одним другим способом. Кроме того, Примовист позволяет дифференцировать фокальную нодулярную гиперплазию, демонстрирующую специфическое накопление препарата в печеночно-специфичной фазе контрастного усиления.

И, наконец, немаловажно, что использование Примовиста сокращает количество больных, нуждающихся в дополнительных исследованиях, что приводит к уменьшению расходов на лечение в целом и снижению нагрузки на аппаратуру и персонал клиники в частности.

Онкология

¹⁰ Tanimoto A., Lee J.M., Murakami T. et al. Consensus report of the 2nd International Forum for Liver MRI // Eur. Radiol. 2009. Vol. 19. Suppl. 5. P. S975–S989.



Профессор
О.Г. Скитенко

Современные границы хирургического лечения гепатоцеллюлярного рака

По словам заместителя директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского» РАМН, д.м.н., профессора Олега Григорьевича СКИПЕНКО, место методов лечения ГЦР можно схематично представить в виде лечебной пирамиды, из которой видно, что на сегодняшний день доля агрессивных и радикальных вмешательств невелика – основу лечения при ГЦР по-прежнему составляет лекарственная терапия (рис. 3).

На сегодняшний день в распоряжении онкологов имеется разработанный Европейской ас-

социацией по изучению печени (European association for the study of the liver – EASL) алгоритм проведения диагностических мероприятий, используемый при подозрении на ГЦР (рис. 4).
Определение уровня альфа-фетопротеина, по мнению экспертов EASL (2012) и AASL (2010), имеет весьма ограниченную диагностическую ценность. Его повышение на ранних стадиях заболевания наблюдается лишь у 20% больных. Недостаточно высока и специфичность исследования: уровень альфа-фетопротеина может повышаться не только на фоне рака печени, но и при холангиокарциноме и метастазах рака толстой кишки, а также на фоне диффузных болезней печени. Холангиокарцинома, как и ГЦР, развивается на фоне цирроза печени, однако тактика лечения и прогноз этих заболеваний различаются.

Для повышения выявляемости гепатоцеллюлярных заболеваний целесообразно проведение скрининговых исследований в группах риска: среди пациентов с циррозом печени, а также среди инфицированных вирусами гепатита В и С. Согласно данным, полученным в ходе когортного исследования пациентов с циррозом печени, в том числе на фоне HBV-, HCV-инфекции, УЗИ, проводимое у таких пациентов каждые 6 месяцев, позволяет в 63% случаев диагностировать ГЦР на ранних стадиях и в 94% случаев выявить его до развития клинических проявлений заболевания¹¹.

На сегодняшний день при ГЦР применяются следующие виды терапевтических вмешательств: резекция печени, локальная деструкция, трансплантация печени, трансартериальная и лекарственная терапия, а также наиболее часто применяемая сейчас комбинированная лечебная тактика.

Для выбора оптимальной схемы лечения должны учитываться следующие факторы: резектабельность новообразования (локализация очагов, наличие инвазии ворот печени), онкологическая целесообразность (наличие отдаленных метастазов и сосудистой инвазии), состояние печени (наличие цирроза, класс по Чайлду – Пью (Child-Pugh)) и общее состояние пациента (наличие сопутствующего заболевания).

Жизненный прогноз пациента после резекции зависит от нескольких факторов. Прежде всего, это размер опухоли: если диаметр новообразования < 2 см, пятилетняя выживаемость составит 66%, 2,1–5 см – 53%, 5,1–10 см – 37%, > 10 см – 32%¹². Пятилетняя выживаемость существенно варьирует в зависимости от методики проведения операции: при анатомической резекции этот показатель составляет 66%, а при неанатомической – всего 35%¹³. Резекция 4 и более сегментов уменьшает пятилетнюю выживаемость до 40%¹⁴.
Наилучшими кандидатами на проведение резекции являются пациенты с солитарным очагом



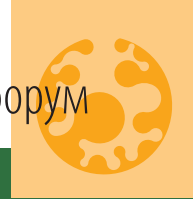
Рис. 3. Лечебная пирамида при ГЦР

¹¹ Singal A.G., Yopp A.C., Gupta S. et al. Failure rates in the hepatocellular carcinoma surveillance process // Cancer Prev. Res. (Phila.). 2012. Vol. 5. № 9. P. 1124–1130.

¹² Ikai I., Arai S., Kojiro M. et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey // Cancer. 2004. Vol. 101. № 4. P. 796–802.

¹³ Hasegawa K., Kokudo N., Imamura H. et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma // Ann. Surg. 2005. Vol. 242. № 2. P. 252–259.

¹⁴ Andreou A., Vauthey J.N., Cherqui D. et al. Improved long-term survival after major resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis based on a new definition of major hepatectomy // J. Gastrointest. Surg. 2013. Vol. 17. № 1. P. 66–77.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

класса А по Чайлду – Пью без портальной гипертензии и с нормальными показателями билирубина. В зависимости от наличия или отсутствия указанных симптомов 5-летняя выживаемость может составлять от 25 до 74%¹⁵. Портальная гипертензия сама по себе не является абсолютным противопоказанием к резекции печени. При резекции < 2 сегментов и функциональном состоянии по Чайлду – Пью класса 5А общая выживаемость не отличается от таковой у пациентов без портальной гипертензии.

Большие размеры опухоли и ее срединная локализация указывают на необходимость проведения обширной резекции, однако на практике она не всегда осуществима. Существуют способы повышения резектабельности, в частности, наращивание левой доли, что, например, позволяет на 19% увеличить количество радикально прооперированных изначально неоперабельных больных колоректальным раком с метастазами в печень¹⁶.

Рецидив ГЦР, как правило, бывает обусловлен микрососудистой инвазией, наличием сателлитных опухолей или общим состоянием печени. Наиболее востребованным методом лечения при рецидиве является повторная резекция – она показывает лучшие, чем лекарственная терапия или локальная деструкция, результаты¹⁷.

Резекция – не единственный способ хирургического лечения ГЦР. Пациентам с данным заболеванием может быть проведена также трансплантация. Преимущество проведения трансплантации в том, что пациент избав-

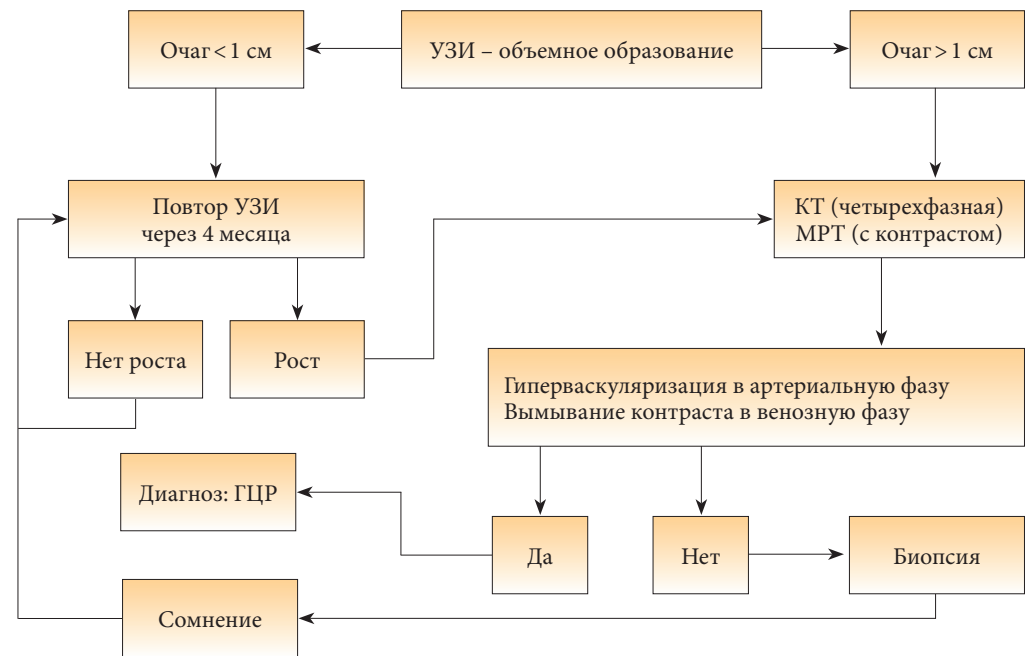


Рис. 4. Алгоритм диагностических мероприятий при подозрении на ГЦР (EASL, 2012)

ляется как от опухоли, так и от диффузного заболевания печени. Однако дефицит донорских органов в значительной степени затрудняет своевременное проведение подобных операций. Общая выживаемость пациентов, перенесших трансплантацию, в наибольшей степени зависит от суммарного диаметра очагов – если он составляет 10 см и более, выживаемость падает почти в 5 раз.

В процессе подготовки к трансплантации пациенту может быть проведена микроволновая абляция, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) или радиочастотная катетерная абляция (РЧА). Эти процедуры могут привести либо к уменьшению размеров опухоли и количества

узлов, что, в свою очередь, позволит выполнить трансплантацию в пределах критериев, либо к стабилизации опухоли и снижению риска прогрессии в листе ожидания.

Наиболее перспективной на сегодняшний день считается комбинированная терапия ГЦР, предполагающая сочетание, например, ТАХЭ с РЧА или ТАХЭ с лекарственной терапией сорафенибом. Присоединение ТАХЭ к РЧА повышает общую и безрецидивную выживаемость и снижает частоту прогрессии опухоли, не оказывая негативного влияния на безопасность лечения¹⁸. В лекарственной терапии эффективны комбинации химиотерапевтических и таргетных препаратов.

¹⁵ Llovet J.M., Fuster J., Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation // Hepatology. 1999. Vol. 30. № 6. P. 1434–1440.

¹⁶ Jaeck D., Oussoultzoglou E., Rosso E. et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases // Ann. Surg. 2004. Vol. 240. № 6. P. 1037–1049.

¹⁷ Zhou Y., Sui C., Li B. et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a local experience and a systematic review // World J. Surg. Oncol. 2010. Vol. 8. P. 55.

¹⁸ Ni J.Y., Liu S.S., Xu L.F. et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 24. P. 3872–3882.



VIII Съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)

Резюмируя свое выступление, профессор О.Г. Скипенко акцентировал внимание слушателей на следующих основных тезисах:

✓ современное лечение ГЦР базируется на концепции мультидисциплинарного подхода;

✓ скрининг позволяет выявлять заболевание на ранних стадиях;
✓ лечебная тактика при ГЦР должна учитывать стадию онкологического процесса и функциональное состояние печени;
✓ хирургическое лечение ГЦР по-прежнему остается наиболее

эффективным методом (при возможности его выполнения);
✓ комбинация различных видов терапевтических вмешательств является перспективным направлением, требующим дальнейшего изучения.



К.м.н.
Н.Н. Багмет

На вопросах выбора таргетных препаратов для лечения нерезектабельного ГЦР остановился ведущий научный сотрудник II хирургического отделения ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского» РАМН к.м.н. Николай Николаевич БАГМЕТ. На данный момент сорафениб – единственный препарат, доказавший свою эффективность на поздних (по Барселонским критериям) стадиях ГЦР, наряду с химиоэмболизацией и РЧА. Результаты многочисленных исследований сорафениба^{19, 20} позволили присвоить препарату высочайший уровень доказательности и силы рекомендаций 1А²¹. Другие таргетные

Таргетная терапия ГЦР

препараты в этой клинической ситуации оказывались либо неэффективными, либо небезопасными^{22, 23}.

Сообщения о результатах применения сорафениба неизменно вызывают огромный интерес в научном сообществе: в период с 2008 по 2010 г. посвященное сорафенибу исследование SHARP стало самой цитируемой научной работой, обогнав даже работу по исследованию мутаций гена KRAS при колоректальном раке.

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии 2012 г. (European Society for Medical Oncology – ESMO), целесообразным является использование сорафениба у пациентов с поздней стадией ГЦР, сопровождающейся портальной инвазией и метастазами в лимфоузлы. Использование же препарата у пациентов с промежуточной стадией ГЦР в схеме «ТАХЭ + сорафениб» оказалось по эффективности сопоставимым с комбинацией «ТАХЭ + плацебо»²⁴.

Однако, как уточнил докладчик, говоря о промежуточной стадии ГЦР, следует помнить, что пациенты, находящиеся на данной стадии

заболевания, представляют собой весьма неоднородную группу, хотя и объединенную сходными показателями альбумина, билирубина и классом по шкале Чайлда – Пью. Именно поэтому для лечения пациентов с промежуточной стадией ГЦР могут применяться и применяются самые разные терапевтические подходы, в том числе и лечение сорафенибом.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями EASL/EORTC, в практике должна применяться так называемая миграция лечения по стадиям. Если та или иная стратегия лечения не подходит пациенту, ему должно быть назначено лечение, предназначенное для следующей по тяжести стадии заболевания. Таким образом, сорафениб назначается пациентам, у которых не может применяться ТАХЭ, и пациентам, у которых заболевание начало прогрессировать на фоне проведения ТАХЭ.

Еще одна группа пациентов с ГЦР, у которых применение сорафениба является целесообразным, – это больные, перенесшие резекцию печени. Конечно, теоретически они должны относиться к пациен-

¹⁹ Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 4. P. 378–390.

²⁰ Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet Oncol. 2009. Vol. 10. № 1. P. 25–34.

²¹ European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma // J. Hepatol. 2012. Vol. 56. № 4. P. 908–943.

²² Finn R.S., Kang Y.K., Mulcahy M. et al. Phase II, open-label study of brivanib as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma // Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18. № 7. P. 2090–2098.

²³ Cheng A., Kang Y., Lin D. et al. Phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) // J. Clin. Oncol. 2011. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol. 29. № 15. Suppl. Abstr. 4000.

²⁴ Lencioni R. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma // Semin. Oncol. 2012. Vol. 39. № 4. P. 503–509.



Эффективность.^{1,2} Надежность.³ Новый подход

- **НЕКСАВАР** — первый препарат, увеличивающий общую выживаемость пациентов с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) по сравнению с плацебо

В двух исследованиях III фазы увеличение общей выживаемости по сравнению с плацебо составило от 44% до 47%^{1,2}

- Стандарт лечения пациентов с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой⁴

Нексавар продлевает жизнь Вашим пациентам

НЕКСАВАР (NEXAVAR). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит сорафенибатозилат – 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, часто – лимфопения, лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияние в головной мозг), повышение артериального давления, застойная сердечная недостаточность, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда, охриплость, ринорея, явления, сходные с интерстициальными заболеваниями легких (включая пневмонию, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония, пульмонит, воспаление легких), кожная сыпь, алоpecia, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, эксфолиативный дерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи, диарея, тошнота, рвота, стоматит (включая сухость слизистой оболочки полости рта и глоссодинию, диспепсия, дисфагия, анорексия, запор, периферическая сенсорная нейропатия, депрессия, звон в ушах, артралгия, миалгия, рабдомиолиз, почечная недостаточность, протеинурия, эректильная дисфункция, гипофосфатемия, увеличение концентрации липазы и амилазы, транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), гипокальциемия, гипокалиемия, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), астения, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела, повышение уровней липазы и амилазы. Регистрационный номер: ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 29.05.2013 г. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Lovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; for the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378-390.

2. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34.

3. Marrero J, et al. Final analysis of GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafenib) in >3000 sorafenib-treated patients: clinical findings in patients with liver dysfunction. *ASCO 2013 abs 4126.*

4. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53(3):1020-1022.

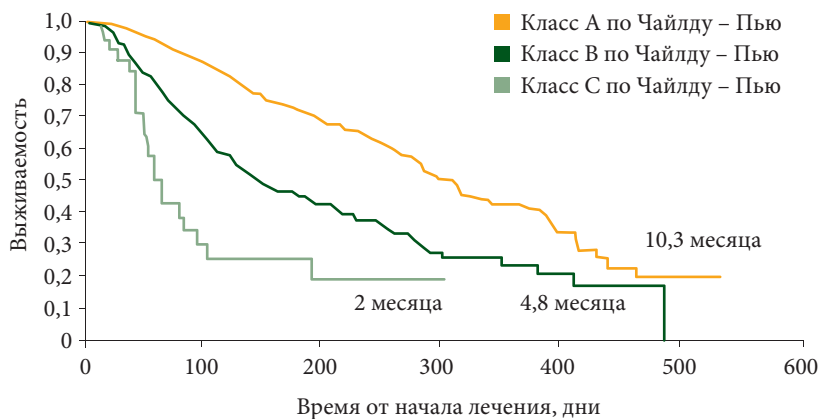


Рис. 5. Выживаемость на фоне сорафениба у пациентов различных классов по Чайлду – Пью (данные исследования GIDEON)

там с ГЦР ранней стадии, однако в реальной клинической практике резекция не всегда осуществляется в соответствии с Барселонскими критериями. Многим пациентам операция проводится с опозданием, и рецидивы ГЦР – основная проблема для таких больных. Рецидив заболевания возникает у 50–70% пациентов, перенесших резекцию печени, причем в большинстве случаев речь идет об истинном рецидиве ГЦР²⁵. И все эти больные нуждаются в достаточно агрессивном хирургическом и терапевтическом лечении. Осталь-

ные 30–50% случаев так называемых рецидивов приходятся на ГЦР, возникший *de novo*. И тут на первый план выходит хемопрофилактика. Имеются данные о целесообразности использования с этой целью пегилированного интерферона, он положительно влияет на общую выживаемость пациентов с вирусным гепатитом С, однако не улучшает выживаемость безрецидивную²⁶. Интерферон повышает функциональные резервы печени и затормаживает развитие цирроза, само по себе являющееся одной из основных причин наступления

неблагоприятного исхода у пациентов, перенесших резекцию печени по поводу ГЦР.

В настоящее время идет международное исследование STORM (Sorafenib as adjuvant treatment in the prevention of recurrence of hepatocellular carcinoma), посвященное исследованию применения сорафениба в качестве средства для адъювантной терапии. Сорафениб назначается пациентам, уже перенесшим резекцию, получавшим РЧА и инъекции этанола. Пока данных об эффективности сорафениба в качестве препарата для адъювантной терапии не получено, но предварительные результаты исследования ожидаются уже в ближайшее время.

Существуют, однако, данные уже завершенных исследований, посвященных изучению эффективности сорафениба в реальной клинической практике. Это работы GIDEON²⁷, SOFIA²⁸ и INSIGHT. В исследовании GIDEON, например, было показано, что сорафениб безопасен для пациентов различных классов по шкале Чайлда – Пью (рис. 5) и может использоваться при условии сокращения длительности курса у пациентов классов В и С по сравнению с пациентами класса А.

Заключение

Широкая распространенность и плохая выявляемость гепатоцеллюлярного рака заставляют онкологов непрерывно искать новые подходы к лечению пациентов с различными стадиями ГЦР. В настоящее время доказал

свою эффективность комбинированный подход, предполагающий использование как хирургических, так и терапевтических методов: РЧА, химиотерапии и таргетной терапии. Препаратом выбора для таргетной терапии ГЦР является мультики-

нальный ингибитор сорафениб. Он уже доказал свою эффективность и безопасность в лечении поздних стадий ГЦР (в том числе – у пациентов с вирусными гепатитами и циррозом печени), в настоящее время изучается целесообразность его применения у больных с промежуточной стадией ГЦР и в адъювантном режиме. ☺

²⁵ Roayaie S., Blume I.N., Thung S.N. et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. 2009. Vol. 137. № 3. P. 850–855.

²⁶ Tanimoto Y., Tashiro H., Aikata H. et al. Impact of pegylated interferon therapy on outcomes of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection // Ann. Surg. Oncol. 2012. Vol. 19. № 2. P. 418–425.

²⁷ Lencioni R., Marrero J., Venook A. et al. Design and rationale for the non-interventional Global Investigation of Therapeutic DEcisions in Hepatocellular Carcinoma and Of its Treatment with Sorafenib (GIDEON) study // Int. J. Clin. Pract. 2010. Vol. 64. № 8. P. 1034–1041.

²⁸ Iavarone M., Cabibbo G., Piscaglia F. et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy // Hepatology. 2011. Vol. 54. № 6. P. 2055–2063.



IN VITA VERITAS
ВСЕРОССИЙСКАЯ ПРЕМИЯ
В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ

В Санкт-Петербурге состоялось вручение Всероссийской премии в области онкологии "IN VITA VERITAS"

В рамках VIII Съезда онкологов России прошла торжественная церемония вручения II Всероссийской премии в области онкологии "IN VITA VERITAS". Лауреатами премии в 2013 г. стали 14 ведущих специалистов в области клинической онкологии, химиотерапии, радиотерапии и онкохирургии, а также паллиативной медицины. В течение трех месяцев более 30 лучших врачей-онкологов, входящих в экспертный совет премии, провели оценку результатов научной деятельности конкурсантов и выбрали победителей в 11 номинациях.

За достижение в области онкохирургии – «Инновационные технологии в лечении рецидивов сарком мягких тканей» – Г.М. МАНИХАС, д.м.н., профессор, академик РАЕН, главный врач ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург.

За достижение в области лекарственной терапии – «Современные подходы к лечению гормонально-зависимого рака предстательной железы в условиях бюджетного финансирования» – П.С. БОРИСОВ, зав. поликлиническим отделением ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург.

За достижение в области радиотерапии – «Интраоперационная контактная лучевая терапия высокой мощности дозы (HDR) с использованием тканеэквивалентного аппликатора при местнораспространенном раке гортани» – И.Л. ВАСИЛЬЧЕНКО, к.м.н., зав. радиологическим отделением № 1 ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Кемерово.

За достижение в области экспериментальной онкологии – «Градиент экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли молочной железы при проведении неoadъювантной химиотерапии связан с непосредственным эффектом химиотерапии и обладает прогностической значимостью» – Н.В. ЛИТВЯКОВ, к.б.н., ст. научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск.

За достижение в области диагностики – «Разработка оптимального алгоритма выявления генетических нарушений, определяющих тактику таргетной терапии у больных немелкоклеточным раком легкого» – И.А. ДЕМИДОВА, к.м.н., зав. лабораторией молекулярной диагностики ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения Москвы.

За достижение в области профилактики и раннего выявления онкозаболеваний – «День диагностики меланомы кожи в Санкт-Петербурге» – Г.М. МАНИХАС, д.м.н., профессор, академик РАЕН, главный врач ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург.

За достижение в области паллиативной медицинской помощи – «Организация первого в России онкологического отделения паллиативного лечения в составе больницы терапевтического профиля» – Л.И. БЕНЕНСОН, заслуженный врач РФ, экс-главный врач ГКБ № 11, Москва.

Лучший научно-исследовательский проект – «Лабораторная система скрининга аномального метилирования ДНК для диагностики злокачественного опухолевого процесса на основе постгеномных технологий» – В.В. СТРЕЛЬНИКОВ, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник НИИ молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва.

Лучшим научно-образовательным проектом признаны два проекта. Проект «Комплект учебных изданий по дисциплине и специальности "Онкология" для подготовки специалистов в системе высшего, послевузовского и дополнительного профессионального образования» – Ш.Х. ГАНЦЕВ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа; а также «Всероссийский образовательный проект в области детской гематологии-онкологии "Лечим вместе"» – А.А. МАСЧАН, д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева», Москва.

Лучший проект по внедрению информационных технологий и организации онкослужбы – «Создание единой интегрированной структуры (онкологического кластера) и его информатизация как аспект управления качеством онкологической помощи населению Республики Татарстан» – К.Т. ШАКИРОВ, к.м.н., доцент, зам. главного врача по ОМП ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», Казань.

В номинации **«За верность профессии»** были награждены три выдающихся специалиста, посвятивших свою жизнь борьбе против рака: В.Н. РУЧКИН, заслуженный врач РФ, заслуженный врач Республики Башкортостан, Уфа; Г.А. ФРАНК, академик РАМН, профессор, главный патологоанатом Минздрава РФ, Москва; Г.Н. ЧАЙКОВСКИЙ, член-корреспондент АМТН, главный онколог Свердловской области, заслуженный врач РФ, зам. директора Свердловского областного онкологического диспансера по радиологии, Екатеринбург.





Как повысить общую выживаемость у пациентов с метастатическим колоректальным раком

На протяжении последних двух десятков лет наблюдается значительный прорыв в терапии метастатического колоректального рака (мКРР), который, прежде всего, связан с появлением новых лекарственных препаратов, а также с повышением частоты выполнения резекций печени и легких при их метастатическом поражении. Вопросы ведения больных мКРР с использованием моноклональных антител, а также способы повышения эффективности лечения обсуждались участниками научного медицинского ланч-симпозиума «Как повысить общую выживаемость у пациентов с метастатическим колоректальным раком?», организованного компанией «Мерк Сероно» в рамках VIII Съезда онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.).



К.м.н.
Н.В. Жуков

Как подчеркнул Николай Владимирович ЖУКОВ (к.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России, заведующий отделением

Выбор терапии первой линии при колоректальном раке. Рациональное использование моноклональных антител

оптимизации лечения онкологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ФГБУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России), во многом благодаря появлению таргетных препаратов, в том числе моноклональных антител, больные метастатическим колоректальным раком (мКРР) стали жить значительно дольше. На фоне современной терапии с использованием новых противоопухолевых препара-

тов медиана выживаемости без прогрессирования выросла до 10 месяцев (на фоне применения химиотерапии по схеме FOLFIRI в сочетании с цетуксимабом или бевацизумабом), а медиана общей выживаемости за последние 15 лет увеличилась почти в 4 раза и достигла 29 месяцев (на фоне режима «FOLFIRI + цетуксимаб»)¹. Для проведения 1-й линии химиотерапии при мКРР в арсенале онколога есть такие препараты с доказанной эффективностью, как комбинация 5-ФУ/ЛВ (5-фторурацил + лейковорин), капецитабин, оксалиплатин, иринотекан, ралтитрексид, которые используются в различных комбинациях

¹ Heinemann V, von Weikersthal L.F, Decker T. et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS-wildtype metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3) // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. Suppl. Abstr. LBA3506.



Научный медицинский ланч-симпозиум компании «Мерк Сероно»

(IFL, FOLFOX/XELOX, FOLFIRI/XELIRI, FOLFOXIRI).

Однако одновременно с улучшением результатов лечения происходит и увеличение его стоимости. «К сожалению, реальность такова, что мы не в состоянии обеспечить всех нуждающихся пациентов необходимым им лечением с включением новых таргетных препаратов», – констатировал докладчик². Следует отметить, что ситуация с ограничением использования эффективных, но дорогостоящих препаратов характерна не только для России, но и для более благополучных стран – например, в Великобритании за счет Национальной системы здравоохранения (National Health Service – NHS) предоставляется только цетуксимаб для индукционной терапии при потенциально операбельных метастазах в печень, а бевацизумаб, цетуксимаб для паллиативного лечения, панитумумаб, афлиберцепт и регорафениб не предоставляются по причине превышения установленного барьера стоимости за год продленной жизни с поправкой на ее качество (quality-adjusted life-year – QALY). По мнению Н.В. Жукова, одна из основных проблем отечественной практики – нерациональное использование дорогостоящих препаратов. На практике они часто используются вне показаний и/или по неоптимальным показаниям, в связи с чем многим больным их просто не хватает и терапия им не предоставляется под различными предложениями.

Для преодоления сложившейся ситуации следует определить оптимальный алгоритм использования «новых» препаратов, что позволит обеспечить ими хотя бы группы пациентов, в наибольшей степени выигрывающих от лечения. А вычленив эти группы по-

Таблица. Эффективность использования цетуксимаба с «поправкой» на наличие/отсутствие мутации KRAS у пациентов с мКРР

Линия	Режим	Общая выживаемость, мес.		Прибавка в общей выживаемости
		Без цетуксимаба	С цетуксимабом	
I	FOLFIRI	20,0	23,5	+ 3,5 мес., p < 0,05 (+18%)
II	FOLFOX	18,5	22,8	+ 4,3 мес., p < NS (+23%)
III	Наилучшее симптоматическое лечение	5,0	8,6	+ 3,6 мес., p < 0,05 (+72%)

могают поиск предсказательных факторов. Адресное назначение препаратов может осуществляться не только по факторам, предсказывающим эффект в зависимости от наличия или отсутствия молекулярных маркеров, но и по цели применения (перевод в операбельное состояние, паллиативная терапия), по желаемому эффекту (максимальная циторедукция, быстрый ответ, сдерживание прогрессирования заболевания), по цене (возможность пролечить больше больных в рамках одного бюджета).

Если говорить об адресном назначении препаратов исходя из возможности предсказания эффекта при КРР, то такой фактор определен для моноклональных антител к рецептору эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR) (цетуксимаб, панитумумаб) – это отсутствие мутации гена KRAS. Для препаратов, представляющих собой моноклональные антитела к фактору роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor – VEGF) (бевацизумаб, афлиберцепт, регорафениб), фактор, который бы позволял прогнозировать успех терапии, не выявлен. Этот тезис докладчик проиллюстрировал данными исследований по изучению эффективности цетуксимаба и бевацизумаба в 1-й линии терапии мКРР.

Так, в масштабном исследовании CRYSTAL 1198 ранее не леченных пациентов с мКРР рандомизированно распределили на две группы: пациенты в одной группе получали химиотерапию по схеме FOLFIRI, а пациентам второй группы к режиму FOLFIRI добавляли цетуксимаб. Добавление цетуксимаба к химиотерапии позволило статистически значимо увеличить выживаемость без прогрессирования с 8 до 8,9 месяца (p < 0,05) и частоту объективного ответа с 38,7% до 46,9% (p < 0,05), однако магнитуда выигрыша не была столь значительной, как хотелось бы³. Позже было показано, что при наличии мутации протоонкогена KRAS (наблюдается почти у 40% больных колоректальным раком) использование моноклональных антител к EGFR не приводит к улучшению результатов лечения, и наоборот, у пациентов с диким геном KRAS назначение цетуксимаба привело к увеличению магнитуды выигрыша от лечения (табл.). Сегодня тест на мутацию гена KRAS у пациентов с мКРР стал обязательным во всем мире, доступен он и в нашей стране.

Изучалась и эффективность применения анти-VEGF препаратов в качестве 1-й линии терапии при мКРР. Как показали данные крупного рандомизированного плацебоконтролируемого ис-

² Meropol N.J., Schulman K.A. Cost of cancer care: issues and implications // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 2. P. 180–186.

³ Van Cutsem E., Nowacki M., Lang I. et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 18. Suppl. Abstr. 4000.



VIII Съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)

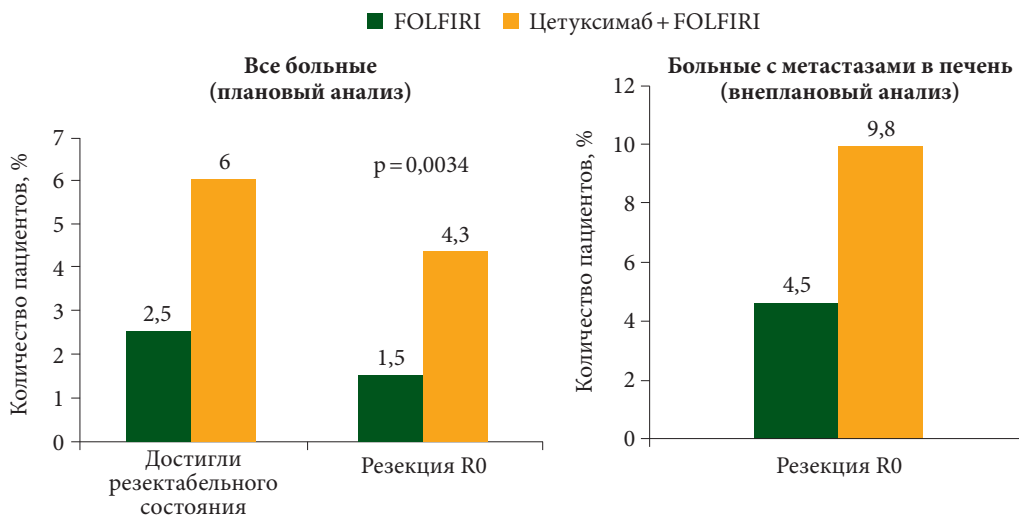


Рис. 1. Возможность выполнения радикальной операции у пациентов с мКРР, получавших цетуксимаб в 1-й линии терапии: данные исследования CRYSTAL

следования NO16966, в которое были включены 2034 ранее не леченных пациента с колоректальным раком, добавление бевацизумаба к химиотерапии по схеме FOLFOX4 или XELOX не привело к статистически значимым различиям по параметру «объективный эффект» – 49,2% в группе химиотерапии против 46,5% в группе пациентов, которым был добавлен бевацизумаб, а также по параметру «общая выживаемость» – 19,9 месяца против 21,2 месяца соответственно. В группе терапии бевацизумабом достоверно увеличилась только выживаемость без прогрессирования – с 8 до 9,4 месяца ($p < 0,05$)⁴.

В ходе клинического исследования III фазы FIRE-3 было проведено прямое сравнение (head-to-head) цетуксимаба (Эрбитукс) и бевацизумаба в 1-й линии терапии мКРР. При этом, по мнению докладчика, сопоставлялись не только два препарата, но и стра-

тегические подходы к их назначению: цетуксимаб назначался по известному предсказательному фактору – дикий тип KRAS, а бевацизумаб – в соответствии с заявленным «универсальным» принципом действия (можно назначать всем пациентам, так как факторы отбора на лечение пока не выявлены)¹. В исследовании приняли участие 592 пациента, ранее не леченные по поводу мКРР, с наличием дикого типа гена KRAS, рандомизированные на получение химиотерапии в режиме FOLFIRI в сочетании с цетуксимабом (1-я группа) или бевацизумабом (2-я группа). Полученные данные показали, что у пациентов в группе применения цетуксимаба (Эрбитукс) в комбинации с FOLFIRI медиана общей выживаемости составила 28,5 месяца по сравнению с 25 месяцами у пациентов в группе приема бевацизумаба в комбинации с FOLFIRI (отношение рисков (ОР) 0,77, 95% доверительный

интервал (ДИ) 0,62–0,96). Таким образом, цетуксимаб (Эрбитукс) в комбинации с FOLFIRI продемонстрировал более высокую эффективность в 1-й линии терапии больных мКРР с диким типом гена KRAS в опухоли по сравнению с бевацизумабом в той же комбинации. «В данном случае был использован правильный препарат в правильное время у правильных больных – то есть у больных, отобранных в зависимости от наличия маркера предсказания эффекта. Результат, который мы получили, – пациенты стали жить дольше», – пояснил Н.В. Жуков.

Другим примером адресности назначения «новых» препаратов служит таргетность по месту применения. Так, бевацизумаб, не показавший увеличения общей выживаемости в качестве 1-й линии лечения при комбинации FOLFOX/XELOX, продемонстрировал значимо более высокую эффективность во 2-й линии терапии в комбинации с FOLFOX4 по сравнению с химиотерапией в режиме FOLFOX4⁵.

Таргетность по цели применения – еще один способ адресного назначения лекарственного средства. Применительно к лечению больных мКРР – это попытка с помощью лекарственной терапии перевести больного в операбельное состояние при потенциально операбельных метастазах КРР либо достижение более «глубокой» ремиссии при паллиативной терапии. Куративная (R0) резекция, бесспорно, дает пациентам шанс на излечение и на длительную выживаемость^{6, 7}. Каковы возможности бевацизумаба и цетуксимаба при неoadъювантном (индукцион-

⁴ Saltz L., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 18. Suppl. Abstr. 4028.

⁵ Cohen M.H., Gootenberg J., Keegan P., Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as second-line treatment of colorectal cancer // Oncologist. 2007. Vol. 12. № 3. P. 356–361.

⁶ Scheele J., Stang R., Altendorf-Hofmann A., Paul M. Resection of colorectal liver metastases // World J. Surg. 1995. Vol. 19. № 1. P. 59–71.

⁷ Adam R., Delvart V., Pascal G. et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival // Ann. Surg. 2004. Vol. 240. № 4. P. 644–657.



Научный медицинский ланч-симпозиум компании «Мерк Сероно»

ном) назначении? Как показало исследование CRYSTAL, благодаря использованию цетуксимаба в комбинации с режимом FOLFIRI удалось увеличить процент больных, достигших резектабельного состояния³ (рис. 1). Добавление бевацизумаба к современным режимам химиотерапии в 1-й линии терапии мКРП, как упоминалось выше, не приводит к увеличению частоты достижения ремиссии⁴.

Назначение паллиативной терапии также предполагает селекцию больных и представляет значимость только для тех неоперабельных пациентов, которые способны перенести комбинированное лечение и имеют риск значительного ухудшения состояния в ближайшее время.

Цетуксимаб также зарегистрирован в 3-й линии терапии (в качестве монотерапии) у пациентов с мКРП, у которых заболевание прогрессировало после химиотерапии. Причем и в этом случае назначение цетуксимаба более эффективно у пациентов с диким типом гена KRAS. Так, в исследовании D.J. Jonker и соавт., в которое было включено 572 пациента, ранее леченных флуоропиримидином, иринотеканом и оксалиплатином, добавление цетуксимаба к наилучшему симптоматическому лечению позволило увеличить общую выживаемость у всех больных с 4,57 до 6,14 месяца, а у больных без мутации гена KRAS – с 5 до 8,6 месяца⁸.

Существуют данные по продолжению терапии бевацизумабом у пациентов после прогрессирования болезни на бевацизумабсодержащих химиотерапевтических режимах в 1-й линии терапии. Согласно данным, полученным D. Arnold и соавт., у пациентов, продолживших принимать бе-



Рис. 2. Место моноклональных антител в лечении больных мКРП

вацизумаб во 2-й линии, медиана общей выживаемости составила 11,2 месяца по сравнению с 9,8 месяца у пациентов, у которых бевацизумаб был отменен, но продолжена химиотерапия; выживаемость без прогрессирования – 5,7 против 4,1 месяца соответственно⁹. Таким образом, применение бевацизумаба во 2-й линии терапии в комбинации с химиотерапевтическими режимами демонстрирует наилучшие результаты.

Что с точки зрения практического здравоохранения дает адресный подход к назначению таргетных препаратов больным мКРП? Наряду с увеличением выживаемости пациентов и улучшением качества их жизни рациональное использование моноклональных антител позволяет в пределах одной и той же суммы пролечить большее количество пациентов. Таким образом, если препараты являются равноэффективными, выбор препарата должен опреде-

⁸ Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Karapetis C.S. et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 20. P. 2040–2048.

⁹ Arnold D., Andre T., Bennouna J. et al. Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study) // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 15. Suppl. Abstr. CRA3503.

Онкология



VIII Съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)

латься более низкой стоимостью лечения на один клинический случай. Исходя из вышесказанного, докладчик представил алгоритм ведения больных мКРР с учетом применения моноклональных антител (рис. 2). В первой линии терапии как у потенциально операбельных, так и у потенциально неоперабельных больных мКРР показано использование современных режимов химиотерапии (FOLFOX или FOLFIRI), причем при диком гене

KRAS рекомендовано добавление цетуксимаба, а при наличии мутации гена KRAS возможно (\pm) добавление бевацизумаба. Во 2-й линии терапии у всех пациентов рекомендовано применение бевацизумаба в комбинации с химиотерапией. В качестве 3-й линии терапии у пациентов с диким геном KRAS рекомендовано использование цетуксимаба или панитумумаба, если эти препараты не назначались ранее, а у пациентов с мутацией гена

KRAS показано лишь паллиативное лечение.

В заключение Н.В. Жуков подчеркнул, что сегодня моноклональные антитела стали неотъемлемой частью лечения злокачественных опухолей, а при рациональном использовании этих препаратов – в соответствии с медицинскими показаниями – мы сможем оказать помощь гораздо большему количеству больных при сопоставимых затратах на лечение.



Профессор
В.А. Кащенко

Только 20% больных КРР с метастазами в печени потенциально операбельны, у 80% печеночные метастазы оцениваются как нерезектабельные, привел данные статистики д.м.н., профессор Виктор Анатольевич КАЩЕНКО (главный хирург Клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА, Санкт-Петербург). Между тем современная химиотерапия позволяет на 10–30% повысить частоту резекций у первично неоперабельных больных, то есть перевести их из первично нерезектабельного в резектабельное состояние, и в конечном итоге если не добиться полного излечения, то

Повышение резектабельности метастазов как фактор увеличения общей выживаемости

существенно увеличить продолжительность и качество жизни. Так, по данным исследования POCHER, применение химиотерапии (по схеме chrono-IFLO) в сочетании с цетуксимабом позволило добиться 60%-ной резектабельности печеночных метастазов, 2-летняя выживаемость у прооперированных пациентов составила 80,6%, у непрооперированных – 47,1% ($p=0,01$)¹⁰. В целом уровень 5-летней выживаемости пациентов, подвергнутых резекции печени по поводу метастазов КРР, может достигать 42% (в группах с хорошим прогнозом), а уровень 10-летней выживаемости – 26%¹¹.

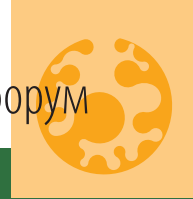
R. Adam и соавт., наблюдавшие в течение 10 лет 184 пациента с КРР с первично нерезектабельными метастазами в печень, перенесших резекцию после индуцированной терапии, отметили, что 33% из них достигли 5-летней выживаемости, причем 19% – безрецидивной, а через 10 лет эти показатели составили 27% и 15%¹². Пациентов с мКРР можно условно разделить на 3 группы: легко

резектабельную, погранично резектабельную/нерезектабельную и однозначно нерезектабельную. Стратегия лечения наименее многочисленной, но прогностически наиболее благоприятной в отношении излечения первой группы может идти по двум направлениям. Можно начать лечение с одномоментной/двухэтапной R0-резекции метастатических очагов и первичного очага и затем провести курс химиотерапии, либо отложить операцию, провести неоадьювантную химиотерапию (3–6 циклов), в случае ее эффективности – резекцию метастатических очагов, после чего – адьювантную химиотерапию. В последнее время все более популярным становится проведение периоперационной терапии, которая позволяет тестировать чувствительность опухоли к химиотерапии, уменьшить объем резекции и улучшить выживаемость. Выбор тактики проведения химиотерапии у больных с погранично резектабельным/не-

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

¹¹ www.livermetsurvey.org.

¹² Adam R., Wicherts D.A., de Haas R.J. et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 11. P. 1829–1835.



Научный медицинский ланч-симпозиум компании «Мерк Сероно»

резектабельным мКРР, а таких больных большинство, зависит от решения хирурга о вероятности проведения резекции. В случае положительного решения больному назначается максимально эффективная терапия, позволяющая достичь объективного ответа и повысить резектабельность метастазов в печени. Как показывает целый ряд исследований, увеличить частоту объективного эффекта и R0-резекций печени при первично нерезектабельном процессе, ограниченном пределами печени, у пациентов с диким геном KRAS можно, добавив к неoadъювантной химиотерапии цетуксимаб (Эрбитукс). Так, в исследовании CELIM добавление цетуксимаба к химиотерапии по схеме FOLFOX или FOLFIRI у пациентов с отсутствием мутации гена KRAS и с изначально нерезектабельными изолированными метастазами КРР в печени позволило повысить частоту объективных ответов до 70%, а частоту проведения резекции – до 33%¹³, а в исследовании POCHER добавление цетуксимаба к режиму chrono-IFLO – до 79% и 60% соответственно¹⁰. Выявление наличия/отсутствия мутации гена KRAS способствует подбору рациональной схемы медикаментозного лечения и, как результат, повышению частоты резекций у неоперабельных пациентов. Этому также способствуют предоперационная эмболизация воротной вены и методы локального воздействия на метастазы. Как подчеркнул профессор В.А. Кащенко, основные условия достижения резектабельности связаны с оптимальной химио-



ОЭ – объективный эффект, МДК – междисциплинарная команда.

Рис. 3. Сравнение эффективности и частоты резекции печени у пациентов с мКРР и диким типом гена KRAS в исследованиях CRYSTAL, OPUS, CELIM и POCHER (адаптировано по [10, 13, 16])

терапией первой линии, а также с проведением химиотерапии в максимально короткие сроки. Так, данные ретроспективного анализа историй болезни 2470 пациентов с мКРР за период с 1990 по 2005 г. показали, что увеличение выживаемости и качества жизни пациентов обусловлено увеличением частоты операций по резекции печени и внедрением в клиническую практику моноклональных антител (цетуксимаб и бевацизумаб)¹⁴. Следует также учитывать гепатотоксичность химиотерапии: чем продолжительнее неoadъювантная химиотерапия и чем больше линий химиотерапии получил пациент, тем меньше выживаемость после резекции метастазов в печени¹¹. С пара-

метром общей выживаемости также напрямую коррелирует уменьшение размера опухоли на ранних этапах лечения. В исследованиях CRYSTAL и OPUS показано, что у пациентов с мКРР и диким типом гена KRAS уменьшение опухоли более чем на 20% на фоне терапии цетуксимабом (Эрбитукс) в течение 8 недель в сочетании со стандартной химиотерапией по схеме FOLFIRI или FOLFOX4 способствовало увеличению общей выживаемости до 30 и 26 месяцев соответственно по сравнению с химиотерапией (24,1 и 21,6 месяца соответственно)¹⁵. Немаловажным условием в достижении резектабельности у первично неоперабельных больных мКРР является меж-

¹³ Gruenberger T., Folprecht G. Progression free and overall survival after neoadjuvant treatment of colorectal liver metastases with cetuximab plus FOLFOX or FOLFIRI – results of the CELIM study // The 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress. Abstr. 6009.

¹⁴ Kopetz S., Chang G.J., Overman M.J. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 22. P. 3677–3683.

¹⁵ Piessevaux H., van Cutsem E., Bokemeyer C. et al. Early tumor shrinkage and clinical outcome in metastatic colorectal cancer: analysis of predictive utility in the CRYSTAL and OPUS studies // Ann. Oncol. J. 2012. Vol. 23. Suppl. 11. Abstr. IS9-3.

¹⁶ Kohne C., Bokemeyer C., Heeger S. et al. Efficacy of chemotherapy plus cetuximab according to metastatic site in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CRYSTAL and OPUS studies // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstr. 3576.

VIII Съезд онкологов России
(Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)

дисциплинарный подход к лечению таких пациентов (рис. 3). «Плоскости мультидисциплинарного подхода даже в аспекте метастатического колоректального рака лежат не только во взаимодействии онкологов и хирургов, но и специалистов других важных лечебных и диагностических служб», – отметил профессор В.А. Кащенко. В этой связи трудно переоценить роль такого чувствительного метода диагностики и оценки поражений при мКРР, как магнитно-резонансная томография (МРТ) с Примовистом (гадоксетата динарий). Технология визуализации желчевыделительной системы с помощью гепатотропного МРТ-средства гадокетата динарий позволяет получить не только артериальную, портальную, равновесную (интерстициальную), но и гепатобилиарную фазу, показать выделение контрастного вещества во внепеченочные желчные протоки. Именно после введения гепатоспецифического контраста удается диагностировать метастазы колоректального рака диаметром 1–3 миллиметра, что очень важно для принятия стратегических решений по ведению больных с мКРР.

Междисциплинарный подход к лечению больных мКРР профессор В.А. Кащенко продемонстрировал, рассмотрев несколько клинических случаев.

Клинический случай 1

Пациент П., 1955 года рождения, в марте 2010 г. был госпитализирован в КБ № 122 (Санкт-Петербург) с признаками кишечной непроходимости. При фиброколоноскопии (ФКС) выявлена стенозирующая опухоль в нисходящем отделе ободочной кишки, по поводу которой был оперирован 16 марта – выполнена расширенная левосторонняя гемиколэктомия без выведения колостомы. Через полгода после операции, 5 октября 2010 г., при спираль-

ной компьютерной томографии (СКТ) выявлено метастатическое образование в левом легком, а также множественные очаги в правой доле печени. 11 октября, после проведения химиотерапии, больному первоначально в условиях торакального отделения при КБ № 122 была выполнена расширенная верхняя лобэктомия слева. Поскольку у него был определен мутантный ген KRAS, пациенту были назначены 4 цикла полихимиотерапии по схеме mFOLFOX-6, на фоне которой отмечен 20%-ный регресс. Больному была выполнена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, затем его перевели в отделение медицинской онкологии, где он проходит курс химиотерапии.

Клинический случай 2

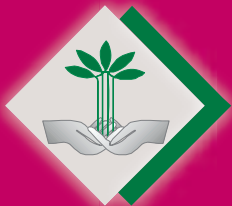
Пациентка А., 1966 года рождения, в августе 2011 г. поступила в один из стационаров города с острой кишечной непроходимостью, где ей диагностировали рак ректосигмоидного отдела с метастазами в печени. Прооперирована с выведением колостомы. В КБ № 122 больная обратилась в октябре 2011 г., тогда же ей была выполнена передняя резекция прямой кишки, ректосигмоидного отдела, сигмовидной и нисходящей ободочной, правой части ободочной кишки. Поскольку у пациентки определена мутация гена KRAS, ей были проведены 4 цикла полихимиотерапии режимом mFOLFOX-6. После частичного регресса, достигнутого на фоне химиотерапии, 26 января 2012 г. больной была выполнена правосторонняя гемигепатэктомия. Гистологическое заключение – метастаз аденокарциномы с лечебным патоморфозом III степени. Пациентка на фоне благоприятной картины была выписана с последующим наблюдением. В настоящее время у нее отмечается рецидив, планируется проведение очередной операции.

Клинический случай 3

Пациентка В., 58 лет, в 2007 г. поступила с кишечной непроходимостью в один из стационаров города, где ей провели резекцию кишки. Междисциплинарный принцип стадирования при ведении пациентки тогда не был соблюден, количество лимфоузлов не удовлетворяло возможностям для стадирования. В октябре 2010 г. был отмечен местный рецидив. В феврале 2011 г. больная обратилась за помощью в КБ № 122, где ей выполнили левостороннюю гемиколэктомия, удалены 12 лимфоузлов, в одном из которых был обнаружен метастаз колоректального рака. У больной выявлено метастатическое поражение печени, легких, мезентериальных лимфатических узлов. Отдаленные внепеченочные метастазы – неоперабельны. Поскольку у пациентки выявлен дикий тип гена KRAS, было проведено 12 циклов химиотерапии по схеме FOLFIRI в сочетании с цетуксимабом. Получен полный ответ на лечение цетуксимабом в комбинации с FOLFIRI – метастазы в печени и легких не определялись.

Завершая выступление, профессор В.А. Кащенко сформулировал следующие выводы:

- пациенты с мКРР представляют собой гетерогенную группу;
- МРТ с использованием Примовиста – наиболее чувствительный метод диагностики и оценки поражения при мКРР;
- определение статуса гена KRAS – обязательно при выработке тактики лечения и определении прогноза;
- сочетание ингибиторов EGFR с химиотерапией увеличивает долю R0-резекций печени и общую выживаемость больных с диким типом гена KRAS;
- междисциплинарный подход имеет важное значение для обеспечения выбора оптимальной тактики лечения. ☺



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ■ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ■ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ■ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ■ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ■ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ■ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ■ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ■ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ■ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ■ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

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

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (аритмии)
- Кардиология (актуальные вопросы)
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Дерматовенерология
- Инфекционные болезни
- Провизор
- Клиническая фармакология
- Психиатрия
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догопитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология

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 (XV выпуск)*

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и проч.	01.09.13	27.12.13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01.09.13	16.12.13
Конкурсные работы	01.09.13	19.01.14
Регистрационные карты	01.09.13	01.04.14
Заявки на участие в выставке	01.09.13	07.03.14

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»



Новые подходы к диагностике и лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований. Несмотря на улучшение методов диагностики и внедрение ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается на высоком уровне. Сложную терапевтическую проблему представляет кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ), в среднем развивающийся в течение 15–20 месяцев после хирургической или медикаментозной кастрации, а в 5–20% случаев опухоль первично резистентна к гормонам. Актуальные вопросы лечения КРРПЖ обсуждали ведущие отечественные онкоурологи во время симпозиума, организованного компанией «Фарм-Синтез» в рамках VIII Съезда онкологов России (Санкт-Петербург, 12 сентября 2013 г.).



Профессор
Б.Я. Алексеев

Рак предстательной железы (РПЖ) по-прежнему остается одной из актуальных проблем современной онкологии. Лечебная тактика при РПЖ определяется клинической стадией заболевания. У больных локализованным РПЖ основные методы терапии – радикальная простатэктомия и лучевая терапия. При местнораспространенном РПЖ наряду с хирургическими методами и радиотерапией используется гормональная терапия как в моно-, так и в комбинирован-

Современные подходы к лечению КРРПЖ

ном режиме. У больных с метастатическим РПЖ основным методом лечения признана гормонотерапия. Как подчеркнул руководитель отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, д.м.н., профессор Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ, особенно сложной задачей представляется лечение пациентов с кастрационно-резистентным (или кастрационно-рефрактерным) раком предстательной железы (КРРПЖ). КРРПЖ – это процесс, рефрактерный к кастрационной терапии, но сохраняющий чувствительность к гормонам и отвечающий на гормональную терапию 2-й линии (отмена антиандрогена, эстрогены, кетоконазол и др.). Критериями КРРПЖ являются:

- кастрационный уровень тестостерона сыворотки крови (< 50 нг/дл или $< 1,7$ нмоль/л);

- три последовательных повышения уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови с интервалом определения не менее 1 недели, при этом уровень ПСА должен увеличиться более чем на 50% от надира и не должен быть < 2 нг/мл;
- «синдром отмены» антиандрогенов в течение 4 недель после отмены антиандрогенной терапии;
- прогрессирование костных или висцеральных метастазов: появление или увеличение числа (на 2 и более) очагов при скинтиграфии или увеличение мягкотканых метастазов по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – критерии оценки ответа опухоли на лечение).

В основе формирования КРРПЖ лежит нарушение регуляции ан-



Симпозиум компании «Фарм-Синтез»

дрогенных рецепторов (АР). Изменения в АР появляются в результате гормонотерапии, так как измененные АР редко встречаются в опухолях, не подвергавшихся лечению. Большинство мутаций АР вызывает активацию их функции. К изменению структуры и функциональной активности наиболее часто приводят генные мутации АР, чаще всего в 4–8-м экзонах гена, кодирующих лигандсвязывающий домен, что делает возможной активацию АР другими лигандами (метаболитами стероидогенеза). Также возможна гиперактивация АР за счет стимуляции вспомогательными факторами транскрипции АР и лиганднезависимая активация АР различными факторами роста и цитокинами. В 1–2% случаев причиной изменения структуры АР является амплификация гена АР. При лигандзависимом механизме активации АР такие изменения могут способствовать активации АР минимальными количествами андрогенов, например, синтезированными самой опухолью. Таким образом, опухоль стимулирует свой рост по интракринному механизму. Интракринный синтез андрогенов продолжается даже при кастрационных уровнях тестостерона, поэтому крайне важным условием лечения КРРПЖ является подавление синтеза андрогенов до минимально возможного уровня. С целью определения лечебной тактики у больных КРРПЖ проведено большое число исследований, оценивавших эффективность различных препаратов, схем и тактических подходов, основными из которых являются проведение гормонотерапии 2-й линии, цитостатической химиотерапии, иммунотерапии, таргетной терапии и лечения костных метастазов. Следует отметить, что, несмотря на наличие нескольких гормональ-

Таблица 1. Гетерогенность популяции больных КРРПЖ

Характеристика больных	Ожидаемая средняя выживаемость, мес.
Бессимптомные больные с отсутствием отдаленных метастазов	20–36
Бессимптомные больные с минимальным количеством отдаленных метастазов	18–27
Бессимптомные больные с массивным метастатическим поражением	9–12
Больные с симптомами заболевания и минимальным количеством очагов	14–16
Больные с симптомами заболевания и массивным метастатическим поражением	6–9

ных препаратов, применяющихся для лечения КРРПЖ, в настоящее время не существует четких рекомендаций по применению в качестве гормонотерапии 2-й линии того или иного препарата или определенного терапевтического подхода у больных КРРПЖ, поскольку рандомизированных исследований, посвященных изучению данной проблемы, проведено мало. Проблема осложняется тем, что больные КРРПЖ представляют собой гетерогенную популяцию, в которой присутствуют пациенты с наличием отдаленных метастазов или их отсутствием, с болевым синдромом или без него, бессимптомным течением болезни или с ее клиническими проявлениями (табл. 1), поэтому в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход к выбору лечебной тактики. Используя современные лекарственные средства с разным механизмом действия, необходимо выбирать стратегию лечения, способствующую не только улучшению качества жизни, но и максимальному увеличению продолжительности жизни пациента. Перед началом гормонотерапии 2-й линии кастрационный уровень тестостерона должен быть документально зафиксирован. Одним из ключевых подходов к лечению КРРПЖ является пре-

дотвращение синтеза андрогенов в тканях, включая саму опухоль и метастазы. Рекомендуется продолжение антиандрогенной терапии, несмотря на повышение уровня ПСА, поскольку в исследованиях A. Manni и соавт. было показано, что у больных, не получавших максимальную андрогенную блокаду, показатели выживаемости были ниже – 10 месяцев по сравнению с 15 месяцами в группе пациентов, получавших антиандрогенную терапию ($p = 0,0047$)¹. Для больных рецидивным раком после антиандрогенной терапии существуют такие варианты терапии, как отмена антиандрогенов, прием дополнительных антиандрогенов, замена одного антиандрогена другим, применение эстрогенов и другие подходы. Определенный интерес представляет синдром отмены антиандрогенов, который был открыт W.K. Kelly и H.I. Scher, впервые отметившими, что у пациентов, прогрессирующих после длительного применения максимальной андрогенной блокады флутамидом, после отмены препарата наблюдалось значимое снижение уровня ПСА и даже регрессия первичной опухоли². Улучшение состояния со снижением концентрации ПСА на 50% и более при отмене не только флутамида, но и бикалутамида и мегэстрола отмечается у 20–30%

¹ Manni A., Bartholomew M., Caplan R. et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome // J. Clin. Oncol. 1988. Vol. 6. № 9. P. 1456–1466.

² Kelly W.K., Scher H.I. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome // J. Urol. 1993. Vol. 149. № 3. P. 607–609.

VIII Съезд онкологов России
(Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)

пациентов на протяжении приблизительно 4 месяцев.

Исследование SWOG 9426 показало уменьшение уровня ПСА на 50% на фоне проведения комбинированной блокады антиандрогенами (флутамид, бикалутамид, нилутамид) у каждого пятого пациента в группе из 210 больных с опухолями в стадии M0 или M1. Снижение уровня ПСА более чем на 50% отмечено у 21% больных, однако улучшение не было подтверждено рентгенографически. Медиана выживаемости без признаков прогрессирования составила 3 месяца, причем у 19% больных (только без признаков отдаленных метастазов) время выживания без признаков прогрессирования достигало 12 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 22 месяца. Среди факторов, влияющих на увеличение показателей безрецидивной выживаемости, отмечены длительное неиспользование стероидных препаратов, низкий уровень ПСА до начала терапии и отсутствие отдаленных метастазов³.

Назначение кетоконазола одновременно с отменой антиандрогена может приводить к большей частоте ответа на терапию и более длительному снижению уровня ПСА, чем наблюдается при «синдроме отмены». Надпочечники синтезируют около 10% андрогенов. Некоторые опухолевые клетки у больных андрогеннезависимым РПЖ способны восстанавливать андрогенную чувствительность. Кетоконазол ингибирует синтез андрогенов надпочечниками и может быть эффективен в 10–20% случаев в качестве монотерапии. В исследовании CALGB 9583 больным

КРРПЖ с увеличением уровня ПСА на фоне максимальной андрогенной блокады (n = 260) отменили антиандрогенную терапию: за пациентами 1-й группы (n = 132) только наблюдали, во 2-й (n = 128) группе дополнительно назначали кетоконазол 400 мг 3 раза в день и гидрокортизон в ежедневной дозе 40 мг. Частота объективных эффектов в первой и второй группе составила 4 и 13% соответственно (p = 0,016). Отсутствие различий в показателях выживаемости объясняется тем, что больные, вошедшие в группу наблюдения, в дальнейшем после прогрессирования заболевания получали терапию кетоконазолом. Уровень ПСА существенно снизился, а время ремиссии заболевания увеличилось до 8,6 месяца. У каждого пятого пациента наблюдали объективный эффект по костным метастазам. Кастрационная терапия во время исследования была продолжена⁴. Поскольку в основе действия кетоконазола лежит блокирование синтеза андрогенов надпочечниками, препарат гепатотоксичен, поэтому его следует назначать с осторожностью.

Еще одной терапевтической альтернативой у пациентов с прогрессией на фоне кастрационной терапии или максимальной антиандрогенной блокады является терапия нестероидным антиандрогеном бикалутамидом. В исследовании SWOG 9235, включавшем 52 больных КРРПЖ, снижение уровня ПСА на 50% и более было зарегистрировано у 20% пациентов, получавших бикалутамид в дозе 150 мг. У 37% отмечено снижение интенсивности болевого синдрома. Несмотря на отсутствие

полных или частичных ремиссий, у 1/4 больных зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса с медианой выживаемости 15 месяцев. Отмечались такие побочные эффекты, как тошнота (21%), приливы (23%)⁵. В настоящее время проходит исследование TARP (Therapy Assessed by Rising PSA), в котором изучается эффективность терапии бикалутамидом в дозе 50 мг с дутастеридом в сравнении с плацебо при КРРПЖ стадии M0⁶.

Интерес вызывает и такой метод, как альтернативная антиандрогенная терапия. В недавнем исследовании, в которое было включено 232 больных КРРПЖ (у 76% верифицирована стадия M1b) с прогрессией заболевания на фоне максимальной антиандрогенной блокады, после отмены антиандрогена «синдром отмены» был зафиксирован у 15,5% пациентов, получавших в качестве гормонотерапии 1-й линии бикалутамид, и у 12,8% в группе приема флутамида. Гормонотерапию 2-й линии проводили альтернативным препаратом – флутамидом у пациентов, получавших ранее бикалутамид, и наоборот. Общее снижение уровня ПСА более чем на 50% наблюдали у 35,8% больных независимо от зарегистрированного ранее эффекта отмены, причем медиана продолжительности эффекта отмены равнялась 6 месяцам. Была также выявлена корреляция между уровнем ПСА на момент начала терапии 2-й линии и временем безрецидивного выживания и процентом снижения уровня ПСА. Таким образом, было показано, что уровень ПСА перед началом гормонотерапии 2-й линии служит предиктором

³ Sartor A.O., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426) // Cancer. 2008. Vol. 112. № 11. P. 2393–2400.

⁴ Small E.J., Halabi S., Dawson N.A. et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583) // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 6. P. 1025–1033.

⁵ Kucuk O., Fisher E., Moinpour C.M. et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235) // Urology. 2001. Vol. 58. № 1. P. 53–58.

⁶ Sartor O., Gomella L.G., Gagnier P. et al. Dutasteride and bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer: the Therapy Assessed by Rising PSA (TARP) study rationale and design // Can. J. Urol. 2009. Vol. 16. № 5. P. 4806–4812.



Симпозиум компании «Фарм-Синтез»

безрецидивной выживаемости⁷, а тактика замены антиандрогена после реализации «синдрома отмены» является целесообразной, особенно у пациентов без клинических проявлений и имеющих хороший прогноз.

Что касается выбора тактики лечения больных с выраженным распространением процесса, добиться быстрого результата с целью купирования тяжелых осложнений РПЖ у таких больных позволяет терапия эстрогенами. Напомним, что эстрогены – первая группа лекарственных средств, которую стали применять у больных РПЖ. Эстрогены способны активировать мутировавшие AR, однако применение этих препаратов в больших дозах увеличивает показатели выживаемости. Предположительно, это объясняется митотическим блоком, предотвращающим непосредственное воздействие этих цитотоксических препаратов на клетки в результате срабатывания апоптотического механизма⁸. Использование эстрогенов позволяет добиваться ответа по уровню ПСА у большей группы пациентов (24–80%)⁹. Однако применение эстрогенов даже в небольших дозах приводит к развитию нежелательных явлений – интоксикации, тромбозов, сердечно-сосудистых осложнений вплоть до острого инфаркта миокарда.

Одним из современных способов лечения КРРПЖ является назна-

чение аналогов соматостатина. Это препараты, действующие на различных регуляторных уровнях, созданные благодаря изучению патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития резистентности к гормональному лечению и химиотерапии. Нативный соматостатин представляет собой гормон, продуцируемый дельта-клетками островков Лангерганса в поджелудочной железе, а также в гипоталамусе, по химической структуре является пептидным гормоном. Соматостатин ингибирует выработку соматотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе и секрецию аденогипофизом тиреотропного и соматотропного гормонов. Основным механизмом противоопухолевого действия аналогов соматостатина при КРРПЖ является ингибирование внутриклеточных тирозинкиназ за счет связывания препарата с рецепторами SSTR-2, SSTR-5, что приводит к снижению пролиферативной активности опухолевых клеток. Непрямое действие аналогов соматостатина является результатом ингибирования секреции факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF 1) и трансформирующий фактор роста (TGF)^{10, 11}. Перспективным методом лечения КРРПЖ представляется комбинированная терапия аналогами соматостатина (Октреотид-депо) и дексаметазона. В ряде исследований показано, что на фоне продолжа-

ющейся кастрационной терапии назначение Октреотида-депо и дексаметазона позволяет добиться снижения уровня ПСА на 29–61% от исходного показателя, длительности ответа – 6–12 месяцев, показателя общей выживаемости – 14–20 месяцев^{12, 13, 14}. Как особо подчеркнул докладчик, одно из важных преимуществ Октреотида-депо – низкая токсичность и хорошая переносимость, что позволяет применять препарат как в первой линии терапии, до проведения химиотерапии, так и после нее.

В последние годы были разработаны новые препараты для лечения КРРПЖ, некоторые из них прошли клинические испытания I–II фазы. Среди них докладчик выделил селективные блокаторы CYP17 – абиратерон, TAK700; антиандроген с наиболее выраженной аффинностью к AR – энзалутамид (MDV3100); вакцины – PROSTVAK, Sipuleucel-T; таргетные препараты – афлиберцепт, тасквинимод, кабозантиниб. Абиратерона ацетат является предшественником действующего вещества абиратерона, ингибирующего цитохром P450 c17 (CYP17), что приводит к подавлению синтеза андрогенов в надпочечниках, яичках и непосредственно в ткани предстательной железы. Абиратерон – первый ингибитор синтеза андрогенов, который продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости,

Онкология

⁷ Suzuki H., Okihara K., Miyake H. et al. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade // J. Urol. 2008. Vol. 180. № 3. P. 921–927.

⁸ Robertson C.N., Roberson K.M., Padilla G.M. et al. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells // J. Natl. Cancer Inst. 1996. Vol. 88. № 13. P. 908–917.

⁹ Smith D.C., Redman B.G., Flaherty L.E. et al. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer // Urology. 1998. Vol. 52. № 2. P. 257–260.

¹⁰ Pollak M.N., Schally A.V. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1998. Vol. 217. № 2. P. 143–152.

¹¹ Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 12. P. 1733–1742.

¹² Koutsilieris M., Mitsiades C.S., Bogdanos J. et al. Combination of somatostatin analog, dexamethasone, and standard androgen ablation therapy in stage D3 prostate cancer patients with bone metastases // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10. № 13. P. 4398–4405.

¹³ Dimopoulos M.A., Kiamouris C., Gika D. et al. Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexamethasone versus chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study // Urology. 2004. Vol. 63. № 1. P. 120–125.

¹⁴ Mitsiades C.S., Bogdanos J., Karamanolakis D. et al. Randomized controlled clinical trial of a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer // Anticancer Res. 2006. Vol. 26. № 5B. P. 3693–3700.

VIII Съезд онкологов России
(Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)

обладает хорошей переносимостью, уменьшает болевой синдром и количество костных осложнений. Этот препарат проходит клинические испытания III фазы. В одном из них (COU-AA-301) приняли участие 1195 пациентов с метастатическим КРРПЖ, ранее получавших терапию таксанами. Медиана общей выживаемости составила 15,8 месяца в группе пациентов, получавших абиратерона ацетат, по сравнению с 11,2 месяца в группе пациентов, получавших плацебо. Кроме того, в ходе исследования было показано, что препарат значительно снижает болевой синдром уже в период лечения и увеличивает время до развития костных метастазов, таким образом улучшая качество жизни пациентов¹⁵. Недавно были опубликованы результаты еще одного крупного исследования III фазы, в ходе которого изучали эффективность терапии абиратерона ацетатом в дозе 1000 мг в день и преднизолоном 5 мг 2 раза в день в сравнении с терапией преднизолоном в сочетании с плацебо у 1088 пациентов с метастатическим КРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию. Были получены впечатляющие результаты: медиана безрецидивной выживаемости, подтвержденной радиологически, составила 16,5 месяцев на фоне комбинации «абиратерона ацетат + преднизон» против 8,3 месяца в группе приема наркотического анальгетика ($p < 0,001$)¹⁶. Исследования III фазы проходит еще один препарат – энзалутамид (MDV3100). Этот новый андроген

характеризуется высокой аффинностью к АР (в 8 раз большей, чем бикалутамид), обладает способностью ингибировать транслокацию АР в ядро клетки и блокировать транслокацию ДНК. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы, включавшем 1199 больных КРРПЖ с прогрессирующей заболеванием после химиотерапии, медиана общей выживаемости в группе приема энзалутамида составила 18,4 месяца, а в группе плацебо – 13,6 месяца ($p < 0,001$)¹⁷.

У больных КРРПЖ с костными метастазами изучается радиофармпрепарат на основе изотопа радия-223 альфарадин. Было проведено двойное слепое рандомизированное исследование III фазы, в котором больные КРРПЖ ($n = 921$) с костными метастазами получали наилучшую симптоматическую терапию в сочетании с радий-223 дихлоридом в дозе 50 000 Бк/кг или плацебо. Общая выживаемость составила 14,9 месяца в группе приема альфарадина по сравнению с 11,3 месяца в группе плацебо-контроля ($p < 0,001$)¹⁸. Среди целевых препаратов интерес представляют ингибиторы тирозинкиназ кабозантиниб и тасквинимод, проходящие клинические исследования II фазы. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании II фазы ($n = 171$) 72% пациентов с распространенным КРРПЖ, получавших кабозантиниб в дозе 100 мг в день, имели регрессию в повреждениях мягких тканей, у 68% было обнаружено улучше-

ние при сканировании костей, в том числе полное разрешение в 12% случаев. Показано, что кабозантиниб повышает безрецидивную выживаемость у больных КРРПЖ до 24 недель (безрецидивная выживаемость в группе плацебо-контроля составила 5,9 недели), снижает болевой синдром. Наиболее распространенные нежелательные явления, связанные с приемом препарата, – усталость (16%), артериальная гипертензия (12%), ладонно-подошвенный синдром (8%)¹⁹.

Целесообразность такого подхода к лечению КРРПЖ, как вакцинация, была подтверждена в ходе изучения препарата сипулеуцел-Т (APC8015) – вакцины, способной индуцировать иммунный ответ Т-хелперов к простатической кислотной фосфатазе. В плацебо-контролируемом исследовании III фазы с участием 127 больных бессимптомным метастатическим КРРПЖ общая выживаемость больных в группе вакцинации составила 25,9 месяца против 21,4 месяца в группе плацебо, медиана времени до прогрессирования заболевания – 11,7 и 10 недель соответственно²⁰. Несмотря на появление новых методов терапии метастатического КРРПЖ, по-прежнему общепризнанным стандартом лечения больных в настоящее время является проведение химиотерапии таксанами, среди которых препаратом выбора считается доцетаксел, назначение которого рекомендовано больным с наличием симптоматических проявлений метастатического процесса. У па-

¹⁵ Fizazi K., Scher H.I., Molina A. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. № 10. P. 983–992.

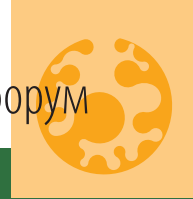
¹⁶ Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. № 2. P. 138–148.

¹⁷ Scher H.I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 13. P. 1187–1197.

¹⁸ Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 3. P. 213–223.

¹⁹ Smith D.C., Smith M.R., Sweeney C. et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 4. P. 412–419.

²⁰ Small E.J., Schellhammer P.F., Higano C.S. et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 19. P. 3089–3094.



Симпозиум компании «Фарм-Синтез»

циентов с прогрессированием опухоли на фоне терапии доцетакселом или в отсутствие чувствительности к доцетакселу рекомендован таксан нового поколения – кабазитаксел. Завершая выступление, профессор Б.Я. Алексеев акцентировал

внимание на основных принципах выбора тактики лечения пациентов с КРРПЖ. Во-первых, гетерогенность популяции больных КРРПЖ в каждом случае требует персонализированного терапевтического подхода. Во-вторых, кастрационную терапию следует

продолжать на всем протяжении периода лечения больных КРРПЖ. В-третьих, у всех больных с ростом ПСА на фоне кастрационной и антиандрогенной терапии до назначения других препаратов необходимо оценить эффект отмены антиандрогенной терапии.

Роль аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, аналогов соматостатина, бисфосфонатов в лечении КРРПЖ

Вице-президент Российского общества онкоурологов, заместитель главного врача по онкологии ГКБ № 57 (Москва), д.м.н., профессор Игорь Георгиевич РУСАКОВ начал свое выступление с экскурса в историю медицины. В 1941 г. С. Huggins и С. V. Hodges продемонстрировали эффективность хирургической кастрации, а также терапии эстрогенами у больных метастатическим РПЖ, впервые установив зависимость клеток РПЖ от концентрации тестостерона. С момента их основополагающих исследований гормональная терапия является терапией первой линии при распространенном РПЖ. С. Huggins и С. V. Hodges определили, что гормонотерапия вызывает замедление прогрессии опухоли у 90% пациентов с распространенным РПЖ.

Хирургическая кастрация до сих пор считается «золотым стандартом» при проведении гормонотерапии у больных РПЖ. Путем удаления яичек, являющихся основным источником андрогенов, достигается так называемый гипогонадный статус пациентов, при котором в крови определяется лишь небольшое количество тестостерона (кастрационный уровень тестостерона).

Альтернативой двусторонней орхидэктомии является медикаментозная кастрация агонистами лютеинизирующего гормона – рилизинг-гормона (ЛГРГ). В 1971 г. А. Schally и соавт. впервые выделили и описали молекулярную структуру ЛГРГ, а позже синтезировали

этот гормон. Активность синтетических аналогов ЛГРГ в 100 раз превышает активность природного гормона.

Наряду с хирургической и медикаментозной кастрацией основными методами гормональной терапии при диссеминированном РПЖ являются максимальная андрогенная блокада, монотерапия антиандрогенами и эстрогенотерапия. Основные цели гормонотерапии при диссеминированном РПЖ – увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных, уменьшение в размерах первичного и метастатических очагов, снижение уровня ПСА, уменьшение выраженности симптомов обструкции мочевых путей, выраженности анемии, снижение костного болевого синдрома. Совокупность этих данных позволяет определять длительность ремиссии опухолевого процесса, которая при диссеминированном РПЖ может достигать от нескольких недель до многих лет, но обычно составляет 6–18 месяцев, после чего развивается гормонрефрактерная фаза заболевания – КРРПЖ.

Среди актуальных проблем гормонотерапии распространенных форм РПЖ профессор И.Г. Русаков выделил следующие: когда начинать гормонотерапию (немедленная или отсроченная; адьювантная или неоадьювантная), как долго ее продолжать (интермиттирующая или непрерывная), какие препараты и схемы лечения назначать (комбинированная блокада андрогенов, кастрация как монотерапия



Профессор
И.Г. Русаков

или монотерапия антиандрогенами) и, наконец, как оценивать эффективность гормонального лечения (выживаемость или качество жизни)?

До сих пор спорным остается вопрос о времени назначения гормонотерапии больным распространенным РПЖ. Четкие рекомендации в отношении немедленного или отсроченного (до появления признаков и симптомов клинического прогрессирования) начала гормонотерапии при распространенном бессимптомном РПЖ отсутствуют. И здесь ключевым моментом становится оценка влияния терапии не только на показатели выживаемости, но и на качество жизни больного. Сегодня оптимальной начальной схемой лечения для больных с впервые выявленным РПЖ считается терапия агонистами ЛГРГ, поскольку этот метод позволяет установить чувствительность опухоли к гормонам и в последующем реализовать любую лечебную стратегию. Многочисленные рандомизированные исследования показали, что гормонотерапия агонистами ЛГРГ не уступает по эффективности хирургической кастрации и эс-

VIII Съезд онкологов России
(Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)

трогенотерапии и обладает целым рядом преимуществ: в отличие от хирургической кастрации характеризуется обратимостью побочных реакций и осложнений, а в сравнении с эстрогенотерапией имеет более благоприятный профиль безопасности. Предпочтительны депонированные формы агонистов ЛГРГ (например, Бусерелин-депо), обеспечивающие надежный, равномерный выход препарата из полимерной матрицы в течение заданного срока. При изучении препарата Бусерелин-депо в центральных клиниках страны и онкологических диспансерах получены данные по клинической эффективности, сопоставимые с хирургической кастрацией, эстрогенотерапией и другими агонистами ЛГРГ в отношении снижения уровня ПСА и других параметров (объективный ответ на проводимую терапию, длительность ремиссии, выживаемость, качество мочеиспускания, боли в костях, появление новых метастатических очагов и пр.). Докладчик отметил, что отечественный препарат Бусерелин-депо не уступает по эффективности своим зарубежным аналогам. Многочисленные побочные эффекты гормонотерапии хорошо известны: при лечении агонистами ЛГРГ это приливы, гинекомастия, снижение либидо, импотенция, остеопороз, риск развития диабета; при двусторонней орхидэктомии наряду с вышперечисленными значимую роль играют нервно-психические расстройства; при эстрогенотерапии повышен риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Монотерапия стероидными антиандрогенами ассоциируется с гепатотоксичностью и осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, а на фоне монотерапии нестероидными антиандрогенами развиваются такие нежелательные явления, как гинекомастия, болезненность молочных желез, приливы, кроме

того, эти препараты обладают гепатотоксичностью. Лечение по схеме максимальной андрогенной блокады, то есть комбинирование хирургической или медикаментозной кастрации со стероидными или нестероидными антиандрогенами, может приводить к развитию более выраженных нежелательных явлений.

Более детально докладчик остановился на таком системном побочном эффекте андрогенной блокады, как негативное влияние на минеральную плотность костной ткани, что увеличивает риск патологических переломов в 10 раз (по сравнению с пациентами, не получающими гормонотерапию). Это серьезное осложнение, поскольку перелом бедренной кости у мужчин связан со значительным увеличением риска смерти. Кроме того, метастатическое поражение костной ткани вызывает местные и системные нарушения метаболизма в костной ткани, в результате чего у больных РПЖ с отдаленными метастазами многократно увеличивается риск патологических переломов и компрессии спинного мозга. С учетом того, что у больных РПЖ высок риск развития метастазов в кости – 65–75%, а гормональная антиандрогенная терапия, приводя к остеопорозу, может способствовать разрушению кости и прогрессированию костных метастазов, вопрос профилактики и лечения костных осложнений весьма актуален.

Одним из современных подходов к лечению осложнений со стороны костей является применение бисфосфонатов, синтетических органических аналогов молекулы пирофосфата. Среди бисфосфонатов наиболее изучен препарат золедроновая кислота. Эффективность золедроновой кислоты в предотвращении костных осложнений у больных РПЖ была показана в крупном многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании

(протокол 039). Применение золедроновой кислоты у пациентов с метастатическим КРРПЖ уменьшало частоту развития осложнений метастазов в костях на 25%, достоверно увеличивало время до развития первого костного осложнения (488 дней в группе приема золедроновой кислоты и 321 день в группе плацебо-контроля, $p = 0,009$), значительно уменьшало выраженность болевого синдрома²¹. Докладчик представил данные по опыту применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) в отделении онкоурологии ГКБ № 57 г. Москвы. 67 больных РПЖ с метастазами в кости скелета (возраст 47–74 года) наряду с гормонотерапией получали препарат Резорба 1 раз в 21–25 дней в/в капельно. Оценка объективного эффекта от терапии проводилась по данным скинтиграфии скелета через 6 и 12 месяцев от начала лечения. Субъективный эффект оценивался по шкале статуса активности по версии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Восточной онкологической группы (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group), а также по шкале болевого синдрома по ВОЗ. Согласно результатам исследования, купирование болевого синдрома отмечено в течение первых двух курсов у всех пациентов, получавших Резорбу, также наблюдалось повышение статуса активности – с 3 до 1 балла по шкале ВОЗ–ECOG. Спустя 4 месяца от начала терапии прогрессирование опухолевого процесса (поражение лимфатических узлов, усиление боли, рост ПСА) отмечено в 10 (14,9%) случаях. Через 8 месяцев от начала терапии прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано еще в 5 (7,5%) случаях. У 1 пациента с количеством костных очагов менее 5 после 6 курсов метастатические очаги не выявлялись (отсутствие радиофармацевтического препарата (РФП) в костной ткани). В остальных слу-

²¹ Saad F, Gleason D.M., Murray R. et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer // J. Natl. Cancer Inst. 2004. Vol. 96. № 11. P. 879–882.



Симпозиум компании «Фарм-Синтез»

чаях (51, 76,1%) отмечалось снижение накопления РФП в костях и стабилизация. Таким образом, данные исследования подтвердили, что применение золедроновой кислоты не влияет на течение опухолевого процесса, но при этом быстро купирует болевой синдром, обеспечивает эффективную защиту костной ткани, подавляет деструкцию в костях скелета и способствует регенерации костной ткани, улучшая качество жизни больных с метастатическим РПЖ.

Повысить качество жизни больного за счет уменьшения побочных реакций гормонотерапии и отсрочить развитие гормонрефрактерной стадии опухолевого процесса позволяет проведение прерывистой, или интермиттирующей, гормонотерапии РПЖ. Теоретическая возможность пролонгирования гормончувствительной фазы болезни объясняется тем, что в перерыве гормонального лечения происходит восстановление субпопуляции андрогензависимых и андрогенчувствительных клеток и, следовательно, потенциала опухоли к апоптозу, вызванному андрогенной депривацией. Впервые в клинической практике метод интермиттирующей гормонотерапии апробировал L. Klotz, применивший циклическое назначение диэтилстильбестрола у 19 больных²². При этом средняя продолжительность начального курса составила 30 месяцев, а средняя длительность перерыва в лечении – 8 месяцев. У 90% больных в течение 3 месяцев после отмены лечения восстановилась потенция, потеря которой была связана с проводимым лечением. Отмечено также значительное снижение сердечно-сосудистых осложнений.

В клинических исследованиях III фазы показано, что прерывис-

тый вариант лечения как минимум не уступает непрерывной блокаде по показателям безрецидивной и общей выживаемости. Так, в проспективном рандомизированном исследовании III фазы участвовали 68 больных метастатическим РПЖ, разделенные на группы интермиттирующей (n = 35) и непрерывной андрогенной блокады (n = 33). Медиана периода наблюдения составила 30,8 месяца, терапия проводилась в режиме максимальной андрогенной блокады. Прогрессирование заболевания и развитие гормонрефрактерного РПЖ в течение 3 лет наблюдения в группе интермиттирующей гормонотерапии составило 7%, а непрерывной – 38,9% (p = 0,0052). Пациенты в группе интермиттирующей терапии не получали антиандрогенную блокаду в течение 59% времени от всего периода наблюдения²³. В исследовании AUCO AP 17/95 (n = 335) медиана безрецидивной выживаемости в группе интермиттирующей терапии была больше (16,6 месяца), чем в группе непрерывного лечения (11,5 месяца), хотя различия не достигли статистической достоверности. При этом пациенты, получавшие прерывистую андрогенную блокаду (госерелин + бикалутамид), 88% всего периода наблюдения находились в перерыве гормонального лечения²⁴.

Основными проблемами интермиттирующего лечения являются вопросы показаний к прерыванию и возобновлению эндокринной терапии, которые остаются дискуссионными. Большинство авторов проводят первый курс лечения в течение 6–9 месяцев (при эффективности лечения), а возобновляют лечение при повышении ПСА до нормальных значений или уровня около 20 нг/мл (при изначально высоком уровне ПСА). Несмотря

на большой интерес к интермиттирующей гормональной блокаде, на сегодняшний день не проведено ни одного рандомизированного исследования, позволяющего сделать достоверные выводы об эффективности данного варианта лечения, поэтому к проведению циклической терапии при метастатическом РПЖ нужно подходить очень осторожно.

Один из вариантов проведения интермиттирующей гормональной терапии – последовательное проведение эндокринотерапии аналогами ЛГРГ – бусерелином – и антиандрогенами (бикалутамид) в высокой дозе 150 мг/сут в течение 3 месяцев. По данным докладчика, такая схема обеспечивала у пациентов значительное улучшение качества жизни и практически полное сохранение сексуальной активности. При этом скорость снижения ПСА и уменьшения объема простаты оказалась одинаковой.

В целом, по мнению докладчика, можно сделать вывод, что интермиттирующая гормонотерапия является эффективным и безопасным методом лечения больных РПЖ. Результаты, полученные при использовании прерывистого лечения, сопоставимы с результатами непрерывной андрогенной блокады при существенно меньшей токсичности и стоимости. В группах интермиттирующей гормональной блокады наблюдалось более высокое качество жизни пациентов по сравнению с группой непрерывной гормонотерапии. В то же время не следует забывать, что интермиттирующая гормонотерапия при РПЖ имеет свои ограничения и ее можно назначать пациентам при достаточном снижении уровня ПСА.

При развитии кастрационно-резистентной формы РПЖ одной из лечебных опций, позволяющих

²² Klotz L.H., Herr H.W., Morse M.J., Whitmore W.F. Jr. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer // *Cancer*. 1986. Vol. 58. № 11. P. 2546–2550.

²³ De Leval J., Boca P., Yousef E. et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial // *Clin. Prostate Cancer*. 2002. Vol. 1. № 3. P. 163–171.

²⁴ Miller K., Steiner U., Lingnau A. et al. Randomized prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 18. Suppl. Abstr. 5015.



VIII Съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)

отсрочить назначение химиотерапии и, соответственно, увеличить продолжительность жизни пациентов, является комбинированная терапия аналогами соматостатина и дексаметазоном на фоне хирургической или медикаментозной кастрации. Профессор И.Г. Русаков представил данные недавних исследований этой схемы терапии у больных КРРПЖ. В исследовании, проведенном в МНИОИ им. П.А. Герцена, НИИ урологии России и РНЦРР с участием 66 больных КРРПЖ, оценивали эффективность комбинации Октреотида-депо 20 мг с дексаметазоном у больных до 1-й линии химиотерапии (n=36) и больных, прогрессирующих после химиотерапии доцетакселом (n=30). Среднее количество курсов в 1-й группе – 6,8 (1–15), во 2-й группе – 5,9 (2–16). В 1-й группе снижение уровня ПСА более чем на 50% и более чем на 80% составило

38,9% и 16,7%, а во второй группе – 26,7% и 6,7% соответственно. Стабилизация уровня ПСА отмечена у 41,7% пациентов в 1-й группе и у 53,3% больных во 2-й группе. Таким образом, больший клинический эффект наблюдался у больных, ранее не получавших цитотоксическую терапию²⁵.

В 2011 г. Д.И. Ганов и С.А. Варламов опубликовали результаты исследований по аналогичной схеме с участием 15 больных КРРПЖ. Снижение уровня ПСА отмечено в 60% случаев, стабилизация – в 26,7%, прогрессирование – у 13,3% больных. Снижение градации боли отмечено у 80% больных. Общая средняя продолжительность времени до прогрессирования составила 8 месяцев. Авторы отметили, что данный режим терапии отличают удовлетворительная переносимость, отсутствие тяжелых токсических побочных эффектов.

В связи с этим применение данного режима особенно оправдано у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом²⁶.

Согласно данным докладчика, андрогенная депривация вместе с аналогами соматостатина (Октреотидом-депо) и дексаметазоном позволяет добиться ответа или стабилизации процесса при КРРПЖ более чем у половины больных. Назначение аналогов соматостатина пациентам с КРРПЖ является оправданным при повышении уровня сывороточного хромогранина А (сХгА > 3 нмоль/л) до системной химиотерапии доцетакселом в отсутствие выраженной симптоматики заболевания, а также при прогрессировании заболевания после системной химиотерапии таксанами, что открывает дополнительные возможности лекарственного лечения онкологических больных.



К.м.н.
А.В. Сивков

Определение тактики лечения больных РПЖ с доказанным нейроэндокринным статусом

В этой связи, как подчеркнул первый заместитель директора ФГБУ «НИИ урологии», к.м.н. Андрей Владимирович СИВКОВ, проблема выбора оптимального подхода к выявлению и лечению больных этим тяжелым злокачественным новообразованием становится все более актуальной. Для решения задачи по повышению качества оказания медицинской помощи больным РПЖ в нашей стране необходимо проведение следующих мероприятий:

- первичная профилактика развития РПЖ;
- скрининг РПЖ в фокусных группах;
- химиопрофилактика РПЖ;

- совершенствование диагностики и прогноза течения РПЖ;
- радикальное лечение локализованного РПЖ;
- комбинированная терапия местнораспространенного РПЖ;
- адекватная системная терапия метастатического РПЖ.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов и Американской ассоциации урологов по лечению пациентов с гормонозависимым РПЖ, гормональная терапия является ведущим вариантом лечения и применяется на разных стадиях заболевания.

В последнее время все больше внимания уделяется определению нейроэндокринной дифференцировки

По данным статистики, за 10 лет в Российской Федерации количество больных РПЖ выросло на 55%, смертность увеличилась на 57%. Более чем у половины больных диагностируют местнораспространенные (35%) и генерализованные (18%) формы опухолевого процесса²⁷.

²⁵ Alekseev B.Y., Rusakov I.G., Kaprin A.D. et al. Somatostatin analog in the treatment of androgen-independent prostate cancer before and after chemotherapy // Eur. Urol. Suppl. 2010. Vol. 9. № 2. P. 284.

²⁶ Ганов Д.И., Варламов С.А. Опыт применения октреотида у пациентов с кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы // Онкоурология. 2011. № 4. С. 71–73.

²⁷ Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 2–3. С. 6–7.



Симпозиум компании «Фарм-Синтез»

опухоли, которая может стать необходимым анализом для комплексного подхода к выбору тактики лечения РПЖ наряду с такими стандартными тестами, как уровень ПСА, сумма баллов по шкале Глисона, количество позитивных столбиков, полученных при биопсийном исследовании.

Под термином «нейроэндокринная дифференцировка» (НЭД) РПЖ подразумевают присутствие рассеянных нейроэндокринных клеток (НЭК) по всей железе, которые располагаются одиночно или небольшими скоплениями. Около 5–10% опухолей предстательной железы имеют довольно обширное мультифокальное распространение НЭК. В некоторых случаях РПЖ полностью представлен НЭК (мелкоклеточный РПЖ, 1–2%)²⁸.

При рождении нейроэндокринные клетки присутствуют во всех отделах предстательной железы, во время пубертатного периода число рассеянно расположенных НЭК значительно увеличивается и остается стабильным в возрастном интервале 25–54 года. НЭК не пролиферируют, не содержат андрогенных рецепторов, ПСА-негативны, секретируют в кровяное русло множество нейропептидов, в том числе хромогранин А (ХгА), серотонин, ХгВ, соматостатин, тиреоидстимулирующий гормонподобный пептид, паратиреоидный гормонсвязанный пептид, кальцитонин и др.²⁹.

ХгА – один из наиболее часто используемых маркеров нейроэндокринной дифференцировки РПЖ. Он является представителем гранинов – кислых секреторных белков. Продукция и накаплива-

ние ХгА происходит в секреторных гранулах НЭК. При нейроэндокринном РПЖ возможен низкий уровень ПСА на фоне повышенного уровня ХгА, что подчеркивает важность этого маркера при определении НЭД РПЖ³⁰. Помимо уровня сывороточного ХгА, НЭД в тканях предстательной железы определяется такими маркерами, как уровень тканевого ХгА, синаптофизина, сурвивина, рецепторов к соматостатину (SSTR2) и Ki67.

Хотя НЭК как в нормальной ткани предстательной железы, так и при наличии неопластического процесса лишены рецепторов к андрогенам, тем не менее данные клетки продуцируют эпидермальный фактор роста и HER-2/neu. Эти факторы создают условия для нечувствительности НЭК предстательной железы к гормональной терапии. Таким образом, нейроэндокринный компонент РПЖ является резистентным к андрогенной депривации²⁹.

Повышение уровня ХгА чаще встречается у пациентов с КРПЖ. Так, в исследовании D.V. Matei и соавт. НЭД выявлена у 85,1% пациентов при КРПЖ: повышение ХгА в сыворотке крови отмечалось в 54% случаев, тканевого ХгА – в 67% и тканевого SSTR2 – в 58%³¹. А в работе E.V. Bocan и соавт. повышение тканевого ХгА выявлено у 71,95% пациентов с НЭД РПЖ, подтвержденной гистологически исследованиями³².

Кроме того, существует достоверная корреляция между экспрессией нейроэндокринных маркеров и отдаленными метастазами. Пациенты с РПЖ с высоким уровнем ХгА имеют достоверно худший прогноз

по сравнению с теми больными, у которых НЭД опухоли не выявляется. M. Appetecchia и соавт. выявили положительную корреляцию уровня сывороточного ХгА с НЭД и агрессивностью опухоли, но не с уровнем ПСА, сделав вывод о том, что повышение уровня ХгА в сыворотке крови даже при низком уровне ПСА – предиктор агрессивного течения РПЖ³³.

Данные литературных источников свидетельствуют, что данный маркер представляет высокий интерес для раннего выявления КРПЖ и обнаружения наиболее агрессивных форм РПЖ. Для проверки этой гипотезы в 2012 г. в НИИ урологии было проведено эпидемиологическое исследование по определению средних значений сывороточного ХгА у различных категорий пациентов с заболеваниями предстательной железы. В исследование включили 292 пациента с различными состояниями предстательной железы: доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), хронический простатит, ДГПЖ с простатической интраэпителиальной неоплазией низкой (LPIN) и высокой степени (HPIN), локализованный РПЖ, местнораспространенный РПЖ и КРПЖ. В зависимости от диагноза у пациентов различались показатели ПСА и сывороточного ХгА (табл. 2 и 3). Не получено достоверных различий в уровнях сывороточного ХгА между пациентами с LPIN и HPIN: 1,26 и 1,77 ($p > 0,05$, t-критерий). Однако среди пациентов с HPIN число больных, имеющих уровень сывороточного ХгА более 3 нмоль/л, было выше, чем среди пациентов с LPIN: 10 и 4% соответственно

²⁸ Abrahamsson P.A., Wadström L.B., Alumets J. et al. Peptide-hormone- and serotonin-immunoreactive tumour cells in carcinoma of the prostate // *Pathol. Res. Pract.* 1987. Vol. 182. № 3. P. 298–307.

²⁹ Sciarra A., Immacenzi M., Ravaziol M. et al. Role of neuroendocrine cells in prostate cancer progression // *Urologia.* 2011. Vol. 78. № 2. P. 126–131.

³⁰ Khan M.O., Ather M.H. Chromogranin A – serum marker for prostate cancer // *J. Pak. Med. Assoc.* 2011. Vol. 61. № 1. P. 108–111.

³¹ Matei D.V., Renne G., Pimentel M. et al. Neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer: a systematic diagnostic attempt // *Clin. Genitourin. Cancer.* 2012. Vol. 10. № 3. P. 164–173.

³² Bocan E.V., Mederle O., Sârb S. et al. Correlation between histopathological form and the degree of neuroendocrine differentiations in prostate cancer // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2011. Vol. 52. № 4. P. 1215–1218.

³³ Appetecchia M., Meçule A., Pasimeni G. et al. Incidence of high chromogranin A serum levels in patients with non metastatic prostate adenocarcinoma // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2010. Vol. 29. P. 166.



Таблица 2. Средние значения ПСА (нг/мл) в зависимости от диагноза

Диагноз	Число больных (n = 292), абс.	Среднее значение ПСА, нг/мл	Достоверность различий	
Контрольная группа	27	0,73 ± 0,05		
ДГПЖ	20	5,13 ± 1,04*	p > 0,05**	p > 0,05**
Хронический простатит	21	5,88 ± 1,88*		
ДГПЖ + LPIN	49	6,94 ± 1,14*	p > 0,05**	
ДГПЖ + HRPIN	31	11,67 ± 2,46*		
Локализованный РПЖ	78	10 ± 0,98*	p > 0,05**	p < 0,05**
Местнораспространенный РПЖ	20	12,21 ± 4,37*		
КРРПЖ	46	199,8 ± 39,6*		

ПСА – простатспецифический антиген, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, LPIN – low-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia – простатическая интраэпителиальная неоплазия низкой степени, HRPIN – high-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia – простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени, РПЖ – рак предстательной железы, КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы.

Референтное значение ПСА – 3 нг/мл.

* – различия с контролем достоверны (p < 0,05).

** – достоверность различий по U-критерию Вилкоксона – Манна – Уитни.

Таблица 3. Значения уровня сывороточного ХгА (нмоль/л) в зависимости от диагноза

Диагноз	Число больных (n = 292), абс.	Среднее значение сХгА, нмоль/л	Достоверность различий	
Контрольная группа	27	1,28 ± 0,11		
ДГПЖ	20	0,94 ± 0,16	p > 0,05*	p > 0,05*
Хронический простатит	21	1,24 ± 0,13		
ДГПЖ + LPIN	49	1,26 ± 0,09	p > 0,05*	
ДГПЖ + HRPIN	31	1,77 ± 0,15		
Локализованный РПЖ	78	1,78 ± 0,14	p < 0,05*	p < 0,05*
Местнораспространенный РПЖ	20	2,71 ± 0,53		
КРРПЖ	46	3,51 ± 0,42		

Референтное значение сХгА – 3 нмоль/л.

* – достоверность различий по U-критерию Вилкоксона – Манна – Уитни.

(p = 0,05, по точному методу Фишера (ТМФ-критерий)).

Средний уровень сывороточного ХгА у пациентов с КРРПЖ (3,51 нмоль/л) был выше, чем при локализованном (1,78 нмоль/л) и местнораспространенном (2,71 нмоль/л) РПЖ (p < 0,05, t-критерий). Число

больных с уровнем сывороточного ХгА более 3 нмоль/л составило 34% при КРРПЖ, 25% – при местнораспространенном и 11,5% – при локализованном РПЖ (p < 0,05, ТМФ-критерий) (рисунок).

Повышение уровня ХгА может регистрироваться и при заболевани-

ях, не связанных с предстательной железой, таких как НЭД опухоли ЖКТ, атрофический гастрит, опухоли мозгового слоя надпочечников и паращитовидных желез, при лечении ингибиторами протонной помпы и др.³⁴.

Как подчеркнул докладчик, отсутствие аффинности КРРПЖ к гормональной терапии создает потребность в поиске новых методов лечения этой категории больных. Большой интерес в лечении КРРПЖ у исследователей вызывают аналоги соматостатина, в частности октреотид. Недавние исследования указывают на то, что октреотид длительного действия в форме депо обладает антипролиферативным эффектом, увеличивая время до прогрессии заболевания у пациентов с нейроэндокринной опухолью³⁵. В исследовании К.А. Toulis и соавт. было показано, что гормональная терапия метастатического КРРПЖ в комплексе с аналогом соматостатина в течение 6 месяцев позволяет добиться частичного ответа на терапию (снижения уровня ПСА на 50%) в 59,5% (49,3–69,3%) случаев³⁶. В ряде исследований была показана эффективность и безопасность применения аналогов соматостатина как у больных, не получавших химиотерапию, так и у пациентов с прогрессированием процесса после химиотерапии доцетакселом²⁵.

В исследовании, проведенном в НИИ урологии, у больных КРРПЖ с нейроэндокринным статусом опухоли оценивались эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратами Октреотид-депо и дексаметазон в условиях медикаментозной (аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ)) или хирургической кастрации.

³⁴ Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Ефремов Г.Д. и др. Роль хромогранина А в диагностике рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 3. С. 68–70.

³⁵ Wolin E.M. The expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors // Gastrointest. Cancer Res. 2012. Vol. 5. № 5. P. 161–168.

³⁶ Toulis K.A., Goulis D.G., Msaouel P. et al. Dexamethasone plus somatostatin-analog manipulation as bone metastasis microenvironment-targeting therapy for the treatment of castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis of uncontrolled studies // Anticancer Res. 2012. Vol. 32. № 8. P. 3283–3289.



Симпозиум компании «Фарм-Синтез»

Критерии включения в исследование:

- морфологически верифицированный РПЖ;
- больные с установленным КРРПЖ (по критериям EAU-2012);
- удвоение сывороточного ПСА в течение времени, не превышающего 2 месяца, или три последующих повышения уровня ПСА с интервалом не менее 2 недель между измерениями, кастрационный уровень тестостерона;
- больные после лучевой терапии, у которых кастрационно-резистентный рецидив и прогрессия заболевания возникли не менее чем через 6 месяцев после ее окончания и последующей гормонотерапии;
- общее состояние по шкале ECOG 0–1 балл.

В исследование было включено 39 больных КРРПЖ, из них 22 больных прошли трехмесячный этап лечения препаратом Октреотид-депо. Применялась следующая схема лечения: Октреотид-депо по 20 мг 1 раз в 28 дней в/м; дексаметазон 4 мг/сут в течение 1 месяца, затем 2 мг/сут в течение 2 недель, далее 1 мг/сут (поддерживающая доза); аналог ГнРГ (депо-форма) – кроме больных с хирургической кастрацией. Если после 3 месяцев лечения не удалось достичь адекватного клинического и биохимического ответа, увеличивали дозу Октреотида-депо до 30 мг 1 раз в 28 дней в/м.

Ежемесячно всем пациентам определяли показатель ECOG, выраженность болевого синдрома, уровень ПСА, сывороточного ХгА, показатели клинических и биохимических анализов крови, отмечали нежелательные явления. Каждые 6 месяцев проводили компьютерную томографию (КТ) брюшной полости, забрюшинного пространства, грудной клетки.

Эффективность терапии оценивали по следующим критериям:

- снижение уровня ПСА и сывороточного ХгА;
- данные КТ брюшной полости и малого таза;



Рисунок. Число больных (%) с повышенным уровнем сывороточного ХгА при различных состояниях предстательной железы

- данные остеосцинтиграфии;
- изменение болевого синдрома по шестибалльной шкале;
- шкала ECOG;
- оценка ответа на лечение по критериям RECIST (оценка целевых очагов).

Согласно промежуточным результатам исследования, из 22 пациентов, получивших лечение, ответили на него 13 (59%), при этом снижение ПСА $\geq 50\%$ отмечено у 6 пациентов (27%), снижение ПСА $< 50\%$ или стабилизация ПСА наблюдалась у 8 пациентов (32%). 8 (41%) пациентов не ответили на лечение. У пациентов, ответивших на лечение и продемонстрировавших снижение ПСА $\geq 50\%$, отмечен более высокий начальный уровень сывороточного ХгА по сравнению с пациентами, не ответившими на комбинированную терапию, – 4,7 против 1,6 ($p < 0,05$, U-критерий). Из 22 пациентов, получавших терапию Октреотидом-депо в комбинации с медикаментозной или хирургической кастрацией, уровень сывороточного ХгА снизился у 16 (73%) ($p < 0,05$, парный T-критерий Вилкоксона), снизился или стабилизировался у 20 (91%) ($p < 0,05$, парный T-критерий Вилкоксона). У всех пациентов со снижением ПСА $\geq 50\%$ на фоне терапии уровень ПСА снижался в течение 6 месяцев лечения (исследования продолжают). У всех лиц, не ответивших на терапию, ПСА устойчиво повышался уже после 1-го и 2-го месяца лечения.

При этом у пациентов, ответивших на терапию (по показателю ПСА), уровень сывороточного ХгА снизился на 76% и уровень ПСА – на 73%; у пациентов, не ответивших на комбинированную терапию, уровень сывороточного ХгА снизился на 24%, а ПСА повысился на 27% (все различия между группами достигли уровня статистической значимости).

Полученные промежуточные результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

- сывороточный ХгА снижается у всех пациентов с КРРПЖ, получающих комбинированную терапию с включением Октреотида-депо, что указывает на адекватность терапии КРРПЖ с учетом нейроэндокринного статуса опухоли;
- у пациентов, имеющих максимальный ответ по степени и длительности снижения ПСА, отмечается максимальное и продолжительное снижение уровня сывороточного ХгА;
- у пациентов, демонстрирующих меньший ответ по степени и длительности снижения ПСА, отмечается меньшая степень снижения уровня сывороточного ХгА;
- сывороточный ХгА – важный показатель выбора, прогнозирования и контроля эффекта лечения больных КРРПЖ, направленного на подавление активности НЭК опухоли с использованием пролонгированной формы Октреотида-депо. ☺

Онкология



Современная иммунотерапия онкологических заболеваний

Поиск новых технологий и препаратов для лечения онкологических заболеваний, а также повышение эффективности уже известных подходов – задачи, стоящие перед мировой фармакологической индустрией в целом. Если до недавнего времени российские онкологические больные могли рассчитывать преимущественно на достижения зарубежных фармпроизводителей, то сегодня, с появлением таких российских компаний, как «ГЕНЕРИУМ», ориентированных прежде всего на разработку собственных инновационных подходов к лечению онкологических заболеваний, ситуация изменилась. Инновационные разработки компании «ГЕНЕРИУМ», способные повысить эффективность и доступность лечения онкологических заболеваний в России, обсуждались на симпозиуме «Современная иммунотерапия онкологических заболеваний», прошедшем в рамках VIII Съезда онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.).

Открывая работу симпозиума, заместитель директора по научной работе РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, председатель Общества онкологов-химиотерапевтов профессор Сергей Алексеевич ТЮЛЯНДИН так охарактеризовал главную тенденцию рынка фармацевтических препаратов для лечения онкологических заболеваний в России:

– В настоящее время в российской фарминдустрии намечается знаковая тенденция: отечественные фармацевтические компании перешли от воспроизводства простых субстанций к разработке собственных инновационных препаратов.

Более того, некоторые российские разработки уже дошли до клиник, например, препарат Апагин производства компании «ГЕНЕРИУМ» в настоящее время проходит испытания I фазы на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина. При этом Апагин не единственная перспективная разработка компании «ГЕНЕРИУМ», существует обширный список продуктов этой компании, появления которых в клинической практике мы, врачи-онкологи, ждем с нетерпением. Надеемся на долгое, взаимовыгодное сотрудничество, результатом которого будет выход на наш, а возможно, и на зарубежный рынок новых, высокотехнологич-



Профессор С.А. Тюляндин

ных продуктов, которые изменят результаты лечения российских онкологических больных.



К.х.н.
А.В. Петров

Международный биотехнологический центр «ГЕНЕРИУМ»: фокус на онкологические препараты

Обозначенную профессором С.А. Тюляндиным тенденцию проиллюстрировал на примере истории развития компании «ГЕНЕРИУМ» директор по науке, к.х.н. Андрей Владимирович ПЕТРОВ. За период с 2007 г. – именно тогда «ГЕНЕРИУМ» разработал, организовал современное производство и вывел на рынок

Российской Федерации первый в мире воспроизведенный препарат рекомбинантного фактора свертывания крови человека VIIa – Коагил-VIIa для лечения гемофилии – компания проделала огромный путь, позволивший ей уже к 2012 г. полностью отказаться от разработки технологий выпуска дженериков и сконцентрировать



Симпозиум группы компаний «ГЕНЕРИУМ»

ся на оригинальных препаратах (рис. 1).

Официальному открытию Международного биотехнологического центра (МБЦ) «ГЕНЕРИУМ» и созданию производственной компании ЗАО «ГЕНЕРИУМ», состоявшемуся в 2009 г., предшествовала огромная работа, в результате которой сегодня компания «ГЕНЕРИУМ» занимает лидирующую позицию среди российских инновационных фармацевтических компаний. Основная цель «ГЕНЕРИУМ» – разработка, производство и внедрение высокоэффективных, инновационных, качественных лекарственных препаратов для лечения и диагностики социально значимых заболеваний. На сегодняшний день в портфолио компании присутствуют препараты для лечения различных нозологий – гематологических, нейродегенеративных, аутоиммунных и других заболеваний. Однако одним из наиболее приоритетных направлений деятельности компании «ГЕНЕРИУМ» является разработка препаратов онкологического профиля (табл. 1).

Фактически «ГЕНЕРИУМ» представляет собой группу компаний, в состав которой входят «МБЦ «ГЕНЕРИУМ», деятельность которого направлена на научные размышления и разработку инновационных биотехнологических препаратов, и ЗАО «ГЕНЕРИУМ», инициирующее проведение клинических исследований, занимающееся регистрацией новых препаратов и, что немаловажно, организацией российского высококачественного производства биотехнологических препаратов. Препараты из портфолио группы компаний «ГЕНЕРИУМ» сегодня находят применение не только в России, но и далеко за ее пределами.

Группу компаний «ГЕНЕРИУМ» можно назвать уникальным для России проектом. Центры разработки и производства лекарственных средств компании «ГЕНЕРИУМ» объединены как

функционально, так и географически. Усилия всех сотрудников компании направлены на то, чтобы обеспечить российских пациентов высококачественными препаратами, более доступными, нежели те, что приходят к нам из-за рубежа. В портфолио компании находятся наиболее востребованные бренды, являющиеся лидерами в сегментах федеральных программ.

«МБЦ «ГЕНЕРИУМ», расположенный в 100 км от Москвы, занимает площадь в 75 га. На этой территории располагается не только сам институт, но и жилые дома, а также здания, составляющие инфраструктуру научного парка. В институте постоянно работают



Рис. 1. Стратегия развития портфолио компании «ГЕНЕРИУМ»

Таблица 1. Препараты производства компании «ГЕНЕРИУМ» для лечения онкологических заболеваний

Название продукта	Природа продукта	Применение	Статус
Филграстим	Рекомбинантный белок	Нейтропения	Выпускается с 2007 г.
Нимотузумаб (анти-EGFR)	Гуманизированное антитело	Прогрессирующий рак головы и шеи, злокачественная астроцитомы, мультиформная глиобластома	Предрегистрационная экспертиза
Апагин (анти-VEGF)	Человеческое антитело	Метастатический колоректальный рак, метастатический рак молочной железы, рак легкого	Клинические исследования, окончание I фазы, завершение регистрации – 2015–2016 г.
Ритуксимаб (анти-CD20)	Химерное антитело	Неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз	Доклинические исследования, начало клинических исследований I фазы – конец 2013 г.
GNR-015 (анти-CCR4)	Человеческое антитело	Метастатический почечно-клеточный рак	Доклинические исследования
GNR-016	Гуманизированное антитело	Немелкоклеточный рак легкого, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак поджелудочной железы	Доклинические исследования
GNR-027 (анти-HER2)	Гуманизированное антитело	Метастатический рак молочной железы, распространенный рак желудка	Доклинические исследования
GNR-022	Биспецифическое антитело	Неходжкинские лимфомы, В-клеточные лимфомы (CD19+)	Доклинические исследования
GNR-041 (Арселис)	Вакцина на основе дендритных клеток	Метастатический почечно-клеточный рак	Международное клиническое исследование III фазы, окончание исследования – середина 2015 г.



Основной вектор развития компании «ГЕНЕРИУМ» – разработка и внедрение в клиническую практику оригинальных препаратов. Уже в ближайшее время можно ожидать пополнения портфолио за счет препаратов для иммунотерапии онкологических заболеваний.

120 сотрудников, 75 из которых непосредственно занимаются научной деятельностью.

Биотехнологический центр «ГЕНЕРИУМ» насчитывает 7 подразделений, занимающихся разработкой высокоэффективных биотехнологических препаратов. Это отделы разработки антител, клеточной биологии, разработки технологий, химии белка, аналитических методов, а также центр доклинических исследований и экспертный отдел. В распоряжении компании имеется весь необходимый инструментарий для разработки высокоспецифичных моноклональных антител, полностью человеческих по своей природе, а также все, что нужно для успешной культивации и переноса лабораторных результатов в производство.

Отдельного упоминания заслуживает отдел аналитических методов, сотрудники которого осуществляют непрерывный контроль качества продуктов группы компаний «ГЕНЕРИУМ» на стадии разработки препаратов. В дальнейшем эти методы адаптируются для условий промышленного производства, что позволяет группе компаний «ГЕНЕРИУМ» производить фармацевтическую продукцию, отвечающую самым высоким мировым стандартам качества.

В настоящее время компания «ГЕНЕРИУМ» запускает проект строительства бизнес-инкубатора, аналогичного американским и европейским биотехнологическим хамам. Целью этого проекта является привлечение новых идей, которые имеют потенциал в плане создания новых средств терапии или диагностики заболеваний. Когда проект будет завершен, научный парк компании «ГЕНЕРИУМ» пополнится двумя дополнительными лабораторными корпусами общей площадью 4500 кв. м, на которых с комфортом разместятся стартап-компания, работающие в сфере биотехнологий. Однако уже сейчас компания «ГЕНЕРИУМ» проводит совместные исследования в рамках бизнес-инкубатора с учеными других стран,

являющимися зачастую нашими бывшими соотечественниками, предоставляя им возможность реализовать собственные идеи на территории России.

Производством препаратов, разрабатываемых в научном центре, занимается ЗАО «ГЕНЕРИУМ». Производственный комплекс ЗАО «ГЕНЕРИУМ» работает в строгом соответствии с ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», стандартом GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика). Уже налажен выпуск 6 лекарственных средств (все они входят в список Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов – ЖНВЛП), на стадии клинических исследований находятся 4 препарата, доклинических – 9, еще 14 лекарственных средств в настоящее время разрабатываются. В общей сложности портфолио компании «ГЕНЕРИУМ» состоит более чем из 40 препаратов. Основной вектор развития компании – разработка и внедрение в клиническую практику оригинальных препаратов. Уже в ближайшее время можно ожидать пополнения портфолио за счет препаратов для иммунотерапии онкологических заболеваний.



А.Б. Коциев

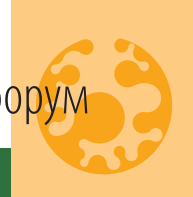
Апагин – новый селективный антиангиогенный препарат

является Апагин (генериумаб), который слушателям симпозиума представил менеджер проектов «МБЦ «ГЕНЕРИУМ» Александр Батадзович КОЧИЕВ. Апагин представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG) к фактору роста сосудистого эндотелия (VEGF – Vascular endothelial growth factor). Апагин способен селективно блокировать взаимодействие VEGF с VEGF-рецепторами второго типа (VEGFR2), не влияя на взаимодействие с VEGF-рецепто-

рами первого типа (в отличие от бевацизумаба). Ингибирование опосредованной VEGFR2 миграции эндотелиальных клеток и внутриклеточного каскада фосфорилирования приводит к угнетению ангиогенеза и замедлению роста опухоли. От ближайшего аналога – бевацизумаба Апагин кардинально отличается по структуре, аффинности к VEGF и фармакодинамике.

Апагин уже прошел обширную программу доклинических фармакологических, фармакокине-

Одним из недавно разработанных препаратов компании «ГЕНЕРИУМ»



Симпозиум группы компаний «ГЕНЕРИУМ»

тических и токсикологических исследований, включая модели специфического взаимодействия *in vitro* и *in vivo* различных опухолей на грызунах. В частности, было показано, что препарат обладает высокой противоопухолевой активностью как в моно-, так и в комбинированной терапии с химиопрепаратами первой линии. Апагин исследовался на моделях рака легкого, поджелудочной железы, молочной железы и колоректального рака. В последнем случае Апагин был включен в схему комбинированной терапии (на основе 5-фторурацила, или иринотекана, или комбинации 5-фторурацила с иринотеканом), на фоне которой удалось снизить плотность кровеносных сосудов в опухоли на 50% и существенно замедлить скорость роста опухоли. В составе комбинированной терапии Апагин продемонстрировал ярко выраженный аддитивный эффект.

В ходе доклинических исследований Апагина была отмечена не только высокая эффективность, но и хорошая переносимость препарата в интервале доз от 20 до 180 мг/кг. Так, яванским макакам Апагин вводился 26-недельными курсами, при этом значимых признаков токсичности не наблюдалось. В ходе исследований токсичности использовался интервал доз 20–214 мг/кг, что существенно выше значений, которые предполагается применять у людей.

В целом полученные в ходе доклинических исследований данные позволяют предположить, что применение Апагина у человека будет характеризоваться более высоким профилем безопасности, чем других препаратов той же фармакотерапевтической группы. В отличие от бевацизумаба, например, Апагин не влияет на заживление ран. Было также установлено, что некоторые опухоли, резистентные к бевацизумабу, чувствительны к Апагину.

На сегодняшний день практически завершено исследование I фазы



Рис. 2. Планируемая схема исследования II/III фазы Апагина у пациентов с метастатическим колоректальным раком

и запланированы исследования II и III фазы у пациентов с онкологическими и офтальмологическими заболеваниями. Пока препарат принимали 32 пациента с гистологически подтвержденными метастатическими солидными опухолями, не подлежащими хирургическому лечению и радиочастотной абляции в фазе стабилизации или при отсутствии доступных альтернативных способов лечения (колоректальный рак, рак желудка, гепатоцеллюлярный рак, почечно-клеточный рак, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, рак молочной железы, нейроэндокринные опухоли). Включенные в исследование пациенты разделены на 4 группы в зависимости от принимаемой дозы препарата – 1, 5, 10 или 15 мг/кг, каждая доза вводится на 1-й, 29-й, 43-й и 57-й дни исследования. Оценка переносимости однократной дозы осуществляется в течение первых

4 недель, оценка безопасности многократных доз и исследование фармакокинетики – в течение 10 недель. К настоящему времени случаев проявления дозозамещающей токсичности выявлено не было.

После окончания многоцентрового исследования I фазы, которое проводится в том числе в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, будет запущено многоцентровое, проспективное, рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование в параллельных группах, в ходе которого будет изучена эффективность и безопасность трех доз Апагина в сочетании с химиотерапией (Апагин + протокол FOLFOX) по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с метастатическим колоректальным раком (рис. 2). В ходе исследования планируется оценить влияние на выживаемость без прогрессирования заболевания у 700–850 пациентов.



VIII Съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)



А. Дункан

Доклад Александра ДУНКАНА (Alexander DUNCAN, PhD) – научного директора датской компании «Аффитех» (Affitech) – был посвящен новой мишени таргетной терапии, соответственно, новому подходу к лечению солидных опухолей. Говоря об онкологических заболеваниях, следует помнить, что рак как совокупность патологических процессов не сводится к образованию и размножению измененных клеток. Рак – это еще и нарушение работы иммунной системы. Сфокусировавшись на иммунологических аспектах терапии онкологических заболеваний, можно повысить эффективность лечения.

Один из подходов к иммунотерапии онкологических заболеваний предполагает ингибирование хемокинового рецептора CCR4. Данный рецептор экспрессируется на Т-клетках определенных подтипов: в первую очередь – на Т-регуляторных клетках (T_{reg}) и Т-хелперных клетках 2-го типа (Th2), а также на базофилах, натуральных киллерах (NK-клетки), дендритных клетках.

Основная роль CCR4, как и других хемокиновых рецепторов, сводится к организации адекватного корректно локализованного иммунного ответа за счет миграции и хоуминга Т-клеток.

Анти-CCR4 антитело – изменение концепции иммунотерапии раковой опухоли

Однако рецепторы CCR4 также участвуют в создании иммуносупрессивной микросреды опухоли. Предполагается, что уничтожение CCR4-несущих клеток или ингибирование данного рецептора способно преодолеть этот иммуносупрессивный эффект и нормализовать работу иммунной системы.

Экспрессия CCR4 наблюдается, прежде всего, в раковых клетках, происходящих от Т-лимфоцитов, например, в клетках узловой Т-клеточной лимфомы или Т-клеточного лейкоза взрослых. Но помимо этого CCR4 определяется и в клетках солидных опухолей, например, рака почки, желудка, пищевода, молочной железы и др. Кроме того, у пациентов с повышением экспрессии CCR4 наблюдается также изменение экспрессии лигандов. Измерение последнего показателя, предположительно, может служить биомаркером ответа на терапию ингибиторами CCR4.

Для создания эффективного и безопасного биотехнологического препарата, ингибирующего CCR4, потребовалось провести целую серию последовательных скринингов природных антител человека. В итоге было получено антитело Affi-503, способное не просто связываться с CCR4-рецепторами, но и эффективно блокировать сигнальные пути, активируемые соответствующими лигандами.

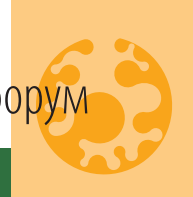
Оценка эффективности нового антитела Affi-503 проводилась на животной модели плоскоклеточной почечной карциномы. Многочисленные проведенные исследования показали, что введение антитела приводит к специфическому и эффективному снижению роста опухоли по сравнению с контрольным антителом. Кроме того, у мышей,

получавших Affi-503, достоверно снижался уровень циркулирующего в сыворотке крови хемокина CCL17, лиганда CCR4.

В ходе эксперимента оценивались различные показатели, в том числе количество маннозных рецепторов, уровень МНС II и другие параметры, связанные с макрофагами, окружающими опухоль. Оказалось, что использование Affi-503 способствовало изменению структуры популяции макрофагов опухолевого микроокружения – вместо макрофагов, поддерживающих рост опухоли, стали преобладать макрофаги, его подавляющие. Кроме того, был зарегистрирован рост численности NK-клеток.

Когда исследования только запускались, Affi-503 рассматривался как средство, предположительно способное убивать раковые клетки. Но в ходе работы стало ясно, что механизм действия данного антитела принципиально иной: под воздействием Affi-503 у животных, участвовавших в экспериментах, менялась модель иммунного ответа с иммуносупрессивной на адаптивную, то есть иммунная система пораженного опухолью животного начинала эффективно бороться с опухолью.

Если применение Affi-503 у людей приведет к схожим результатам, существенного роста выживаемости без прогрессирования на фоне применения препарата, возможно, не произойдет, но увеличится число продолжительных ответов на лечение. Немаловажно также, что уже сегодня известны биомаркеры, позволяющие выделить пациентов, которые ответят на лечение, а значит, совсем скоро следует ожидать перемен в лечении онкологических заболеваний.



Симпозиум группы компаний «ГЕНЕРИУМ»

Нимотузумаб – перспективы в России

Нимотузумаб является биотехнологическим препаратом, относящимся к группе ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR). Как отметил Владимир Евгеньевич БОКОВАНОВ, руководитель экспертного отдела ООО «МБЦ ГЕНЕРИУМ», нимотузумаб был разработан на Кубе в 1999 г., то есть с момента появления препарата прошло более 10 лет – все это время нимотузумаб активно изучался, было проведено около 30 исследований, причем работы по изучению препарата активно ведутся до сих пор в разных странах. Регистрацией и маркетингом препарата на территории России займутся ООО «МБЦ «ГЕНЕРИУМ» и ЗАО «ГЕНЕРИУМ», трансфер будет осуществляться в рамках Государственного контракта с Минпромторгом РФ.

Нимотузумаб несколько отличается от других препаратов, блокирующих EGFR-рецептор. Он характеризуется средней аффинностью к EGFR, что позволяет нимотузумабу относительно селективно связываться только с теми тканями, где плотность данного рецептора велика – злокачественными опухолями, – в меньшей степени затрагивая здоровые ткани с небольшой плотностью EGFR. Существуют также данные, указывающие на то, что высокоаффинные антитела обладают меньшей биодоступностью для опухолевых тканей, наибольшая же биодоступность в опухоли наблюдается приблизительно при той аффинности, которая характерна для нимотузумаба.

Умеренная аффинность нимотузумаба не повлияла на его способность уменьшать размеры опухоли. В ряде *in vivo* экспериментов было продемонстрировано, что данный показатель у нимотузумаба и у высокоаффинных ингибиторов EGFR сопоставим (рис. 3).

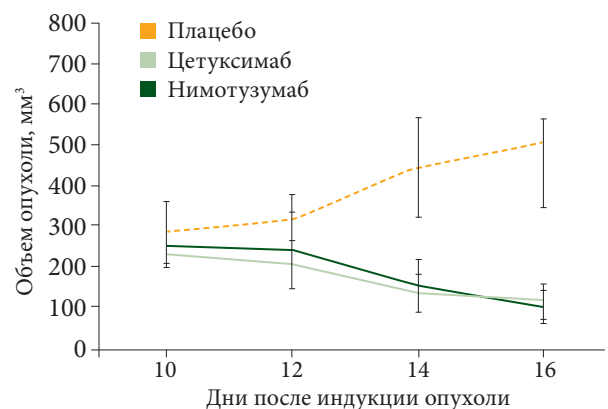
Одной из целей создания нимотузумаба было уменьшение количества побочных эффектов, типичных для курсов лечения высокоаффинными ингибиторами EGFR, например, цетуксимабом. Эта цель была достигнута: на фоне применения нимотузумаба не развивается гипомагниемия и не наблюдается поражений желудочно-кишечного тракта 3–4-й степени. Кроме того, при сочетании курса нимотузумаба с курсами химио- или радиотерапии токсичность последних у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи и глиомой не повышается. На фоне приема нимотузумаба существенно реже, чем при использовании цетуксимаба, развиваются такие нежелательные явления, как озноб, лихорадка, головная боль и астения. Наиболее значимым является то, что нимотузумаб отличается достоверно меньшей дерматотоксичностью, которая зачастую ограничивает применение иных ингибиторов EGFR.

В России препарат планируется использовать для лечения глиом и рака головы и шеи. Эффективность нимотузумаба в отношении повышения общей выживаемости пациентов с данным диагнозом доказана рядом исследований, проводившихся, в частности, на Кубе – в стране, где распространенность рака головы и шеи существенно выше, чем в России. В одно из таких исследований (IC RD-EC055) были включены 106 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи III–IV стадии, подлежащие радиотерапии, не леченные ранее. В группе пациентов,



В.Е. Бокванов

получавших нимотузумаб, медиана общей выживаемости составила 22,71 месяца, а в группе плацебо – 12,5 месяца (табл. 2). Другая работа, в которой нимотузумаб использовался в комплексе с химиорадиотерапией (h-R3/SCCHN/001/IND), показала еще большую эффективность препарата. В исследование были включены 92 пациента с плоскоклеточным раком головы и шеи III–IVa стадии, подлежащие радиотерапии, не леченные ранее. В соответствии с дизайном исследования пациен-



Индукция опухоли клетками A431. Животные – мыши SCID. Введение препаратов – 4 × 1 мг.

Рис. 3. Эффективность нимотузумаба по сравнению с плацебо и цетуксимабом

Таблица 2. Общая выживаемость у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи III–IV стадии, получавших нимотузумаб, в сравнении с плацебо

Режим терапии	0 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.
Нимотузумаб + радиотерапия	54	41	29	19	14
Плацебо + радиотерапия	52	40	24	13	9



Таблица 3. Эффективность комбинированной терапии с включением нимотузумаба при плоскоклеточном раке головы и шеи

Эффективность	Nim + CP + RT	CP + RT	Nim + RT	RT
ORR	100%	70%	76%	37%
CR	90%	70%	71%	32%
PFS (среднее)	31 нед.	30 нед.	28,5 нед.	28 нед.
OS (среднее)	51,2 нед.	45,3 нед.	41,6 нед.	41,3 нед.

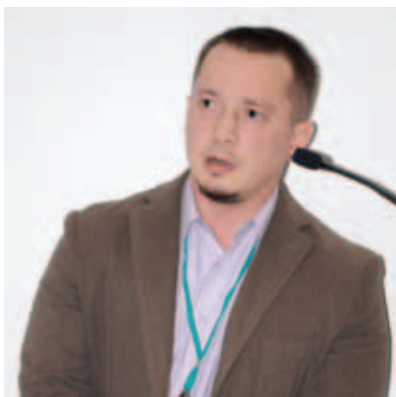
Nim – нимотузумаб, CP – карбоплатин + паклитаксел, RT – радиотерапия, PFS – progression free survival – выживаемость без прогрессирования заболевания, OS – overall survival – общая выживаемость.

ты получали либо нимотузумаб в сочетании с химиотерапией цисплатином (50 мг 1 р/нед) и радиотерапией (60–66 Гр 1 р/нед), либо химиотерапию в сочетании с радиотерапией, либо нимотузумаб и радиотерапию, либо только

радиотерапию. В первой группе количество объективных ответов составило 100%, в то время как в последней – 37% (табл. 3). Планируется также применение препарата для лечения глиомы у детей. Возможность такого использова-

ния нимотузумаба подтверждена исследованием OSAG 101-BSC-05, показавшим, что эффективность терапии нимотузумабом сопоставима с химиорадиотерапией, при этом частота развития нежелательных явлений при использовании нимотузумаба существенно меньше.

В заключение докладчик подчеркнул, что применение нимотузумаба целесообразно лишь у пациентов с высоким уровнем экспрессии EGFR, что ограничивает применение препарата либо опухолями, для которых характерен рост экспрессии EGFR, либо пациентами, прошедшими соответствующий скрининг.



И.В. Щеглов

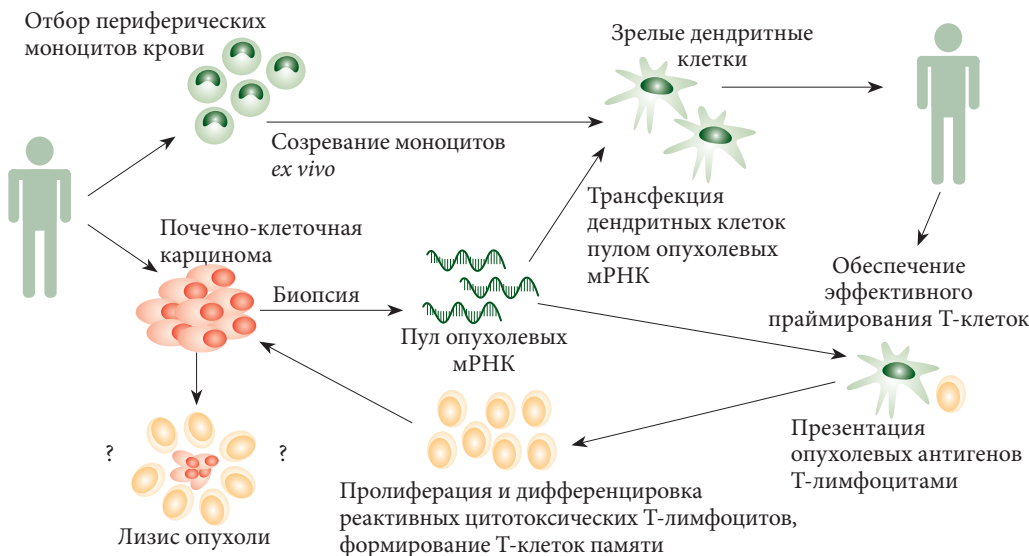
Arcelis – новое поколение дендритно-клеточных вакцин: применение для лечения почечно-клеточного рака

Технологии Arcelis рассказал к.б.н., эксперт-аналитик ООО «МБЦ «ГЕНЕРИУМ» Илья Вячеславович ЩЕГЛОВ. Arcelis представляет собой не препарат, а персонализированную иммунотерапевтическую платформу, ключевым звеном которой являются аутологичные дендритные клетки. Флагманский продукт

платформы AGS-003 в настоящее время проходит международные клинические испытания III фазы по показанию «метастатическая почечно-клеточная карцинома». Платформа Arcelis характеризуется высокой мобильностью, при необходимости она легко может быть модифицирована и усовершенствована, а список показаний к применению данной технологии может быть существенно расширен.

В алгоритме использования платформы Arcelis (рис. 4) можно выделить два ключевых момента, отличающих данную платформу от аналогичных разработок. Во-первых, для работы используется тотальный пул опухолевых мРНК, трансфицируемых в дендритные клетки методом электропорации. Это позволяет презентировать опухолевые антигены в контексте МНС I и МНС II, а не только МНС II, как это происходит при обработке дендритных клеток лизатом опухолевых клеток.

Использование тотального пула опухолевых мРНК позволяет технологии Arcelis достигать максимального охвата опухолевых антигенов. Это чрезвычайно важно,



мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота.

Рис. 4. Принцип работы платформы Arcelis



ГЕНЕРИУМ

ГЕНЕРИУМ - лидирующая российская биофармацевтическая компания, основанная в 2009 году.

Миссия: Наши идеи и достижения в области биотехнологии - для улучшения здоровья и спасения жизни людей.

ГЕНЕРИУМ - это современное производство с собственной, уникальной для РФ, исследовательской базой.

Целью компании является создание, производство и внедрение высокоэффективных лекарственных препаратов. Основная стратегия компании - разработка перспективных направлений в научном исследовании современных биотехнологий и обеспечение пациентов качественными и доступными препаратами для диагностики и лечения социально значимых заболеваний.

ГЕНЕРИУМ выпускает шесть наименований лекарственных средств, входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, лидирующих в сегментах федеральных программ.



реклама

+7(495) 988-47-94
www.generiumzao.ru
www.ibcgenerium.ru



VIII Съезд онкологов России (Санкт-Петербург, 11–13 сентября 2013 г.)

Таблица 4. Сравнительная эффективность монотерапии AGS-003 и комбинированной терапии AGS-003 в сочетании с сунитинибом

Характеристика	AGS-003 + сунитиниб	AGS-003 монотерапия
Количество пациентов	21	22
Риск по MSKCC		
■ 0	0	20
■ 1–2	71,4	80
■ ≥ 3	28,6	
Полный ответ, %	0	0
Частичный ответ, %	23,8	4,5
Стабилизация, %	38,1	31,8
ORR	23,8	4,5
Медиана PFS, мес.	11,2 MSKCC 1–2 – 14,9 MSKCC ≥ 3 – 5,7	5,6
Медиана OS, мес.	30,2 MSKCC 1–2 – 32,5 MSKCC ≥ 3 – 7,9	15,6

ORR – overall response rate – частота объективного ответа, PFS – progression free survival – выживаемость без прогрессирования заболевания, OS – overall survival – общая выживаемость.

поскольку, по данным последних научных исследований, раковые клетки демонстрируют высочайшую гетерогенность, а эффективность лечения напрямую зависит от способности препарата или метода «охватить» все имеющиеся разновидности клеток опухоли. Клеточный продукт AGS-003 помимо раковых антигенов на своей поверхности также содержит CD40L. В естественных условиях дендритные клетки не экспрессируют этот лиганд, но экспрессируют соответствующий рецептор,

взаимодействуя с которым, CD40L запускает процесс «самоактивации» дендритных клеток, не зависящий от CD4+ Т-клеток. Этот процесс необходим, поскольку активность CD4+ Т-хелперных-клеток, осуществляющих активацию дендритных клеток в нормальных условиях, в иммуносупрессивной среде опухоли оказывается подавлена. Использование технологии Arcelis делает дендритные клетки не зависящими от активации со стороны CD4+ Т-хелперов. Флагманский продукт технологии Arcelis AGS-003 уже прошел клинические испытания II фазы по почечно-клеточной карциноме, где было продемонстрировано, в частности, что наибольшей эффективности можно достичь при использовании его у пациентов со средним риском по прогностической шкале MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна-Кеттеринга). Для уточнения полученных данных компания провела еще одно исследование II фазы, в которое были включены пациенты со средним и высоким риском по MSKCC. AGS-003 в этой работе применялся в виде монотерапии либо в сочетании с существующим стандартом терапии – сунитинибом. В группе, где пациенты получали комбинированную терапию, лечение AGS-003 началось после завершения курса сунитиниба.

Самым важным результатом работы, безусловно, был двукратный прирост выживаемости в группе, получавшей терапию сунитинибом и AGS-003 (табл. 4). Выживаемость более 30 месяцев в группе комбинированной терапии составила 52%, аналогичный же показатель у пациентов сходных групп риска, находившихся на монотерапии либо AGS-003, либо сунитинибом, составил 23 и 13% соответственно. Существенным моментом является то, что 7 из 28 пациентов экспериментальной группы до сих пор живы – уже на протяжении 4 лет, несмотря на предварительный неблагоприятный прогноз в 14–16 месяцев. AGS-003 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности: нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с применением AGS-003, зарегистрировано не было. На фоне применения AGS-003 у большинства пациентов наблюдался иммунологический ответ. У 73% пациентов было зарегистрировано повышение опухоли-специфичных TCM и TEM, а также снижение CD4+CD25+ (T_{reg}) после введения 5 доз. В настоящее время технология Arcelis проходит международные клинические испытания III фазы в 130 центрах по всему миру: уже набрано 90 из 450 запланированных пациентов. В качестве первичного критерия решено использовать первичную выживаемость, ожидаемое увеличение этого показателя составляет 6 месяцев.

Заключение

За последние годы арсенал терапевтических подходов к лечению онкологических заболеваний существенно расширился. К традиционной химиотерапии добавились биотехнологические таргетные препараты; получил распространение иммунологический подход, предполагающий воздействие не на опухолевые клетки, а на клетки иммунной системы, работа кото-

рых в отсутствие иммунотерапии нарушается создаваемой опухолью средой. Состав портфолио компании «ГЕНЕРИУМ» отражает актуальные тенденции терапии онкологических заболеваний: в нем присутствуют препараты различных фармацевтических групп, воздействующие на разные звенья патогенеза онкологических заболеваний. Это и ингибитор ангиогенеза

Апагин (генериумаб), и ингибитор EGFR нимотузумаб, и персонализированная иммунотерапевтическая платформа Arcelis. Разработки компании «ГЕНЕРИУМ» либо уже используются в клинической практике, либо проходят завершающие стадии испытаний. Ожидается, что по мере распространения препаратов, выпускаемых группой компаний «ГЕНЕРИУМ», инновационные подходы к лечению онкологических заболеваний станут более доступными для российских пациентов. ☺

ТЕПЕРЬ ВЫ МОЖЕТЕ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХМЛ!

СПРАЙСЕЛ® в дозе 100 мг в сутки.*1

- способствует достижению более быстрого и глубокого ответа, чем иматиниб
- отличается благоприятным профилем безопасности, подходящим для многолетнего приема

СПРАЙСЕЛ®

**ПРЕВОСХОДСТВО И
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
с самого начала!**

1-я линия терапии ХМЛ в ХФ

*по сравнению с иматинибом в дозе 400 мг в сутки

(1) Kantarjian H et al. N Engl J Med. 2010;362(24):2260-2270

(2) СПРАЙСЕЛ® Инструкция по медицинскому применению, ноябрь 2012

ЛСР 008175/10

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:²

- Впервые выявленный хронический миелолейкоз в хронической фазе;
- Хронический миелолейкоз в хронической фазе, фазе акселерации или фазе миелоидного или лимфоидного бластного криза при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб;
- Острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

 **Bristol-Myers Squibb**

На правах рекламы

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

SPRYCEL®
dasatinib

ЭРБИТУКС®
ЦЕТУКСИМАБ

Вы увидите разницу

Увеличение общей выживаемости

было показано у пациентов с мКРП с диким типом гена KRAS, у которых отмечалось уменьшение размеров опухоли на ранних этапах терапии препаратом Эрбитукс. Это первый шаг в достижении максимально эффективного результата лечения.

Merck Serono Oncology | Combination is key™

Реклама

ЭРБИТУКС® (ERBITUX®). Краткая инструкция по медицинскому применению.

Регистрационный номер: ЛСР-002745/09. Международное непатентованное название: цетуксимаб (cetuximab). **Форма выпуска:** раствор для инфузий 5 мг/мл по 50 мг/10 мл, 100 мг/20 мл, 250 мг/50 мл, 500 мг/100 мл во флаконе. Состав: в 1 мл раствора содержится: активное вещество: цетуксимаб 5 мг; вспомогательные вещества: глицин 7,507 мг, полисорбат 80 0,1 мг, натрия хлорид 5,844 мг, лимонной кислоты моногидрат 2,101 мг, натрия гидроксид 1М до pH 5,5, вода для инъекций до 1 мл. **Показания:** метастатический колоректальный рак с экспрессией РЭФР и с диким типом KRAS в комбинации со стандартной химиотерапией; монотерапия метастатического колоректального рака в случае неэффективности предшествующей химиотерапии с включением иринотекана или оксалиплатина, а также при непереносимости иринотекана; местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с лучевой терапией; рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины; монотерапия рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины. **Противопоказания:** выраженная (3 или 4 степени) гиперчувствительность к цетуксимабу; беременность, период кормления грудью; детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **Способ применения и дозы:** Эрбитукс® вводится в виде внутривенной инфузии со скоростью не более чем 10 мг/мин. Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и преднизолоном. При всех показаниях препарат вводится один раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² поверхности тела (первая инфузия) в виде 120 минутной инфузии и далее в дозе 250 мг/м² поверхности тела в виде 60 минутной инфузии. Колоректальный рак: у пациентов с метастатическим колоректальным раком Эрбитукс® используется в комбинации с химиотерапией или в виде монотерапии. Рекомендовано, чтобы определение мутационного статуса KRAS проводилось имеющий опыт работы лабораторией, используя валидационные тест-методы. При комбинированной терапии следует придерживаться рекомендаций по модификации доз, изложенных в информации о данном лекарственном препарате. Химиотерапевтический препарат вводится не ранее чем через 1 час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. Терапию препаратом Эрбитукс® рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания. Плоскоклеточный рак головы и шеи: при применении препарата Эрбитукс® в сочетании с лучевой терапией, лечение препаратом Эрбитукс® рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевого лечения и продолжать еженедельное введение препарата до окончания лучевой терапии. У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины Эрбитукс® используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания. Химиотерапия назначается не ранее чем через час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, у которых химиотерапия не дала результатов, Эрбитукс® также используется в качестве монотерапии, с дальнейшим продолжением лечения до появления признаков прогрессирования заболевания. **С осторожностью:** при нарушении функций печени и/или почек (данных по применению препарата Эрбитукс® при показателях билирубина превышающих верхнюю границу нормы

(ВНГ) более чем в 1,5 раза, трансаминаз более чем в 5 раз и сувороточного креатинина более чем в 1,5 превышающих ВНГ в настоящее время нет), угнетении костно-мозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, пожилым возрастом. Рекомендован контроль электролитов суворотки крови и коррекция электролитных нарушений до начала терапии препаратом Эрбитукс® и периодически в процессе лечения из-за возможного развития обратимой гипонатриемии (вследствие диареи), гипомагниемии, гипокальциемии. **Побочное действие:** основные побочные действия препарата Эрбитукс® — кожные реакции, отмечаемые у 80% пациентов, гипомагниемия — у 10% пациентов и инфузионные реакции с умеренной выраженностью симптомов — более чем в 10% случаев, инфузионные реакции с выраженными симптомами — примерно 1% случаев. Ниже перечислены нежелательные явления, отмеченные при применении препарата Эрбитукс® и встречающиеся с частотой: > 1/10 (очень часто) и от > 1/100 до < 1/10 (часто): со стороны нервной системы: часто — головная боль; со стороны органов зрения: часто — конъюнктивиты; со стороны пищеварительной системы: часто — диарея, тошнота, рвота; со стороны кожи и подкожных структур: очень часто — кожные реакции (акне-подобная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз, нарушение ногтей (например паронихии)). В 15% кожные реакции носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи. Большинство кожных реакций развиваются в первые 3 недели лечения и обычно проходят без последствий после прерывания лечения, при соблюдении рекомендаций по корректировке дозового режима); со стороны метаболизма и питания: очень часто — гипомагниемия, часто — дегидратация, гипокальциемия, анорексия со снижением веса; общие нарушения и условия изменения назначения: очень часто — легкие или средней тяжести инфузионные реакции (слабо или умеренно выраженные лихорадка, озноб, головокружение, одышка); мукозиты, которые могут привести к носовому кровотечению; часто — выраженные инфузионные реакции (обычно развиваются в течение первого часа первой инфузии или через несколько часов после первой или последующих инфузий, основной механизм развития этих реакций не установлен, возможно, некоторые из них могут носить анафилактикоидную/анафилактическую природу, включающие в себя бронхоспазм, крапивницу, снижение или повышение артериального давления, потерю сознания или шок; со стороны гепато-билиарной системы: очень часто — повышение уровня АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы. Особые указания: терапия препаратом Эрбитукс® следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт использования противоопухолевых лекарственных препаратов. При введении препарата Эрбитукс® инфузионные реакции обычно развиваются на фоне первой инфузии или в течение 1 часа после окончания введения препарата, однако они могут возникнуть и через несколько часов, а также при повторных введениях. Пациент должен быть предупрежден о возможности таких отсроченных реакций и проинструктирован о необходимости обратиться к врачу сразу же после их возникновения. Если у больного выявляется реакция, связанная с инфузией в легкой или умеренной форме, следует уменьшить скорость инфузии. При последующих введениях также следует вводить препарат с уменьшенной скоростью. Развитие выраженных симптомов инфузионной реакции требует немедленного и окончательного прекращения лечения препаратом Эрбитукс® и может повлечь за собой необходимость оказания неотложной медицинской помощи. **Производитель:** Мерк КГаА, 64293 Дармштадт, Франкфуртерштрассе 250, Германия. Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: «Представительство компании Арес Трейдинг С.А.», Российская Федерация, 125445 Москва, ул. Смольная 24Д, офис 000 «Мерк»; тел.: (495) 937-33-04, факс: (495) 937-33-05, e-mail: safety@merck.ru.

Merck Serono
Living science, transforming lives

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



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

ERB 64-09-12