

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/250612420>

# Analysis of breast cancer morbidity with consideration of HER2 status in the Russian Federation

Article in *Current Oncology* · January 2011

CITATIONS

0

READS

1,522

2 authors:



[Svetlana Gorokhova](#)

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow,, Russia

108 PUBLICATIONS 84 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Vasily Ryazhenov](#)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

50 PUBLICATIONS 7 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

# Современная Онкология

№ 3

том 13, 2011

ТЕМА НОМЕРА

*Клиническая онкология*



MEDIA MEDICA

# Терапия Кселодой высоко эффективна<sup>1-3</sup> при раке молочной железы, обеспечивает увеличение выживаемости, сохраняя привычный образ жизни пациентки.

- © Монотерапия Кселодой в 1 линии увеличивает выживаемость на 33% по сравнению с трехкомпонентной схемой CMF при метастатическом раке молочной железы<sup>1</sup>
- © Комбинация Кселоды с доцетакселом в 1 линии – терапия выбора для больных агрессивными формами рака молочной железы<sup>\*2-3</sup>

\*1) Молодые пациентки с впервые выявленным метастатическим раком молочной железы, с отрицательным статусом HER2;

2) Пациентки с быстро рецидивирующим раком молочной железы.



1. O'Shaughnessy J et al. Ann Oncol 2001;12:1247–54;
2. O'Shaughnessy J et al. J Clin Oncol 2002;20:2812–23;
3. Leonard R et al. Semin Oncol 2004;31(Suppl. 10):21–8;

ID\_2010-0104

**Инструкция по медицинскому применению препарата (в сокращении). Показания: Рак молочной железы:** Комбинированная терапия с доцетакселом местно-распространенного или метастатического рака молочной железы при неэффективности химиотерапии, включающей препарат антрациклинового ряда. Монотерапия местно-распространенного или метастатического рака молочной железы резистентного к химиотерапии таксанами или препаратами антрациклинового ряда или при наличии противопоказаний к ним. **Колоректальный рак:** Адьювантная терапия рака толстой кишки III стадии после хирургического лечения. Терапия метастатического колоректального рака. **Рак желудка:** Терапия первой линии распространяющегося рака желудка. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к капецитабину или любым другим компонентам препарата. Пилорувствительность к фторурацилу или при зарегистрированных случаях развития неожиданных или тяжелых побочных реакций на лечение производными фторпиримидина в анамнезе. Установленный дефицит ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы), как и для других фторпиримидинов. Тяжелая

почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин). Исходное содержание нейтрофилов <1.5 x 10<sup>9</sup>/л и/или тромбоцитов <100 x 10<sup>9</sup>/л. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** При ИБС, почечной недостаточности средней степени тяжести или печеночной недостаточности, возрасте старше 60 лет, одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда, наследственном дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Побочное действие:** Следующие нежелательные реакции возникли у ≥10% пациентов: Со стороны обмена веществ: анорексия. Со стороны системы пищеварения: диарея, рвота, тошнота, стоматит (в том числе язвенный), боли в животе. Со стороны кожных покровов: ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей), дерматит. **Прочие:** повышенная утомляемость, повышенная сонливость. Подробная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению. РУ ПН-016022/01

**Кселода**<sup>®</sup>  
капецитабин

Эффективная химиотерапия  
для полноценной жизни

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



Главный редактор журнала / Editor-in-Chief:

**Поддубная Ирина Владимировна**

Д-р мед наук, проф., член-кор. РАМН (Москва)

Prof. Irina V.Poddubnaya, MD, Associate Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Научные обозреватели / Scientific Observers:

**Барышников Анатолий Юрьевич**

Д-р мед наук, проф. (Москва)

Prof. Anatoly Yu.Baryshnikov, MD (Moscow)

**Гарин Август Михайлович**

Д-р мед наук, проф., академик РАН (Москва)

Prof. Avgust M.Garin, MD, Academician of Russian Academy of Natural Sciences (Moscow)

**Давыдов Михаил Иванович**

Д-р мед наук, проф., академик РАН и РАМН (Москва)

Prof. Mikhail I.Davydov, MD, Academician of Russian Academy of Sciences &amp; Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

**Кушлинский Николай Евгеньевич**

Д-р мед наук, проф., член-кор. РАМН (Москва)

Prof. Nikolai E.Kushlinsky, MD, Associate Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

**Переводчикова Наталья Иннокентьевна**

Д-р мед наук, проф. (Москва)

Prof. Natalia I.Perevodchikova, MD (Moscow)

**Горбунова Вера Андреевна**

Д-р мед наук, проф. (Москва)

Prof. Vera A.Gorbunova, MD (Moscow)

**Личиницер Михаил Романович**

Д-р мед наук, проф., член-кор. РАН (Москва)

Prof. Mikhail R.Lichinitser, MD, Associate Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

Д-р мед наук, проф. (Москва)

Prof. Zaira G.Kadagidze, MD (Moscow)

**Журнал кафедры онкологии ГОУ ДПО РМАПО для непрерывного последиplomного образования  
Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией (2011 г.)**

## СОДЕРЖАНИЕ

**КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ****Пресс-релиз****Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению рака молочной железы – впервые на Форуме экспертов****Пресс-релиз****Пути решения актуальных проблем нейроонкологии****Пресс-релиз****Тасигна одобрена в России для лечения взрослых пациентов с впервые выявленным хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ)****Пресс-релиз****Рак молочной железы. Как решить проблему финансирования лечения согласно международным стандартам****Пресс-релиз****Минздравсоцразвития РФ: предложение общества по списку ЖНВЛП получило одобрение****Капецитабин в терапии антрациклин- и таксанрезистентного рака молочной железы**  
Е.И.Коваленко, Е.В.Артамонова, Е.Ф.Сатирова, Л.В.Манзюк**Анализ заболеваемости раком молочной железы с учетом статуса HER2 на территории Российской Федерации**  
В.В.Ряженев, С.Г.Горохова**Аллельные варианты в генах BRCA1, BRCA2, TP53, ассоциированные с развитием рака молочной железы**  
К.В.Сытенкова, Ж.М.Гузиева, М.П.Казак, Л.Н.Любченко, И.В.Поддубная**Остеопонтин, CD55: прогностические факторы риска при раке молочной железы**  
Ж.М.Гузиева, И.В.Поддубная, Я.В.Вишневецкая, Н.П.Макаренко, К.В.Сытенкова**Новые возможности в лечении рака прямой кишки**  
Е.В.Артамонова**ASCO 2011: новые стандарты в лечении стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта**  
М.П.Никулин**Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Принципы системной терапии (опыт лечения)**  
А.А.Маркович, Н.Ф.Орел, С.А.Полозкова, В.А.Горбунова**Рациональное лекарственное лечение немелкоклеточного рака легкого**  
Е.И.Борисова, С.Л.Гуторов**Роль gefitiniba в лечении больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией в гене рецептора эпидермального фактора роста**  
Ф.В.Моисеенко, Е.Н.Имянитов, Д.Е.Мацко, И.И.Семенов, Е.В.Левченко, В.М.Моисеенко, С.А.Проценко, В.А.Чубенко, Н.В.Брежнев, А.Г.Иевлева, А.О.Иванцов, Н.Х.Абдулова**Новые лекарственные препараты в терапии рака предстательной железы, резистентного к кастрации**  
С.Б.Петров, А.К.Носов, Н.А.Воробьев**Рак желудка: современное состояние проблемы и новые возможности эндоскопической диагностики**  
Б.К.Поддубный, С.В.Кашин, И.О.Иваников**Венозные тромбозы и осложнения на фоне препаратов, стимулирующих эритропоэз. Дискуссия продолжается**  
Е.В.Ройтман**Эффективность затрат на бендамустин в терапии хронического лимфоцитарного лейкоза**  
А.В.Рудакова**Клинический случай применения латиниба в комбинации с капецитабином у пациентки с церебральным метастазом HER-2-позитивного рака молочной железы**  
А.В.Давыденков, Ю.С.Овчинникова**«Объединённая редакция»**Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83  
E-mail: or@hmp.ru**Медицинский директор:**

Б.А.Филимонов

**Исполнительный директор:**

Э.А.Батова

**Научные редакторы:**А.В.Шухова (старший научный редактор),  
М.Б.Капелович, Е.В.Наумова**Арт-директор:**

Э.А.Шадзевский

**«Медиа Медика»**Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, стр. 19  
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37  
Телефон/факс: +7(495) 926-2983  
E-mail: media@con-med.ru  
Электронная версия: www.con-med.ru**Директор:**

Т.Л.Скоробогат

**Директор по рекламе:**

Н.М.Сухова

**Менеджеры по рекламе:**В.С.Егорова, Т.А.Романовская,  
С.Ю.Шульгина

## CONTENTS

**CLINICAL ONCOLOGY****4 Press Release****Multidisciplinary approach to diagnosing and treating breast cancer: First at the Experts Forum****5 Press Release****Ways of solving the topical problems of neuro-oncology****7 Press Release****Tasigna has been approved in Russia for the treatment of adult patients with first detected chronic myeloid leukemia (CML)****11 Press Release****Breast Cancer. How to solve the problem of financing in accordance with international guidelines of treatment****14 Press Release****Of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation: society's proposal for the list of essential drugs was approved****15 Capecitabine in treatment of anthracycline and taxane resistant breast cancer (BC)**

E.I.Kovalenko, E.V.Artamonova, E.F.Satirova, L.V.Manzyuk

**19 Analysis of breast cancer morbidity with consideration of HER2 status in the Russian Federation**

V.V.Ryazhenov, S.G.Gorokhova

**22 Allelic variants in BRCA1, BRCA2, TP53 genes, associated with breast cancer**

K.V.Sytenkova, Z.M.Guzieva, M.P.Kazakov, L.N.Lyubchenko, I.V.Poddubnaya

**27 Prognostic osteopontin, CD55: risk factors in breast cancer**

Z.M.Guzieva, I.V.Poddubnaya, Y.V.Vishnevskaya, N.P.Makarenko, K.V.Sytenkova

**29 New possibilities of treatment of locally advanced rectal cancer**

E.V.Artamonova

**34 ASCO 2011: new standards in GIST treatment**

M.P.Nikulin

**37 Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas: principles of systemic therapy (experience in treatment)**

A.A.Markovich, N.F.Orel, S.A.Polozkova, V.A.Gorbunova

**45 Rational drug therapy of non-small cell lung cancer**

E.I.Borisova, S.L.Guturov

**50 The role of gefitinib in the treatment of inoperable NSCLC carrying EGFR-mutation**

F.V.Moiseyenko, E.N.Imyanitov, D.E.Matsko, I.I.Semionov, E.V.Levchenko, V.M.Moiseyenko, S.A.Procenko, V.A.Chubenko, N.V.Bregnev, A.G.Iyevleva, A.O.Ivantsov, N.H.Abdulova

**55 New therapeutic drugs for treatment of castration-resistant prostate cancer**

S.B.Petrov, A.K.Nosov, N.A.Vorobeyv

**61 Gastric cancer: state-of-the-art and new endoscopic diagnostic possibilities**

B.K.Poddubnyi, S.V.Kashin, I.O.Ivanikov

**68 Venous thromboembolism and erythropoiesis stimulating agents. The discussion proceeds**

E.V.Roitman

**73 Cost-effectiveness of bendamustine in the therapy of chronic lymphocytic leukemia**

A.V.Rudakova

**77 Lapatinib in combination with capecitabine in patient with brain metastases of HER-2+ breast cancer. Case report**

A.V.Davydenkov, J.S.Ovchinnikova

**Менеджер по работе с подписчиками:**Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)  
E-mail: subscribe@con-med.ru

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати. Рег. номер: ПИ ФС77-43430  
Общий тираж: 5 000

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте www.hmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Все права защищены. 2011 г.





Пресс-релиз  
Москва, 15 июня

## Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению рака молочной железы – впервые на Форуме экспертов

Press Release

Moscow, June 15

Multidisciplinary approach to diagnosing and treating breast cancer: First at the Experts Forum

12–13 июня 2011 г. в Риге при поддержке Российского общества патологоанатомов, компании Roche («Фарма и Диагностика») и диагностических компаний «Амтео» и «Биовитрум» состоялся VI Форум экспертов по лечению рака молочной железы (РМЖ). В работе форума активное участие приняли академик РАЕН доктор медицинских наук профессор А.М.Гарин, член-корреспондент РАМН доктор медицинских наук Г.А.Франк, доктора медицинских наук профессора В.И.Борисов, Э.К.Возный, С.М.Портной, Л.В.Кактурский, а также первый вице-президент РОП, главный внештатный патологоанатом Минздравсоцразвития РФ О.Д.Мишнев и профессор Университета Индианы Sunil Verma.

Форум собрал около 200 представителей ведущих научно-исследовательских и лечебных учреждений из 71 города России. Прошедший форум является ежегодным и служит универсальной площадкой для профессионального диалога врачей-патоморфологов и клиницистов, позволяющей выработать мультидисциплинарный подход к проблемам диагностики и лечения РМЖ на различных стадиях.

В Российской Федерации каждый год диагностируется более 50 тыс. новых случаев РМЖ, на наблюдении в настоящее время находятся около 500 тыс. женщин с диагнозом РМЖ на различных стадиях болезни; за 6 лет прирост заболеваемости РМЖ составил 11,5%. Статистика смертности от этого заболевания также неутешительна: мы ежегодно теряем около 24 тыс. женщин, а неменяющийся показатель смертности на первом году диагностики (около 9%) свидетельствует о недостаточном или неадекватном лечении.

Актуальность обсуждаемых на форуме вопросов продиктована не только широкой распространенностью РМЖ в России и в мире, но и новыми перспективами терапии, которые открыли таргетные препараты трастузумаб и бевацизумаб. В настоящее время существуют лабораторно-диагностические возможности прогнозирования течения болезни и выбора обоснованной терапии. Одним из наиболее весомых с прогностической точки зрения и наиболее изученным фактором является гиперэкспрессия HER-2. Поэтому важным моментом форума стало проведение рабочего совещания по протоколу ML19870 (эпиде-

миологическая программа скрининга HER-2-статуса у пациенток с РМЖ).

В ходе совещания был намечен ряд мероприятий по дальнейшему совершенствованию тестирования HER-2-статуса РМЖ: унификация критериев оценки, дальнейшее внедрение рекомендаций ASCO/CAP, контроль качества тестирования (внутренний и внешний), программы обучения.

В протоколе ML19870 участвуют ведущие специалисты-патоморфологи на всей территории Российской Федерации. Они ежегодно определяют дальнейшее развитие диагностики РМЖ в соответствии с современными тенденциями и реальными потребностями лечебного процесса. В первую очередь акцент сделан на качество и воспроизводимость диагностического процесса при поточном методе исследования.

Благодаря работе Координационного совета стандарты качества проводимой диагностики в Российской Федерации вышли на международный уровень, что планируется подтверждать участием российских специалистов в международной системе контроля качества NORDICQC. Эксперты единодушно сделали вывод о том, что только посредством улучшения качества диагностики можно улучшить показатели выживаемости пациентов с РМЖ.

В рамках общего заседания форума ведущими специалистами в области онкологии и патоморфологии были сделаны доклады об эпидемиологии, морфологии, терапевтических подходах, хирургическом лечении и особенностях назначения препаратов с учетом персонифицированного подхода при лечении РМЖ.

О необходимости мультидисциплинарного подхода к лечению РМЖ говорилось как патоморфологами, так и клиницистами. Большое внимание в своих докладах эксперты уделили прогностической ценности биомаркеров в РМЖ. С лекцией на эту тему выступил глава транснационального геномного комитета Университета Индианы профессор Sunil Verma. В своих выступлениях эксперты определили ведущую роль доказательной медицины и мультидисциплинарного подхода в разработке современных методов лечения РМЖ. Эксперты также отметили ключевую роль препаратов Roche (Герцептин®, Авастин®, Кселода®) в лечении РМЖ на всех стадиях заболевания.

\*

# Пути решения актуальных проблем нейроонкологии

Press Release

Ways of solving the topical problems of neuro-oncology

На базе всемирно известного Университетского госпиталя Цюриха (Швейцария) с 29 июня по 1 июля 2011 г. прошел экспертный форум нейроонкологов. Именно в этой клинике в свое время под руководством профессора M.G.Yasargil получила бурное развитие микронейрохирургия, позволившая совершить революцию в хирургическом лечении опухолей мозга. Организатором конференции был профессор M.Weller, руководитель отделения неврологии госпиталя. На форуме основное внимание было уделено обсуждению нерешенных проблем современной нейроонкологии, а именно терапии глиом и метастатического поражения нервной системы. Ведущими европейскими специалистами в области нейроонкологии были представлены лекции по молекулярной генетике, клинической и радиологической диагностике, хирургии, лучевой и химиотерапии опухолевых процессов головного мозга.

Профессор M.Weller прочитал лекцию под названием «Антиангиогенные агенты в лечении глиом: современные возможности и дальнейшее клиническое развитие». Этой теме сегодня уделяется пристальное внимание. Смысл использования антиангиогенного лечения, по мнению автора, определяется тем, что блокирование ангиогенеза подавляет рост опухоли и хорошо переносится, нормализация сосудистой сети улучшает поступление в опухоль лекарственных средств и потенцирует эффект лучевой терапии. К антиангиогенным препаратам относятся: бевацизумаб (антитело к VEGF), цедираниб (ингибитор VEGFR), афлиберцепт (антиVEGF), силенгитид (ингибитор интегрин) и др. Профессор представил данные, демонстрирующие хорошую переносимость и достаточно высокую эффективность зарегистрированного в ряде стран бевацизумаба (Авастин®) при лечении рецидивирующих злокачественных глиом. В настоящий момент проводится большое количество клинических исследований по оценке эффективности и безопасности антиангиогенных препаратов, как в различных сочетаниях, так и в комбинации с лучевой терапией.

Второй день форума был открыт лекцией профессора E.Rushing «Сильные стороны и ограничения классификации ВОЗ». Лектор начал с исторического экскурса в создание систем классификаций от Virchow (1863 г.), Gogli (1875 г.) и Cushing & Baily (1926 г.) до согласительной конференции патологов в Женеве в 1979 г. и появления первой «Голубой книги», затем и классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1993 и 2000 гг. В настоящее время используется классификация ВОЗ 2007-го года пересмотра. За последние 25 лет описаны 10 новых типов опухолей мозга. Сильные стороны классификации ВОЗ: биологическая рациональность, обеспечение стандартизации и возможность взаимодействия между центрами всего мира. Однако есть и ограничения: во-первых, прогноз тесно связан с клиническими особенностями течения процесса; во-вторых, существует проблема точности забора биопсийного материала, не учитываются молекулярные маркеры, высока вариабельность оценки материала разными патологами. Последнее объясняется субъективностью диагностических критериев, наложением морфологических признаков и существенным отличием опыта различных патоморфологов. Ведется поиск более надежных объективных критериев для постановки правильного диагноза. Акцент делается на различные молекулярные маркеры. Профессор E.Rus-

hing призвал к мультидисциплинарному подходу в постановке диагноза опухоли мозга и определения прогноза с учетом возраста пациента, неврологического статуса, локализации опухоли и радикальности хирургической резекции.

Профессор J.Steinbach в своем выступлении, посвященном 1p/19q-коделеции, подчеркнул необходимость развития молекулярной классификации, что явилось логическим продолжением предыдущей лекции. 1p/19q-коделеция часто выявляется при олигодендроглиомах, имеет предиктивное значение для опухолей II степени злокачественности и прогностическое – для III степени и является независимым прогностическим фактором. Необходимо проспективное исследование комбинированного анализа 1p/19q-коделеции, IDH1 (изоцитратдегидрогеназа-1) и MGMT (Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза).

Далее профессор M.Hegi представил данные о прогностической значимости MGMT-теста. Однако он не является надежным критерием для решения вопроса о назначении стандартного лекарственного лечения.

И наконец, профессор M. van den Bent сделал сообщение на тему «IDH-мутации: почему это так важно?», подчеркнув, что мутация IDH1 имеет прогностическое значение, встречается в большинстве опухолей II и III степени злокачественности независимо от статуса TP53 и 1p/19q, обнаруживается уже на ранних этапах глиомогенеза, является отличительной чертой первичной мультиформной глиобластомы (ГБМ) от пилоцитарной астроцитомы. Имеется тесная корреляция со статусом MGMT. Однако мутация IDH1 не может служить надежным критерием для выбора специфической терапии.

Клинической картине и радиологической диагностике опухолей головного мозга было посвящено заседание под председательством профессора L.Abrey, в рамках которого профессор R.Soffietti представил прекрасный доклад на тему «Клинические особенности опухолей мозга», в котором проанализировал зависимость частоты развития эпилептических приступов от гистоструктуры опухоли. Показано, что глиомы низкой степени злокачественности значительно чаще сопровождаются развитием приступов, чем более злокачественные глиомы, менингиомы, лимфомы и даже метастазы в головной мозг. Головные боли, возникающие при опухолях мозга, не имеют особой специфики и в 77% случаев носят характер головных болей напряжения. Интересно, что классическое описание туморозных головных болей как интенсивных, усиливающихся по утрам и сопровождающихся рвотой, встречается всего в 17% случаев. В целом боли при опухолях мозга возникают у 36–80% больных и в определенной степени зависят от типа опухоли, локализации и возраста пациента. Когнитивные и поведенческие расстройства являются частым симптомом при поражении префронтальной зоны (менингиомы, глиомы любой степени злокачественности, метастазы). Эти расстройства характерны для первичных лимфом нервной системы. При тщательном обследовании выявляется нарушение мыслительных процессов – наиболее частый симптом при интракраниальных и менингеальных метастазах. Расстройства сознания возникают как следствие дислокации мозга, так и прямого повреждения ретикулярной формации при инфратенториальном расположении опухоли. При диффузных глиомах (обычно астроцитарных) в клинической картине преобладают изменения

личности и ментальности, затем двигательный дефицит и симптомы внутричерепной гипертензии. Приступы встречаются только у 1/3 больных, еще реже поражение черепных нервов. Интересно, что вовлечение серого вещества определяет химиочувствительность и прогноз при глиоматозе. Большое внимание было уделено глиомам ствола головного мозга, которые составляют около 20% опухолей центральной нервной системы в детской практике до 15 лет и 1,5% – у взрослых. По клинико-рентгенологическим проявлениям и прогнозу это достаточно гетерогенная группа опухолей.

Профессор W.Wick представил данные на тему «Сильные и слабые стороны новых критериев RANO». Сначала лектор отметил, что существует серьезная проблема с оценкой по критериям Макдональда (измерение площади опухоли на постконтрастных снимках по двум наибольшим перпендикулярным диаметрам с учетом клинических симптомов и дозы стероидов). Дело в том, что контрастное усиление – это неспецифический эффект, связанный с нарушением гематоэнцефалического барьера, что может определяться проводимой терапией. Никак не отражаются такие феномены, как псевдопрогрессирование и псевдоответ. Не учитываются T2- и FLAIR-изображения, а также данные, полученные с помощью новых технологий (МР-спектроскопия, МР-перфузия, ПЭТ). Трудно оценить опухоли сложной конфигурации. Новая система критериев RANO вносит следующие изменения: обязательное измерение участка поражения не менее чем на 2 срезах; определение прогрессирования по T1- и T2/FLAIR-изображениям. Рекомендуется при подозрении прогрессирования заболеть проводить повторную МРТ с 4-недельным интервалом для подтверждения прогрессирования. Профессор W.Wick отметил и недостатки новых критериев. Например, термин «значительное увеличение на T2/FLAIR-изображениях» не очень удачен, а главное, не является количественным. Оценка размера опухоли основывается на наибольших срезах и не позволяет четко определить опухоли сложной конфигурации. По-прежнему не учитываются данные МР-спектроскопии, МР-перфузии, ПЭТ и не включены более детальные клинические параметры.

Следующая сессия была посвящена современным стандартам лечения глиом.

По проблеме лечения глиом низкой степени злокачественности выступил профессор M. van den Bent. Как и ранее, в качестве основного подхода в ведении данной категории больных предложена тактика динамического наблюдения (Wait and watch). В поддержку этой точки зрения были приведены результаты ряда исследований, показавшие отсутствие разницы от раннего и позднего лечения, и продемонстрирована пагубность лучевого воздействия на головной мозг в виде развития лейкоэнцефалопатии. После первого тезиса о целесообразности выжидательной тактики последовал второй – о том, что необходимо добиваться радикального удаления опухоли и что хирургическое вмешательство не должно приводить к неврологическому дефициту. Радиотерапию следует использовать только при наличии плохих прогностических факторов и доказанном росте опухоли. Химиотерапия возможна при обширных опухолях, особенно в случае коделеции 1p/19q.

Профессор W.Wick во время своего доклада «Современные стандарты лечения анапластических глиом» провел анализ молекулярных маркеров как прогностических факторов при злокачественных глиомах и показал, что 1p/19q-коделеция, MGMT и IDH1 являются важными прогностическими параметрами. Однако нет данных, позволяющих заключить, что эти маркеры могут определять выбор лечения. Прогностические маркеры помогают идентифицировать больных, которые могут получить наибольшую пользу при интенсификации лечения.

Профессор M.Weller посвятил свое выступление стандартам лечения ГБМ. Для первые диагностированных ГБМ они включают: хирургическое лечение [радикальное удаление увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) на 6 мес]; лучевую терапию (удваивает медиану общей выживаемости – ОВ); фармакотерапию (химио-

лучевая терапия с темозоломидом статистически значимо увеличивает медиану ОВ). Однако эти стандарты далеки от совершенства и несут много нерешенных вопросов. Существуют рекомендации по лечению рецидивов ГБМ: хирургическое лечение (положительный эффект на выживаемость в ретроспективных исследованиях), лучевая терапия (положительный эффект в тщательной отобранной группе больных), фармакотерапия (темозоломид превосходит прокарбазин; бевацизумаб доказал свою эффективность и безопасность при рецидиве ГБМ: 6-месячная ВБП (6-ВБП) при применении бевацизумаба с иринотеканом равна 50,3%, при монотерапии – 42,6%; медиана ВБП – 5,6 и 4,2 мес соответственно).

Профессор M.Weller порекомендовал следующую тактику ведения больных с ГБМ:

1. Всегда говори правду, но делай это фракционно.
2. Следи за назначением стероидов.
3. Следи за необходимостью назначения антиконвульсантов.
4. Мониторируй побочные эффекты лечения.
5. Следи за сосудистыми осложнениями (тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, инсульт, кровоизлияние).
6. Слушай и ищи альтернативные методы лечения.
7. Держи в фокусе своего внимания больного, а не его родственников и свои исследования.

Профессор L.Abrey начал 3-й день форума с презентации лекции «Лечение осложнений лучевой и химиотерапии у больных с опухолями головного мозга», в которой он подчеркнул, что долгожители при ГБМ остаются редким явлением и встречаются во всех возрастных группах. Именно у этих больных имеется высокий риск развития клинически значимых осложнений лечения. Использование темозоломида и лучевой терапии увеличивает риск развития феномена псевдопрогрессирования. Несмотря на увеличение показателей выживаемости (в течение 2 лет до 27% и 5 лет – до 10%), у каждого 4-го больного развиваются грубые когнитивные расстройства, у 10% возникает лейкоэнцефалопатия. Использование бевацизумаба связано с улучшением или стабилизацией нейрокognитивной функции. Препарат также обладает лечебным воздействием на радионекроз (в дозе 5 мг/кг каждые 2 нед или 7,5 мг/кг каждые 3 нед), влияет на псевдопрогрессию.

Профессор J.Steinbach в лекции «Хирургические вмешательства во время антиангиогенной терапии» перечислил ряд возможных осложнений 3-й и более стадии тяжести при применении бевацизумаба: плохое заживление раны (1,3%), перфорации желудочно-кишечного тракта (2,5%), кровоизлияния в мозг (1,3%), венозные тромбозы (8,9%) при совместном использовании с иринотеканом. Лектор привел следующие рекомендации: начинать антиангиогенную терапию через 4–6 нед после большой хирургии, 2–4 нед после биопсии, 7 дней после установки центрального венозного катетера. Хирургические вмешательства после антиангиогенной терапии следует проводить через 4–6 нед для большой хирургии, 2–4 нед для стереотаксической биопсии. Период полувыведения препарата ~ 20 дней. Важные данные привел профессор R.Soffiatti. Назначение антикоагулянтов пациентам, получающим бевацизумаб, не приводит к увеличению риска тяжелых интракраниальных кровоизлияний с развитием неврологического дефицита или смерти, хотя инцидент кровоизлияния легкой выше. Таким образом, больные, находящиеся на терапии бевацизумабом, могут получать антикоагулянты. Появление петехиальных кровоизлияний или изменений T1-сигнала на МРТ без клинических проявлений не является показанием к немедленной отмене бевацизумаба или антикоагулянтов.

На конференции была использована особая форма сообщений в виде клинических презентаций сложных случаев из практики лечения злокачественных глиом мозга с обсуждением тактики ведения пациентов присутствующими в аудитории специалистами. Так, из Новосибирска мы представили случай пациента с двукратным кровоизлиянием каверномы ствола мозга в молодом возрасте. Развившаяся в зрелом возрасте ГБМ была подвергнута радикаль-



ной навигационной хирургии с последующим лечением темозоломидом в сочетании с лучевой терапией (60 Гр). Три года безрецидивного течения, затем рецидив опухоли, потребовавший радиохирургического лечения и продолжения терапии темозоломидом (всего 21 цикл). Через 6 мес диагностирован радионекроз в зоне облучения. Назначение бевацизумаба привело к регрессу изменений тканей мозга. Пациент с сохраненным высоким уровнем интеллектуальной активности жив более 5 лет.

Из детского научно-практического центра Москвы доктором Е.Тарасовой был представлен материал по использованию бевацизумаба у 17 детей (ГБМ у 13 и анапластическая астроцитомы у 4 пациентов) в сочетании с цитостатическим препаратом во 2–3-й линии терапии или в 1-й линии после оперативного и лучевого лечения. Медиана ВВП составила 8,5 мес, а медиана ОВ – 13,3 мес, 6-ВВП равна 67% в группе пациентов с рецидивом заболевания. При применении бевацизумаба в 1-й линии терапии медианы ВВП и ОВ еще не достигнуты на период наблюдения 8,7 мес, 6-месячная ВВП составила 100%. Переносимость лечения была удовлетворительной.

Организаторы конференции предоставили возможность участникам познакомиться с нейрохирургической и радиологической службами госпиталя. Особый акцент в клинике делается на лечении нейроонкологических больных. Профессор О.Возинов любезно провел группу делегатов в операционный блок. В одной из операционных хирурги удаляли солитарный метастаз головного мозга под интраоперационным МРТ-контролем, используя слабопольный магнит PolarStar (Medtronic). В ближайших планах нейрохирургической клиники – создание гибридной операционной с установкой 3Т-МР-томографа. Было любопытно заглянуть в ординаторскую, где до сих пор стоит кресло профессора Yasargil. По-видимому, здесь он впервые назвал микрохирургию (microneurosurgery) «моя нейрохирургия» (my neurosurgery). И никто с этим не спорил, поскольку так оно и есть.

*АЛКривошапкин, ЕГМелиди, ПАСемин, АСГайтан, ВВКаныгин  
Новосибирский научно-исследовательский институт патологии  
кровообращения им. акад. ЕНМешалкина*



ООО Новартис Фарма  
82/2 Садовническая ул,  
Москва, 115035, Россия  
<http://www.novartis.com>

Пресс-релиз

## Тасигна одобрена в России для лечения взрослых пациентов с впервые выявленным хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ)

Москва (Россия), 26 августа 2011 г.

Препарат Тасигна (нилотиниб) одобрен в России для лечения взрослых пациентов с впервые выявленным хроническим миелоидным лейкозом.

Согласно результатам долгосрочного наблюдения применение препарата Тасигна в дозе 300 мг 2 раза в сутки у пациентов с впервые выявленным хроническим миелоидным лейкозом, положительным по филадельфийской хромосоме приводит к снижению частоты прогрессирования в фазу акселерации и бластный криз по сравнению со стандартной одобренной дозой препарата Гливек 400 мг 1 раз в сутки. Кроме того, у пациентов, получавших препарат Тасигна, отмечалась более низкая частота субоптимальных ответов и неэффективности лечения [1, 2].

Применение Тасигны позволяет большему числу пациентов достигнуть стойкого полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО) по сравнению с Гливеком, а также позволяет добиться существенно более высокой частоты достижения неопределяемого уровня белка Vcr-Abl, вызывающего Ph+ хронический миелолейкоз, что считается полным молекулярным ответом (ПМО) [1]. В этом исследовании у меньшего количества пациентов, получавших препарат Тасигна, лечение было прекращено вследствие нежелательных явлений, чем на фоне приема препарата Гливек [1, 2]. В целом отмечалась хорошая переносимость препаратов Тасигна и Гливек.

«Данные 24 месяцев наблюдения в исследовании III фазы доказывают клинические преимущества Тасигны по сравнению с Гливеком у пациентов с впервые диагностированным Ph+ хроническим миелолейкозом в хронической фазе, – отметил доктор Timothy P.Hughes, один

из участников исследования ENESTnd, проф. университета в Аделаиде (Австралия). – Теперь мы можем начать изучение долговременных результатов лечения тех пациентов, у которых достигается и сохраняется выраженное снижение уровня Vcr-Abl на фоне лечения Тасигной».

Тасигна одобрена для применения в качестве терапии первой линии ХМЛ управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств, швейцарским агентством по терапевтическим препаратам Swissmedic, европейским агентством ЕМЕА, а также регуляторными органами других стран.

«Разработка и внедрение в практику препарата Гливек было своего рода революцией в лечении Ph+ хронического миелолейкоза, что позволило существенно улучшить общую выживаемость», – отметил Hervé Norrenot, президент онкологического подразделения компании «Новартис». «Продолжающаяся клиническая разработка препарата Тасигна в качестве нового метода лечения, по-прежнему, как показали данные за 24 мес, превосходящего препарат Гливек в плане замедления прогрессирования заболевания у пациентов с впервые диагностированным Ph+ хроническим миелолейкозом в хронической фазе, представляется нам весьма многообещающей».

Эти данные также подтверждаются другими исследованиями Тасигны в качестве терапии первой линии – исследованием группы GIMEMA (Италия) и исследованием онкологического центра M.D.Anderson (США) [3, 4].



## Об исследовании ENESTnd

Клиническое исследование ENESTnd (Оценка эффективности и безопасности нилотиниба у пациентов с впервые установленным диагнозом Ph+ хронического миелолейкоза, Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients) представляет собой рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы по сравнению эффективности и безопасности препарата Тасигна с препаратом Гливек у взрослых пациентов с впервые установленным диагнозом хронического миелолейкоза, положительного по филадельфийской хромосоме, в хронической фазе. Это самое крупное международное рандомизированное исследование, когда-либо проводившееся по сравнению двух видов пероральной терапии в лечении пациентов с впервые диагностированным Ph+ хроническим миелолейкозом.

Исследование ENESTnd проводится в 217 центрах по всему миру, и в него включены 846 больных. Больные были рандомизированы для получения Тасигны в дозе 300 мг 2 раза в сутки (n=282), Тасигны 400 мг 2 раза в сутки (n=281) или Гливека 400 мг 1 раз в сутки (n=283). Первичной конечной точкой была частота достижения БМО в 12 мес; ключевой вторичной конечной точкой было достижение стойких БМО в 24 мес [1]. В данном исследовании БМО определялся как снижение уровня патологического белка Bcr-Abl менее 0,1% от стандартизованного исходного уровня по международной шкале [1, 2]. Планируемая длительность наблюдения составляет 5 лет.

Частота достижения БМО и ПЦО была статистически выше при применении препарата Тасигна, чем при применении препарата Гливек.

БМО через 24 мес был достигнут у 71% больных, получавших препарат Тасигна в дозе 300 мг 2 раза в сутки, у 67% больных, получавших препарат Тасигна в дозе 400 мг 2 раза в сутки, по сравнению с 44% больных, получавших препарат Гливек. ПЦО к 24 мес был достигнут у значимо большего количества больных в группах, получавших препарат Тасигна по 300 мг и 400 мг, по сравнению с пациентами, получавшими Гливек, – 87 и 85% по сравнению с 77% соответственно.

Результаты свидетельствуют, что при минимальной продолжительности наблюдения 24 мес на фоне применения препарата Тасигна по 300 мг 2 раза в сутки и 400 мг 2 раза в сутки, по сравнению с приемом препарата Гливек по 400 мг раз в сутки, у меньшего количества больных отмечено прогрессирование заболевания в фазу акселерации или бластный криз (2, 5 и 17 пациентов соответственно), что говорит о существенном улучшении контроля заболевания [2].

Данные также показали, что больные, получавшие препарат Тасигна по 300 мг 2 раза в сутки, более чем в 2 раза чаще достигали ПМО (уровень bcr-abl < 0,0032%) по сравнению с больными, получавшими Гливек (44% и 20% соответственно) к 24 мес [2].

В целом отмечалась хорошая переносимость препаратов Тасигна и Гливек. Частота отмены терапии вследствие

нежелательных явлений и лабораторных отклонений составила 9% при приеме препарата Тасигна в дозе 300 мг 2 раза в сутки, 13% – при приеме препарата Тасигна в дозе 400 мг 2 раза в сутки и 11% при приеме препарата Гливек в дозе 400 мг 1 раз в сутки [1, 2].

## О препарате Тасигна

Тасигна (нилотиниб) – пероральный ингибитор bcr-abl фокусного воздействия [6] ранее был одобрен к применению более чем в 80 странах (Европейский союз, США и др.) для лечения взрослых пациентов с Ph+ хроническим миелолейкозом в хронической фазе или в фазе акселерации с непереносимостью или резистентностью к предшествующей терапии, включая Гливек.

На данный момент препарат Тасигна одобрен в России, США, Европейском союзе, Швейцарии, Японии и ряде других стран для лечения впервые диагностированного Ph+ хронического миелолейкоза в хронической фазе.

## О положительном по филадельфийской хромосоме (Ph+) хроническом миелоидном лейкозе

Хронический миелоидный лейкоз представляет собой миелопролиферативное заболевание, характеризующееся неконтролируемой продукцией лейкоцитов. Практически у всех пациентов с данным заболеванием наблюдается генетическое нарушение, известное как «филадельфийская хромосома», приводящая к синтезу белка Bcr-Abl. Этот протеин вызывает пролиферацию злокачественных лейкоцитов. В мире хронический миелолейкоз составляет приблизительно 10–15% случаев лейкоза у взрослых. Заболеваемость хроническим миелолейкозом составляет приблизительно 1–2 случая на 100 000 человек в год [5].

## Литература

1. Hughes T et al. ENESTnd Update: Continued Superiority of Nilotinib Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP). 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology 2010; Abstr. 207.
2. Kantarjian H. et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukemia: 24 month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet*. 2011. Published online August 18, 2011. DOI: 10.1016/S1470-2045 (11): 70201–7.
3. Rosti G et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph+ chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114 (24): 4933–8.
4. Cortes J. Nilotinib As Front-Line Treatment for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Early Chronic Phase. *J Clin Oncol* 2010; 28 (3): 392–7.
5. Central European Leukemia Study Group. About CML. [Cited 2009 Jan 13] Available from: <http://www.cml-info.com/de/healthcare-professionals/about-cml.html>
6. Тасигна. Инструкция по медицинскому применению препарата.

———— \* —————



Теперь в первой линии  
терапии Ph+ ХМЛ

## СНИЖАЙТЕ РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Терапия препаратом ТАСИГНА® значительно повышала частоту БМО\* по сравнению с иматинибом на 12 месяцев лечения (ТАСИГНА® 300 мг x 2 раза в сутки - 44%; ТАСИГНА® 400 мг x 2 раза в сутки - 43%; иматиниб 400 мг 1 раз в сутки - 22%;  $P < 0.001$ )<sup>1</sup>
- Терапия препаратом ТАСИГНА® значительно снижала частоту прогрессирования в ФА/БК\*\* по сравнению с иматинибом на 12 месяцев лечения (на терапии иматинибом - 3.9%, на терапии препаратом ТАСИГНА® 300 мг x 2 раза в сутки - 0.7%;  $P=0.01$ ); на терапии препаратом ТАСИГНА® 400 мг x 2 раза в сутки - 0.4% [ $P=0.004$ ])<sup>1</sup>
- На 18 месяцев в группе терапии препаратом ТАСИГНА® меньше пациентов умерло от ХМЛ, по сравнению с группой больных, получавших терапию иматинибом (ТАСИГНА® 300 мг x 2 раза в сутки: 5 пациентов,  $P=0.19$ ; ТАСИГНА® 400 мг x 2 раза в сутки: 3 пациента,  $P=0.049$ ; иматиниб: 10 пациентов)<sup>2</sup>
- На 12 месяцев терапии профиль переносимости препарата ТАСИГНА® благоприятнее, чем у иматиниба<sup>1</sup>

\*БМО = большой молекулярный ответ

\*\* ФА/БК = фаза акселерации/бластный криз

### Показания к применению<sup>3</sup>:

- Впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) в хронической фазе у взрослых.
- Лечение положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелолейкоза в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб.

Литература: 1. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, et al; for ENESTnd investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2251-2259. 2. Kantarjian H, Hochhaus A, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 841-851. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата, Россия, 2011

 **Тасигна**<sup>®</sup>  
(НИЛОТИНИБ)

 **NOVARTIS**  
ONCOLOGY

Полную информацию о препарате можно  
получить в ООО "Новartis Фарма":  
Москва, ул. Садовническая, д. 82 стр. 2.  
Тел. +7(495) 967 1270. Факс +7(495) 967 1268  
[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

© Novartis 2011

TAS/JA-A4/09-11/5000

# Краткое описание ТАСИГНА®/TASIGNA®

## Лекарственная форма

Нилотиниба гидрохлорид моногидрат.  
Капсулы 150 мг и 200 мг.

## Показания

- Впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) в хронической фазе у взрослых.
- Лечение положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелолейкоза в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб.

## Дозы и способ применения

Для лечения впервые выявленного Ph+ ХМЛ в хронической фазе у взрослых рекомендован прием Тасигны в дозе 300 мг дважды в сутки.

Для лечения Ph+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, рекомендуемая доза Тасигны составляет 400 мг 2 раза в сутки. Тасигну следует принимать 2 раза в сутки (каждые 12 ч), через 2 часа после еды. После применения Тасигны принимать пищу можно не ранее чем через 1 час. Для пациентов с затрудненным глотанием возможно растворение содержимого капсул в одной чайной ложке яблочного пюре непосредственно перед приемом. Для растворения содержимого капсул следует использовать только яблочное пюре. Содержимое капсул не следует растворять в более чем одной чайной ложке яблочного пюре.

## Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата.

Беременность и период кормления грудью.

Детский и подростковый возраст до 18 лет (данные по применению отсутствуют).

## Предосторожности

Возникающие на фоне применения Тасигны тромбоцитопения, нейтропения и анемия в большинстве случаев являются обратимыми и исчезают после временной отмены препарата или уменьшения его дозы. Необходимо проводить клинический анализ крови каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев терапии препаратом, а затем – ежемесячно или в случае клинической необходимости. С осторожностью применять у пациентов с удлиненным интервалом QT или риском удлинения интервала QT на ЭКГ (у больных с гипонатриемией или гипомagnesемией, с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, получающих лечение антиаритмическими препаратами или другими препаратами, удлиняющими интервал QT), с медикаментозно неконтролируемыми или тяжелыми заболеваниями сердца (включая недавно перенесенный инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, нестабильную стенокардию или клинически значимую брадикардию), с наследственной непереносимостью галактозы, тяжелым дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы (в состав препарата входит лактоза), при панкреатите в анамнезе, при печеночной недостаточности. У пациентов с гастрэктомией биодоступность нилотиниба может быть снижена.

В клинических исследованиях при применении Тасигны (не у пациентов с впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе) отмечались случаи (частота 0.1-1%, градация – «нечасто») внезапной смерти пациентов, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (включая нарушения реполяризации желудочков) или имеющих сопутствующие заболевания/получающих сопутствующую терапию. По данным постмаркетинговых исследований Ph+ ХМЛ в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб, частота спонтанных сообщений о случаях внезапной смерти составила 0.02% на 1 пациента в год. Перед началом и в процессе лечения препаратом рекомендуется проводить ЭКГ-исследование.

При повышении активности липазы в плазме крови, сопровождающемся абдоминальными симптомами, прием препарата должен быть прекращен. Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед назначением препарата следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышенную концентрацию мочевой кислоты у пациентов.

Перед применением Тасигны следует скорректировать гипонатриемию и гипомagnesемию. Не принимать Тасигну одновременно с приемом пищи. Следует избегать одновременного приема препарата с грейпфрутовым соком или продуктами, являющимися ингибиторами CYP3A4.

## Взаимодействия

Следует избегать одновременного применения нилотиниба с препаратами, вызывающими удлинение интервала QT (например, метадоном, хлорохином, галофантрином, кларитромицином, галоперидолом, моксифлоксацином, бепридиллом, пимозидом), являющимися индукторами CYP3A4 (в т.ч. фенитоином, рифампицином, карбамазепином, фенобарбиталом и зверобоем), с антиаритмическими лекарственными средствами (например, амиодароном, дизопирамидом, прокаинамом, хинидином, соталолом), с препаратами, являющимися сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, ритонавиром, итраконазолом, вориконазолом, телитромицином), а также с грейпфрутовым соком.

Возможен одновременный прием Тасигны с эзопрепаролом или другими ингибиторами протонной помпы.

Возможен одновременный прием Тасигны с варфарином.

При приеме однократной дозы Тасигны одновременно с мидазоломом экспозиция мидазолама вырастает на 30%, однако отношение метаболита 1-гидрокси-мидазола к мидазоламу остается неизменным.

Соблюдать осторожность при применении вместе с лекарственными средствами, действующими на систему P-гликопротеина.

## Побочное действие

Очень часто: миалгии, сыпь, зуд, тошнота, рвота, головная боль, повышенная утомляемость, запоры, диарея, тромбоцитопения, нейтропения, анемия, повышение активности липазы, гипофосфатемия.

Часто: алопеция, фолликулиты, папиллома кожи, фебрильная нейтропения, панцитопения, лимфопения, анорексия, нарушение водно-электролитного баланса (гипер/гипонатриемия, гипомagnesемия, гипонатриемия, гипер/гипокальциемия, гиперфосфатемия), сахарный диабет, гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, снижение аппетита, депрессия, бессонница, тревожность, головокружение, периферическая нейропатия, гипестезия, парестезии, кровоизлияния в глаз, периорбитальные отеки, зуд в глазах, конъюнктивит, синдром «сухого глаза», вертиго, стенокардия, аритмии (включая атриовентрикулярную блокаду, трепетание и мерцание предсердий, экстрасистолию, тахикардию, брадикардию), сердцебиение, удлинение интервала QT на ЭКГ, «приливы» крови, повышение артериального давления, одышка в покое и при физической нагрузке, носовое кровотечение, кашель, дисфония, боль в животе/боль в верхней части живота, панкреатит, дискомфорт в животе, вздутие живота, диспепсия, нарушение вкусового восприятия, нарушение функции печени, метеоризм, сухость кожи, ночная потливость, гипергидроз, экзема, крапивница, нарушение целостности кожи, подкожные кровоизлияния, акне, дерматит (включая аллергический и акнеформный), эритема, артралгия, мышечные спазмы, боли в костях, боли в конечностях, костно-мышечные боли в грудной клетке, костно-мышечные боли, боли в боку, поллакиурия, астения, лихорадка, боли в грудной клетке (в том числе некардиального происхождения), боли различной локализации (включая боли в шее и боли в спине), дискомфорт в груди, недомогание, снижение уровня гемоглобина, повышение в плазме крови активности амилазы, гамма-глутамилтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, повышение уровня АСТ/АЛТ, повышение уровня билирубина, уменьшение или увеличение массы тела.

Нечасто: инфекции верхних дыхательных путей (включая фарингиты, назофарингиты, риниты), пневмония, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, бронхит, герпетическая инфекция, кандидоз (включая оральный кандидоз), дегидратация, повышение аппетита, гипертиреоз, гипотиреоз, внутричерепные кровоизлияния, потеря сознания (включая синкопе), мигрени, тремор, нарушение внимания, гиперестезия, ухудшение зрения, затуманивание зрения, снижение остроты зрения, отек век, фотопсия, гиперемия (склеры, конъюнктивы, глазного яблока), раздражение глаз, сердечная недостаточность, перикардальные выпоты, ишемическая болезнь сердца, появление шумов в сердце, гипертензивные кризы, окклюзия периферических артерий, гематомы, цианоз, отек легких, плевральные выпоты, интерстициальные заболевания легких, плевриты, боли в области глотки и/или гортани, раздражение слизистой оболочки глотки, плевральная боль, желудочно-кишечные кровотечения, мелена, изъязвления слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, стоматиты, сухость во рту, токсическое поражение печени, боли в пищеводе, гепатиты, желтуха, экзфолиативная сыпь, отек лица (включая припухлость), периферические отеки, медикаментозная сыпь, болезненность кожи, экхимозы, скованность движений, мышечная слабость, отеки суставов, дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия, боль в молочной железе, гинекомастия, зрительная дисфункция, отеки ног, гриппоподобный синдром, озноб, ощущение изменения температуры тела (чередование «ощущения жара» и «ощущения холода»), повышение в плазме крови активности лантатдегидрогеназы, повышение уровня мочевины.

Частота неизвестна: сепсис, папилломы ротовой полости, тромбоцитемия, лейкоцитоз, эозинофилия, гиперчувствительность, вторичный гиперпаратиреоз, тиреоидит, гиперурикемия, подагра, гипогликемия, дислипидемия, дезориентация, спутанность сознания, амнезия, дисфория, отек мозга, неврит зрительного нерва, заторможенность, дизестезия, синдром «беспокойных» ног, отек диска зрительного нерва, диплопия, светобоязнь, припухлость век, блефариты, боль в глазу, хориоретинопатия, кровоизлияния в конъюнктиву, аллергические конъюнктивиты, заболевания слизистых оболочек глаз, снижение остроты слуха, боль в ушах, шум в ушах, инфаркт миокарда, нарушение функции желудочков, перикардит, геморрагический шок, снижение артериального давления, тромбоз, снижение фракции выброса, легочная гипертензия, хрипы, перфорация желудочно-кишечных язв, ретроперитонеальное кровоизлияние, рвота с кровью, язва желудка, язвенный эзофагит, частичная кишечная непроходимость, гастрит, энтероколит, геморрой, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ректальные кровотечения, повышение чувствительности зубной эмали, гингивит, холестаза, гепатомегалия, узловатая эритема, многоформная экссудативная эритема, язвы кожи, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, петехии, повышенная фоточувствительность, волдыри, кожные кисты, гиперплазия саленных желез, атрофия кожи, изменение цвета кожи, шелушение кожи, гиперпигментация кожи, гипертрофия кожи, подкожные абсцессы, абсцессы в перианальной области, фурункулы, дерматофития стопы, артриты, почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи, хроматурия, уплотнение молочных желез, меноррагия, набухание сосков, локализованные отеки, повышение в плазме крови уровня тропонина, уровня неконъюгированного билирубина, уровня инсулина, повышение уровня липопротеидов (очень низкой плотности и высокой плотности), повышение уровня паратгормона в плазме крови, синдром лизиса опухоли.

## Формы выпуска

Капсулы 200 мг: по 14 капсул в блистер, по 2 (для утра - оранжевого цвета и для вечера - голубого цвета) блистера в картонный конверт. По 1 или 4 картонных конверта вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Капсулы 150 мг: по 4 капсулы в блистер. По 7 или 28 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

## Примечание для врача

**Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте инструкцию по медицинскому применению.**

**Новартис Фарма АГ, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария  
Регистрационные удостоверения ЛСР -000830/08 от 18.02.2008 (капсулы 200 мг)  
и ЛП-000574 (капсулы 150 мг) от 26.08.2011**



# Рак молочной железы. Как решить проблему финансирования лечения согласно международным стандартам

Press Release

## Breast Cancer. How to solve the problem of financing in accordance with international guidelines of treatment

От главного редактора И.В.Поддубной

Существует проблема, которая не может оставить равнодушным ни одного онколога в России. Эта проблема связана с неадекватным финансированием лечения рака молочной железы и недоступностью лечения по международным стандартам для большинства пациенток. Этот пресс-релиз посвящен описанию событий и действий, которые были предприняты, чтобы найти способы и пути решения этой, казалось бы, неразрешимой проблемы.

Почему так важно еще и еще раз говорить об этом заболевании? Рак молочной железы (РМЖ) – социально-значимое заболевание, которое можно излечить на ранних стадиях. Несмотря на социальную важность этого заболевания в России государственное финансирование лечения РМЖ, к сожалению, недостаточно. Например, затраты для лечения одной пациентки с РМЖ в 30 раз меньше, чем расходы на лечение одного пациента в рамках программы «7 Нозологий». Хотя во всем цивилизованном мире смертность от РМЖ начала снижаться, в России она по-прежнему высока.

Какие шаги предприняты, чтобы изменить сложившуюся ситуацию?

Одним из самых ярких событий 2010 г. стал **симпозиум «Рак молочной железы сегодня: лечение и финансирование – (не)разрешимые противоречия?!», который состоялся в Москве 23–25 ноября в рамках XIV Российского онкологического конгресса**. Симпозиум проходил под председательством проректора по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующего кафедрой онкологии РМАПО, члена-корреспондента РАМН профессора И.В.Поддубной и медицинского директора Вашингтонского онкологического института и следующего президента Американского общества клинической онкологии (ASCO) доктора Сандры Свейн (США). Целью симпозиума была необходимость еще раз остановиться на достижениях и опыте лечения ранних стадий РМЖ, в том числе в США и Франции, сравнить их с российскими данными и попытаться ответить на ряд вопросов: в чем и насколько Россия отличается от других стран мира и только ли проблемы финансирования препятствуют интеграции России в мировую практику лечения РМЖ; какие меры должны быть предприняты для ускоре-

ния этого процесса и улучшения результатов лечения РМЖ в России. Доктор Свейн подчеркнула, что «нельзя игнорировать огромное значение финансирования онкологии, так как имеется четкая связь между затратами на здравоохранение и улучшением выживаемости онкологических больных. Заведующая кафедрой организации лекарственного обеспечения с курсом фармакоэкономики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова профессор Р.И.Ягудина отметила, что если в России затраты на здравоохранение составляют только 3,7% от ВВП, то в США эта цифра в 2009 г. достигла уже 17,3%.

Наиболее оживленной и противоречивой частью симпозиума оказалась дискуссия, которая никого не оставила равнодушным. В ней приняли участие доктора И.В.Поддубная, С.Свейн, Л.В.Болотина, И.К.Воротников, Ж.Глигоров, В.М.Моисеенко, Р.В.Орлова и др. В завершение симпозиума член-корреспондент РАМН профессор И.В.Поддубная отметила, что во многих странах мира продемонстрирована четкая зависимость между внедрением стандартов лечения и увеличением выживаемости больных РМЖ. Именно стандарты должны определять финансирование здравоохранения, а не наоборот. «Ранние стадии РМЖ – это заболевание, которое можно излечить, поэтому будет преступлением не дать российским женщинам шанс на жизнь – это наша прямая обязанность как врачей и как членов Российского общества», – заключила профессор И.В.Поддубная.

«Многое мы применяем, – говорили практические врачи-онкологи, – но необходимо создание «золотого стандарта» лечения РМЖ в России, создание государственной программы по лечению РМЖ и ее реального финансирования!». «Об этом надо не говорить, а кричать, и не здесь, а в Думе», – подчеркивали выступавшие и просто участники симпозиума. Дискуссия только тогда эффективна, когда она конструктивна, когда она ведет к принятию решения, поэтому было предложено продолжить дискуссию на страницах журнала «Современная онкология», а ее результаты представить в Минздравсоцразвития РФ и в Государственную думу.

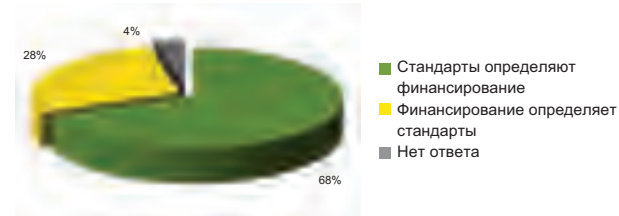
Продолжением дискуссии на симпозиуме была опубликованная **анкета на страницах журнала «Современная онкология»** (№4, том 12, 2010). Далее приведены ответы врачей на вопросы анкеты.



**Из ответов врачей на вопросы анкеты, посвященной созданию Общероссийских стандартов лечения РМЖ и возможности их адекватного финансирования**

В анкетировании приняли участие 174 врача-онколога.

- 1) Стандарты диагностики и лечения или финансирования. Что, по Вашему мнению, должно быть первично:**
- стандарты определяют финансирование;
  - финансирование определяет стандарты.



• Большинство врачей уверены, что стандарты лечения должны определять финансирование, а не наоборот.

- 2) Какие методы диагностики РМЖ должны проводиться в онкологических клиниках:**
- инструментальные;
  - лабораторные.

• По мнению большинства опрошенных врачей, обязательно должны проводиться маммография, УЗИ грудной клетки и органов брюшной полости, иммуногистохимия.

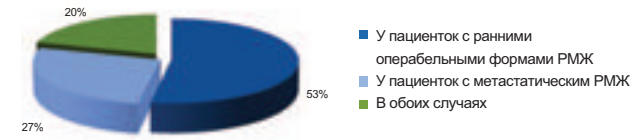


- 3) Является ли в Вашей клинике оценка биологических особенностей опухоли (рецепторы к гормонам, HER-2/neu) обязательной для определения тактики лечения РМЖ?**

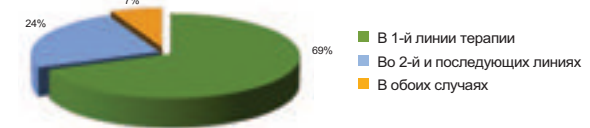
• Во всех клиниках, принявших участие в исследовании, оценка биологических особенностей опухоли является обязательной для определения тактики лечения РМЖ и с помощью определения гормональных рецепторов, и HER-2/neu (за исключением трех клиник в регионе Юг/Волга, где определение HER-2/neu не является обязательным).

- 4) Когда Вы считаете более целесообразным использование высокоэффективных лекарственных средств:**
- у пациенток с операбельными формами РМЖ;
  - у пациенток с метастатическим РМЖ.

• Большинство опрошенных врачей считают более целесообразным использование высокоэффективных лекарственных средств у пациенток с ранними операбельными формами РМЖ, 27% – с метастатическим РМЖ, остальные – в обоих случаях.

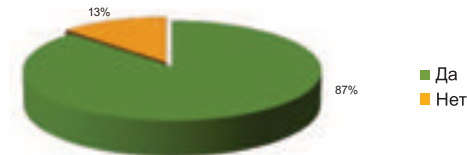


• При метастатическом РМЖ более целесообразно использование высокоэффективных лекарственных средств в 1-й линии терапии – так ответили 69% врачей.



- 5) Должен ли врач предоставлять пациентам информацию о существующих высокоэффективных методах лекарственной терапии, если они недоступны в клинике?**

• Пациент имеет право знать о существующих высокоэффективных методах лекарственной терапии, даже если они недоступны в клинике.



- 6) В условиях недостаточного финансирования этично ли выделять социально значимую группу пациентов, исходя из следующих критериев: пол, возраст, наличие несовершеннолетних детей?**

• Что касается этичности выделения социально значимых групп пациенток с РМЖ по возрасту и наличию детей в условиях недостаточного финансирования, то здесь мнения разделились почти поровну: 48% ответили «нет», 52% – «да».



Следующим важным шагом на пути создания стандартов лечения РМЖ и увеличения финансирования этого лечения была встреча ведущих российских онкологов **16 июня 2011 г. в Санкт-Петербурге в рамках VIII Международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы» «Белые ночи Санкт-Петербурга», где был проведен круглый стол, посвященный проблемам диагностики и лечения РМЖ в России.**

**В мероприятии приняли участие ведущие специалисты здравоохранения:**

- И.В.Поддубная – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва
- В.Ф.Семиглазов – акад. РАЕН, руководитель хирургического отдела НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург
- Р.В.Орлова – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования
- Е.М.Слонимская – руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН
- О.Б.Дружков – заслуженный врач Республики Татарстан, доц. каф. онкологии и хирургии Казанской медицинской академии
- А.А.Важенина – гл. онколог Ямало-Ненецкого автономного округа
- Жозеф Глигоров – проф. госпиталя Тенон (Париж, Франция).

На круглом столе обсуждалась возможность преодоления барьеров в лечении РМЖ в России. Был представлен уникальный опыт отдельных территорий, на которых удалось обеспечить повышение выживаемости больных РМЖ. Результатом работы круглого стола стало обращение Совета экспертов к главам субъектов Российской Федерации.

**ОБРАЩЕНИЕ**  
**СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ И ОРГКОМИТЕТА VIII МЕЖДУНАРОДНОЙ ЕЖЕГОДНОЙ**  
**КОНФЕРЕНЦИИ «ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»**  
**«БЕЛЫЕ НОЧИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА»**

**К ГЛАВЕ СУБЪЕКТА РФ**  
**«О ВНЕДРЕНИИ СТАНДАРТНЫХ ПОДХОДОВ К**  
**ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕГИОНАХ РФ»**

За последние годы модернизация здравоохранения входит в число приоритетных направлений развития Российской Федерации. Тем не менее есть проблемы, которые вызывают широкую обеспокоенность общества. Растет число заболевших онкологическими заболеваниями. Согласно статистике в России РМЖ – самая распространенная форма рака среди женщин.

Мы, врачи-онкологи, не можем оставаться в стороне, и призываем обратить ваше внимание на данные о заболеваемости и смертности от РМЖ в России. Ежегодная заболеваемость РМЖ в нашей стране составляет более 52 тыс. новых случаев, 22 тыс. женщин в России ежегодно погибают от РМЖ. Каждый день в России 47 детей остаются без матерей, жизнь которых уносит РМЖ. Несмотря на значительное улучшение диагностики РМЖ в последние годы доступность современных высокоэффективных препаратов крайне низка. В России 5-летняя выживаемость женщин с диагнозом «рак молочной железы» почти в 2 раза ниже, чем в развитых странах: она составляет 57% – в России, 80% – в Европе, 90% – в США, что еще раз говорит о том, что принимаемые меры для лечения РМЖ не всегда адекватны. В России внимание государства к проблеме лечения РМЖ крайне важно, учитывая структуру населения и социальные аспекты (преобладание женщин, количество разводов и неполных семей). С учетом демографической ситуации в России лечение РМЖ должно стать приоритетом государства и общества.

Мы обращаемся к вам, главам субъектов Российской Федерации, и просим обратить внимание на существующие проблемы в лечении РМЖ в регионах и оказать самую существенную поддержку внедрению программы адекватного лечения РМЖ в соответствии с международными стандартами.

В целом ряде российских регионов, таких как Томская область, Ямало-Ненецкий автономный округ, республика Татарстан и других, накоплен опыт в лечении РМЖ, и этот опыт можно назвать уникальным. С момента внедрения программ оптимальной терапии РМЖ (применение адекватных схем лечения РМЖ, соответствующих международным стандартам) в этих регионах отмечается увеличение выживаемости и снижение смертности от РМЖ.

Мы, Совет экспертов и оргкомитет VIII Международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы – Белые ночи Санкт-Петербурга» призываем руководителей и министерства здравоохранения регионов принять непосредственное участие в решении проблемы лечения пациенток с РМЖ и обеспечить возможность региональным онкологическим лечебным учреждениям широко применять региональные программы с использованием международных стандартов лечения РМЖ.

Прогресс, достигнутый в онкологии, и мировой опыт свидетельствуют, что в наше время комбинация оперативного и современного лекарственного лечения позволяет полностью излечить рак у больных, особенно в ранних стадиях заболевания. Несомненно, внедрение программ по лечению РМЖ в вашем регионе, как и по всей России, позволит увеличить продолжительность жизни и достичь снижения смертности пациентов с операбельными стадиями заболевания.

**Оргкомитет конференции, Совет экспертов:**

В.Ф.Семиглазов – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф. НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург

И.В.Поддубная – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава

Р.В.Орлова – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

Таким образом, были выработаны конкретные практические шаги. Есть примеры регионов, где успешно решается проблема лечения РМЖ: Томск, Казань, Уфа, Салехард. Нужно внедрять программы лечения РМЖ с учетом региональных возможностей и особенностей, с привлечением финансирования для этих программ.

Совет экспертов и оргкомитет конференции принял решение разослать это письмо-обращение в 83 субъекта Федерации и предложить принять конкретную программу лечения РМЖ в каждом регионе.

Статистические данные были иллюстрацией существующего положения с лечением РМЖ в России.

**Статистика по проблеме РМЖ**

- Каждый день в России 47 детей остаются без матерей, жизнь которых уносит РМЖ.
- Ежегодно в России более 52 тыс. женщин заболевают РМЖ, более 22 тыс. женщин погибают от него.
- В России РМЖ – самая распространенная форма рака среди женщин (более 20% от всех видов онкологических заболеваний среди женщин).
- 50% всех пациенток с РМЖ – это женщины активного возраста (до 59 лет).
- В России 5-летняя выживаемость женщин с диагнозом «рак молочной железы» почти в 2 раза ниже, чем в развитых странах: 80% – в Европе, 90% – в США. Доля больных с диагнозом РМЖ, состоящих на учете 5 и более лет, в России – 56,7%.
- Несмотря на социальную важность этого заболевания, в России затраты на лечение одной пациентки с РМЖ в 30 раз меньше, чем расходы на лечение одного пациента в рамках программы «7 Нозологий».
- В России доступность современных высокоэффективных препаратов крайне низкая, поэтому врачи часто вынуждены использовать не самые эффективные схемы, которые, к сожалению, не гарантируют наилучший результат лечения.
- Смертность от РМЖ в России неуклонно растет. Показатель прироста смертности от РМЖ почти в 5 раз превышает общий показатель прироста смертности среди женщин от онкологических заболеваний.

В России внимание государства к проблеме лечения РМЖ крайне важно, что обусловлено структурой населения и социальными аспектами (преобладание женщин, количество разводов и неполных семей). С учетом демографической ситуации в нашей стране лечение РМЖ должно стать приоритетом государства и общества. Внедрение программ диагностики и современного лечения РМЖ позволит снизить смертность от РМЖ на уровне регионов.

Обеспечение пациентов современными препаратами для лечения РМЖ – сложная задача, и медицинское Онкологическое сообщество России проделало сегодня колоссальную работу в этом направлении. Но это – государственная задача, и внедрить современные международные стандарты лечения РМЖ в России можно только при условии принятия государственной программы.

## Минздравсоцразвития РФ: предложение общества по списку ЖНВЛП получило одобрение

Of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation:  
society's proposal for the list of essential drugs was approved

### Событие месяца

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации включило в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП; ранее ЖНВЛС) все пять препаратов, предлагаемых Обществом онкологов-химиотерапевтов.

По результатам проведенной работы по формированию проекта перечня ЖНВЛП на 2012 г. комиссией Минздравсоцразвития РФ принято решение о включении 24 дополнительных позиций лекарственных препаратов (под международными непатентованными или заменяющими их химическими наименованиями) с учетом структуры действующих и формируемых стандартов оказания медицинской помощи, в том числе:

- противоопухолевого препарата Гефитиниб, используемого для лечения немелкоклеточного рака легкого;
- противоопухолевого препарата Цетуксимаб, назначаемого при метастатическом колоректальном раке, а также плоскоклеточном раке головы и шеи;
- противоопухолевого средства Сунитиниб, применяемого для лечения почечноклеточного рака и гастроинтестинальных стромальных опухолей;
- противоопухолевого препарата Сорафениб, используемого для лечения метастатического почечноклеточного рака, а также первичного рака печени;
- антиметаболического противоопухолевого препарата Пеметрексед, применяемого для лечения немелкоклеточного рака легкого, а также в комплексной терапии мезотелиомы плевры.

Пять препаратов для лечения солидных опухолей, предложенных Обществом онкологов-химиотерапевтов, пополняют список ЖНВЛП 2012 г. Другие препараты для лечения солидных опухолей, которые были предложены сторонними организациями, в список включены не были.

### На чем основано предложение общества?

В сентябре 2010 г. Минздравсоцразвития РФ обнародовало проект перечня жизненно необходимых и важней-

ших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2011 г. Этот список из важнейших лекарств предлагалось дополнить еще несколькими препаратами в следующем 2012 г. Поэтому Общество онкологов-химиотерапевтов сочло важным внести свои предложения и начать работу по изменению списка.

15 февраля 2011 г. состоялось расширенное заседание комитета Общества онкологов-химиотерапевтов по лекарственному обеспечению в составе И.В.Поддубной (Москва), В.М.Моисеенко (Санкт-Петербург), Л.В.Болотиной (Москва), С.А.Тюляндина (Москва), В.А.Горбуновой (Москва), Р.В.Орловой (Санкт-Петербург), В.И.Борисова (Москва), А.М.Гарина (Москва), С.А.Проценко (Санкт-Петербург), Л.Ю.Владимировой (Ростов-на-Дону), Н.И.Переводчиковой (Москва), С.Л.Гуторова (Москва), Д.А.Носова (Москва), И.В.Тимофеева (Москва). Повестка заседания была крайне актуальной – обсуждение существующего списка ЖНВЛП.

Члены комитета по лекарственному обеспечению общества совместно с главными врачами и заведующими отделениями химиотерапии онкологических диспансеров сделали свое предложение по изменению перечня ЖНВЛП с просьбой его расширения за счет препаратов, показавших эффективность в крупных международных исследованиях и вошедших в клинические рекомендации как наиболее важные в лечении соответствующих нозологий. Те препараты, которые были отмечены в большинстве (более 50%) случаев как приоритетные для включения в список ЖНВЛП 2012 г., составили основу предложения в Минздравсоцразвития РФ. Таким образом, пять указанных препаратов были включены в предложение.

Предложение одобрил главный онколог РФ, директор МНИОИ им. П.А.Герцена профессор Чиссов Валерий Иванович. Он подписал обращение химиотерапевтов «О пересмотре и включении новых лекарственных средств в список ЖНВЛП». Члены общества выражают признательность всем специалистам, принявшим активное участие в обсуждении списка ЖНВЛП.

\*

# Капецитабин в терапии антрациклин- и таксанрезистентного рака молочной железы

Е.И.Коваленко, Е.В.Артамонова, Е.Ф.Сатинова, Л.В.Манзюк  
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

## Резюме

Представлены результаты оценки эффективности Кселоды и ее комбинаций с таксотером, винорельбином, митомицином С при антрациклин- и таксанрезистентном метастатическом раке молочной железы. Включено 83 больных: 1-я группа – антрациклин-резистентный рак молочной железы (n=38), 2-я группа – антрациклин- и таксанрезистентный рак молочной железы (n=45). В задаче исследования входила оценка непосредственной эффективности лечения (объективный эффект, контроль роста опухоли), выживаемости без прогрессирования, а также выживаемости без прогрессирования в зависимости от линии химиотерапии. Показано, что эффективность Кселоды и ее комбинаций составляет 27,7%, различий по общей эффективности химиотерапии в двух группах не получено; медиана выживаемости без прогрессирования достоверно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й группой: 24 и 16 нед соответственно,  $p=0,009$ ; медиана выживаемости без прогрессирования у больных, получавших лечение в 1-й линии, составила 26 нед, во 2-й линии – 24 нед, в 3-й линии – 12 нед,  $p=0,02$ . Кселода® и ее комбинации переносятся удовлетворительно, токсичности 4-й степени не наблюдалось. Проведенное исследование позволяет рекомендовать Кселоду и ее комбинации для практического применения у антрациклин- и таксанрезистентных больных раком молочной железы.

**Ключевые слова:** Кселода®, антрациклин- и таксанрезистентный рак молочной железы, эффективность, выживаемость без прогрессирования.

## Capecitabine in treatment of anthracycline and taxane resistant breast cancer (BC)

E.I.Kovalenko, E.V.Artamonova, E.F.Satirova, L.V.Manzhyuk  
N.N.Blobin Cancer Research Center

## Summary

**Objective.** The article is dedicated to efficacy of Xeloda® (capecitabine) in combination with docetaxel, vinorelbine, mitomycin C in treatment of anthracycline – and/or taxane resistant metastatic breast cancer (mBC).

**Method.** A total of 83 patients which included patients with anthracycline resistant BC (n=38) and anthracycline and taxane resistant BC (n=45). The efficacy data included efficacy of treatment, overall response rate (ORR), progression free survival (PFS) in two groups and PFS in different lines of therapy.

**Results.** Efficacy of capecitabine in combinations was 27,7%, difference in general efficacy of chemotherapy in two groups were not received; median of PFS was higher in the first group then in the second (24 and 16 weeks,  $p=0,009$ ); PFS in the group of patients who were treated in the first line of therapy was 26 weeks, in the second line 24 weeks and in the third line 12 weeks,  $p=0,02$ . Capability of capecitabine in combinations was satisfactory, there was no toxicity grade 4.

**Conclusion.** Capecitabine and combinations can be used in patients with anthracycline – and/or taxane resistant metastatic breast cancer (mBC).

**Key words:** Xeloda®, anthracycline – and/or taxane resistant metastatic breast cancer, efficacy, progression free survival.

## Сведения об авторах

Коваленко Елена Игоревна – канд. мед. наук, НИИ клинической онкологии РОНЦ РАМН

Артамонова Елена Владимировна – ст. науч. сотр., д-р мед. наук, НИИ клинической онкологии РОНЦ РАМН

Сатинова Елена Федоровна – отд-ние изучения новых противоопухолевых лекарств (дневной стационар амбулаторной химиотерапии) РОНЦ РАМН

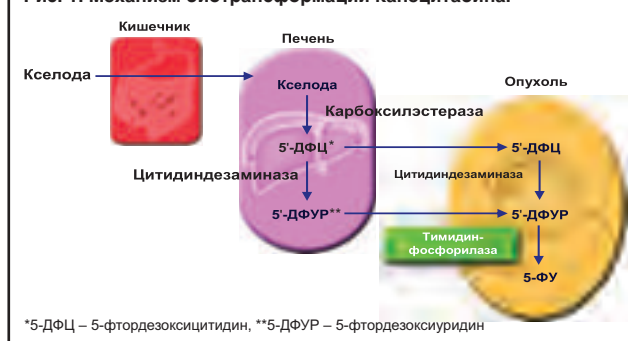
Манзюк Людмила Валентиновна – д-р мед. наук, НИИ клинической онкологии РОНЦ РАМН

В последние годы достигнут существенный прогресс в лекарственном лечении метастатического рака молочной железы (мРМЖ). Это обусловлено как высокой чувствительностью заболевания к химиотерапии, так и наличием достаточно большого арсенала эффективных противоопухолевых агентов и лекарственных комбинаций, последовательное использование которых позволяет длительно контролировать опухолевый процесс.

Несмотря на достигнутые успехи, сложной проблемой остается лечение пациенток с резистентностью к таким наиболее эффективным препаратам, как антрациклины и таксаны. Очевидным выбором в данной ситуации являются препараты с отличными от антрациклинов и таксанов механизмами действия. Широко применяются капецитабин, гемцитабин, винорелбин и некоторые другие лекарственные агенты. Наиболее часто используется капецитабин, сочетающий высокую эффективность с удобством применения и возможностью поддержания хорошего качества жизни больных в процессе терапии. Общая эффективность капецитабина у антрациклин- и таксанрезистентных больных, по результатам исследований, достигает 15–28% при длительности эффекта от 3,0 до 4,6 мес [1–4].

Капецитабин (Кселода®) – производное фторпиримидина карбамата – после приема внутрь быстро и практически полностью всасывается. Первичная трансформация капецитабина происходит в 5-фтордезоксцитидин и

Рис. 1. Механизм биотрансформации капецитабина.



5-фтордезоксидеоксиридин в печени. Затем под действием фермента тимидинфосфорилазы (ТФ) 5-фтордезоксидеоксиридин (5-ДФУР) превращается в 5-фторурацил (5ФУ) непосредственно в ткани опухоли. Таким образом, создаются более высокие концентрации 5ФУ в опухоли по сравнению со здоровыми тканями. В дальнейшем 5ФУ превращается в активный метаболит-фтордезоксидеоксиридинмонофосфат (Фд УМФ), который подавляет активность тимидинсинтетазы (ТС), что в конечном итоге нарушает синтез ДНК в опухолевой клетке и подавляет рост опухоли. На рис. 1 представлен механизм биотрансформации капецитабина.



Таблица 1. Эффективность лечения у антрациклинрезистентных больных мРМЖ (1-я группа, 38 больных)

Комбинация	Число больных (курсов)	Эффективность*											
		ПР		ЧР		ПР+ЧР		СЗ		ПЗ		КРО	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Навельбин + капецитабин	13 (72)	2	15,4	2	15,4	4	30,8	7	53,8	2	15,4	11	84,6
Таксотер + капецитабин	11 (78)	–	–	2	18,2	2	18,2	7	63,6	2	18,2	9	81,8
Митомидин С + капецитабин	14 (68)	1	7,1	3	21,4	4	28,5	6	42,9	4	28,5	10	71,4
Всего...	38 (218)	3	7,9	7	18,4	10	26,3	20	52,6	8	21,1	30	78,9

\*ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия, СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессирование заболевания, КРО – контроль роста опухоли.

Таблица 2. Эффективность лечения у антрациклин- и таксанрезистентных больных мРМЖ (2-я группа, 45 больных)

Комбинация	Число больных (курсов)	Эффективность*											
		ПР		ЧР		ПР+ЧР		СЗ		ПЗ		КРО	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Навельбин + капецитабин	12 (58)	–	–	3	25,0	3	25,0	6	50,0	3	25,0	9	75,0
Митомидин С + капецитабин	18 (62)	1	5,5	4	22,2	5	27,7	7	38,9	6	33,3	12	66,7
Капецитабин в монорежиме	15 (72)	–	–	5	33,3	5	33,3	6	40,0	4	26,7	11	73,3
Всего...	45 (192)	1	2,2	12	26,7	13	28,9	19	42,2	13	28,9	32	71,1

\*ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия, СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессирование заболевания, КРО – контроль роста опухоли.

## Материалы и методы

В данной работе представлены результаты проспективного нерандомизированного исследования по изучению эффективности капецитабина в монорежиме и в составе лекарственных комбинаций в двух группах у антрациклин- и антрациклин-таксанрезистентных больных мРМЖ, которые получали лечение в отделении изучения новых противоопухолевых лекарств НИИ КО РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН с 2004 по 2009 г.

В задачи исследования входила оценка непосредственной эффективности химиотерапии, оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) болезни в двух группах, а также оценка ВБП в зависимости от линии химиотерапии.

В исследование включены 83 больных мРМЖ, прогрессирование болезни у которых наступило либо в течение двух лет после завершения адъювантной химиотерапии, либо не позднее 1 года после окончания лечебной химиотерапии. Возраст пациенток варьировал от 31 до 73 лет (медиана 56 лет), общее состояние по шкале ECOG-0-2 (медиана 1).

Распределение больных в зависимости от локализации опухолевых очагов: метастазы в лимфоузлы (периферические, средостения, забрюшинные) были выявлены у 39 (47,0%) пациенток, метастазы в кожу и мягкие ткани – у 9 (10,8%), в печень – у 37 (44,6%), в кости – у 49 (59,0%), в легкие – у 40 (48,0%) больных. Сочетанное поражение выявлено у 49 (59,0%) пациенток.

### Режимы лечения:

- Капецитабин в монотерапии: по 2500 мг/м<sup>2</sup> в день внутрь с 1 по 14-й день 3-недельного цикла (дозу делить на 2 приема).
- Навельбин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 8-й день + капецитабин по 2000 мг/м<sup>2</sup> в день с 1 по 14-й день 3-недельного цикла.
- Таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день + капецитабин по 2000 мг/м<sup>2</sup> в день с 1 по 14-й день 3-недельного цикла.
- Митомидин С 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 6 нед (или Митомидин С 5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 3 нед) + капецитабин по 2000 мг/м<sup>2</sup> в день с 1 по 14-й день 3-недельного цикла. Комбинация «капецитабин + митомидин С» является оригинальной.

**В 1-ю группу** включены 38 больных с антрациклинрезистентным мРМЖ. Использованы 2, 3 и 4-й режимы лечения, проведено 218 курсов.

**Во 2-ю группу** включены 45 больных с антрациклин- и таксанрезистентным мРМЖ. Использованы 1, 2 и 4-й режимы химиотерапии, проведено 192 курса.

Всего 83 пациентки получили 410 курсов химиотерапии (от 2 до 10, медиана 6). В качестве 1-й линии терапии лечение проведено 8 больным, в качестве 2-й – 37 больным, в качестве 3-й – 38 больным.

Оценка объективного эффекта осуществлялась в соответствии с критериями RECIST, длительность эффекта оценивалась по ВБП. Оценка безопасности лечения осуществлялась на основании регистрации нежелательных побочных явлений согласно критериям NCCTC.

## Результаты

**В 1-й группе** антрациклинрезистентных больных мРМЖ (38 больных) использованы три режима лечения: капецитабин + навельбин, капецитабин + таксотер и капецитабин + митомидин С. Результаты представлены в табл. 1.

*Комбинацию капецитабина с навельбином* получили 13 больных (72 курса), при этом у 2 (15,4%) пациенток с метастазами в легкие и лимфоузлы достигнута полная регрессия опухоли длительностью 18 и 36 нед. В 2 (15,4%) наблюдениях отмечены частичные регрессии длительностью 12 и 42 нед. Стабилизация заболевания наблюдалась в 7 (53,8%) случаях продолжительностью от 12 до 32 нед (медиана 21 нед). Контроль роста опухоли (КРО), т.е. объективный эффект + стабилизация составил 84,6%.

*Комбинацию капецитабина с таксотером* большинство (8 из 11) больных получали по поводу диссеминации процесса в качестве 1-й линии лечения (антрациклины использовались в адъювантной химиотерапии). Проведено 78 курсов. Полных регрессий в этой подгруппе не зарегистрировано, частичные регрессии наблюдались у 2 (18,2%) пациенток длительностью 102+ и 108+ нед. Стабилизация заболевания продолжительностью от 12 до 60 нед (медиана 30 нед) отмечена у 7 (63,6%) больных. Таким образом, контроль роста опухоли составил 81,8%.

*Комбинацию капецитабина с митомидином С* получили 14 больных во 2-й линии лечения (68 курсов). Объективный эффект составил 28,5%, включая 1 (7,1%) полную регрессию при метастазах в легких длительностью 20 нед и 3 (21,4%) частичные регрессии длительностью от 8 до 40 нед (медиана 36 нед). Стабилизация процесса достигнута у 6 (42,9%) больных длительностью от 12 до 56 нед (медиана 32 нед). Контроль роста опухоли составил 71,4%.

Таблица 3. Эффективность химиотерапии в 1 и 2-й группах (83 больных)

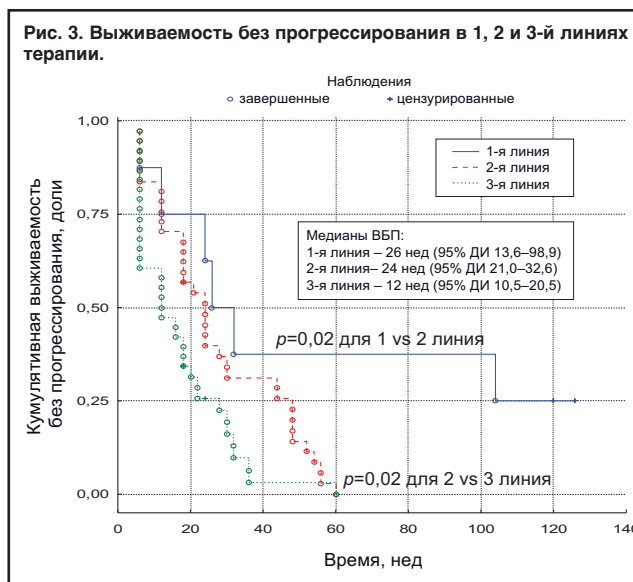
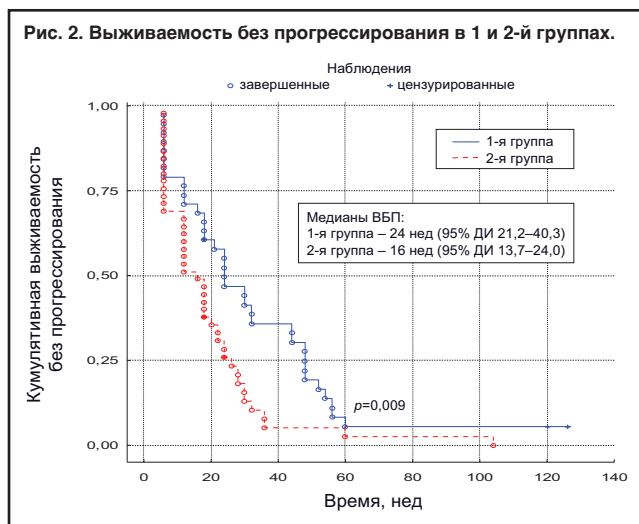
Группы	Число больных (курсов)	Эффективность*											
		ПР		ЧР		ПР+ЧР		СЗ		ПЗ		КРО	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я: антрациклинрезистентные	38 (218)	3	7,9	7	18,4	10	26,3	20	52,6	8	21,1	30	78,9
2-я: антрациклин- и таксанрезистентные	45 (192)	1	2,2	12	26,7	13	28,9	19	42,2	13	28,92	32	71,1
Всего...	83 (410)	4	4,8	19	22,9	23	27,7	39	47,0	21	25,3	62	74,7

\*ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия, СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессирование заболевания, КРО – контроль роста опухоли.

Таблица 4. Выживаемость без прогрессирования в 1 и 2-й группах

Группы	n	Медиана ВБП, нед (95% ДИ)*		
		ПР+ЧР	СЗ	Вся группа
1-я: антрациклинрезистентные	38	48 (27,6–82,7)	30 (23,6–38,1)	24 (21,2–40,3)
2-я: антрациклин- и таксанрезистентные	45	22 (14,2–43,0)	18 (15,2–27,0)	16 (13,7–24,0)
<i>p</i>				0,009

\*ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия, СЗ – стабилизация заболевания, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ДИ – доверительный интервал.



В целом в 1-й группе режимы на основе Кселоды обеспечили 78,9% контроля роста опухоли, включая 7,9% полных регрессий и 18,4% частичных регрессий (общая эффективность – 26,3%), а также 52,6% стабилизаций. Прогрессирование отмечено у 8 (21,1%) пациентов. Чувствительными к лечению были метастазы в мягкие ткани, лимфоузлы, легкие, кости, печень.

**Во 2-й группе** антрациклин- и таксанрезистентных больных мРМЖ (45 больных) лечение проводилось капецитабином в монорежиме, а также его комбинациями с навельбином или митомицином С. Результаты представлены в табл. 2.

**Комбинацию капецитабина с навельбином** получили 12 больных (58 курсов). Полных регрессий не зарегистрировано, частичные регрессии продолжительностью от 12 до 24 нед (медиана 16 нед) отмечены в 3 (25%) случаях. Стабилизация заболевания продолжительностью от 6 до 24+ нед (медиана 12 нед) достигнута у 6 (50%) больных. Таким образом, общая эффективность комбинации навельбина и капецитабина в этой подгруппе составила 25,0%, контроль роста опухоли – 75,0%.

**Комбинацию капецитабина с митомицином С** получили 18 пациентов. Проведено 62 курса. Лечение оказалось эффективным у 5 (27,7%) больных, включая 1 (5,5%) полную регрессию при метастазах в легкие длительностью 80 нед и 4 (22,2%) частичные регрессии длительностью от 8 до 24 нед (медиана 8 нед). Еще в 7 (38,9%) случаях достигнута ста-

билизация процесса продолжительностью от 12 до 60 нед (медиана 26 нед). Контроль роста опухоли составил 66,7%.

**Монотерапию капецитабином** получили 15 пациенток (72 курса). Полных регрессий в данной подгруппе не зарегистрировано, частичные регрессии длительностью от 6 до 24 нед (медиана 12 нед) отмечены у 5 (33,3%) пациенток. Стабилизации процесса достигнуты в 6 (40,0%) наблюдениях, продолжительность их варьировала от 8 до 30 нед (медиана 12 нед). Таким образом, общая эффективность монотерапии капецитабином составила 33,3%, контроль роста опухоли достигнут в 73,3% наблюдений.

В целом во 2-й группе капецитабин и комбинация на его основе оказались эффективными у 28,9% пациентов, интенсивно предлеченных антрациклинами и таксанами, а контроль роста опухоли у этой категории больных составил 71,1%. Чувствительными к лечению были метастазы в мягкие ткани, лимфоузлы, легкие, кости, печень.

При сравнении результатов лечения в 1 и 2-й группах существенных различий в частоте объективных эффектов (26,3 и 28,9%,  $p=0,79$ ) и контроле роста опухоли (78,9 и 71,1%,  $p=0,41$ ) не выявлено. Эффективность лечения в 1 и 2-й группах, а также во всей группе из 83 больных представлена в табл. 3.

В отличие от показателей непосредственной эффективности химиотерапии ВБП в группе антрациклинрези-

Таблица 5. Токсичность химиотерапии (83 больных, 410 курсов)

Осложнение	Степень							
	1-я		2-я		3-я		4-я	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нейтропения	44	10,7	51	12,4	16	3,9	–	–
Лейкопения	68	16,6	32	7,8	14	3,4	–	–
Тромбоцитопения	22	5,3	15	3,6	–	–	–	–
Стоматит	6	1,5	8	1,9	1	0,2	–	–
Диарея	3	0,73	2	0,5	2	0,5	–	–
Ладонно-подошвенный синдром	15	3,7	16	3,9	6	1,5	–	–
Флебиты (винорельбин)	4	0,9	4	0,9	1	0,2	–	–

стенных больных была достоверно больше и составила 24 нед по сравнению с антрациклин- и таксанрезистентными пациентками (16 нед,  $p=0,009$ ), данные представлены в табл. 4 и на рис. 2.

При анализе эффективности лечения в зависимости от схемы химиотерапии существенных различий между используемыми режимами не наблюдалось как по частоте объективного эффекта, так и по КРО, в том числе и при монокимиотерапии капецитабином. Можно сказать, что капецитабин в монотерапии у антрациклин- и таксанпродолженных больных является не менее эффективным, чем его комбинация, и достаточно обоснованным вариантом лечения. В целом капецитабин и его комбинации при лечении мРМЖ у антрациклин- и антрациклин-таксанрезистентных больных оказались эффективны в 27,7% случаев, включая 4,8% полных регрессий опухоли. Полученные результаты соответствуют данным литературы.

Нами также проведен анализ эффективности химиотерапии в зависимости от линии лечения для всей группы из 83 больных мРМЖ. В 1-й линии получали лечение 8 пациентов, во 2-й линии – 37, в 3-й линии – 38.

В 1-й линии терапии (8 больных) общая эффективность составила 37,5%, включая 1 (12,5%) полную и 2 (25,0%) частичные регрессии. Стабилизация выявлена в 4 (50%) случаях, прогрессирование – в 1 (12,5%). Контроль роста опухоли зарегистрирован у 87,5% больных. Медиана ВВП составила 26 нед (95% ДИ 13,6–98,9).

Во 2-й линии лечения (37 больных) общая частота эффектов составила 32,4%, включая 3 (8,1%) полных и 9 (24,3%) частичных регрессий. Стабилизация выявлена в 19 (51,4%) случаях, прогрессирование – в 6 (16,2%). Контроль роста опухоли достигнут у 83,8% больных. Медиана ВВП – 24 нед (95% ДИ 21,0–32,6).

В 3-й линии терапии (38 больных) общая эффективность режимов была несколько ниже – 8 (21,1%) только частичных регрессий (полных регрессий не наблюдалось). Стабилизация выявлена в 16 (42,1%) наблюдениях, прогрессирование – в 14 (36,8%). Контроль роста опухоли достигался несколько реже (63,2%), чем в 1 и 2-й линиях. Медиана ВВП составила 12 нед (95% ДИ 10,5–20,5). Таким образом, с увеличением линии терапии результаты лечения ухудшались, что проявлялось снижением частоты объективного эффекта и уменьшением медианы ВВП: 26, 24 и 12 нед в 1, 2 и 3-й линиях соответственно, данные представлены на рис. 3.

При оценке побочных явлений проводимого лечения следует отметить его хорошую переносимость. В целом нежелательные явления были типичными для капецитаби-

на и включенных в комбинации цитостатиков, каких-либо необычных реакций не наблюдалось. Также не отмечено 4-й степени токсичности ни в одной лечебной группе. Частота побочных эффектов 3-й степени была невысокой: нейтропения – 3,9%; лейкопения – 3,4%; ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) – 1,5%; стоматит и диарея встречались менее чем в 1% случаев. Наиболее частыми осложнениями были нейтро- и лейкопения, а также тромбоцитопения 1–2-й степени, ЛПС 1–2-й степени составил 7,6%. Данные по токсичности, рассчитанные на 410 лечебных курсов, представлены в табл. 5.

### Выводы

- эффективность капецитабина и его комбинаций по результатам лечения 83 больных мРМЖ, резистентных к антрациклинам и таксанам, составляет 27,7% объективных эффектов, включая 4,8% полных регрессий, КРО достигает 74,7%;
- в двух лечебных группах различий по общей эффективности лечения и КРО не получено;
- медиана ВВП достоверно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й группой: 24 нед (95% ДИ 21,2–40,3) и 16 нед (95% ДИ 13,7–24,0) соответственно,  $p=0,009$ ;
- медиана ВВП в группе больных, получавших лечение в 1-й линии, составила 26 нед (95% ДИ 13,6–98,9); во 2-й линии – 24 нед (95% ДИ 21,0–32,6); в 3-й линии – 12 нед (95% ДИ 10,5–20,5). Различия достоверны –  $p=0,02$ ;
- капецитабин и его комбинации переносились вполне удовлетворительно, токсичности 4-й степени не наблюдалось.

Проведенное исследование позволяет рекомендовать капецитабин и его комбинации (с таксотером, навельбином, митомизином С) для практического применения у антрациклин- и таксанрезистентных больных мРМЖ.

### Литература

1. Blum JL et al. Capecitabine (Xeloda) in 162 patients with paclitaxel-pretreated MBC: updated results and analysis of dose modification. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485.
2. Blum JL et al. A multicenter phase II trial of Xeloda in taxane-refractory metastatic breast cancer. *Cancer* 2001; 92: 1759–68.
3. Reichardt P et al. Capecitabine: The new standart in metastatic breast cancer failing antracycline and taxane-containing chemotherapy? Mature results of a large multicenter phase II trial. *Eur J Cancer* 2001; 37: (Suppl. 6): S191, abstr. 699.
4. Fumoleau P et al. Capecitabine (Xeloda) in patients with advanced breast cancer (ABC) previously treated with antracyclines and taxanes: results of a large phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 20: 62a. Abstr. 247.

———— \* —————

# Анализ заболеваемости раком молочной железы с учетом статуса HER2 на территории Российской Федерации

В.В.Ряженев<sup>1</sup>, С.Г.Горохова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра фармакологии и фармацевтической технологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

<sup>2</sup>Кафедра семейной медицины Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

## Резюме

Заболеваемость раком молочной железы как в России, так и в мире имеет эпидемический характер и является самой распространенной злокачественной патологией в женской популяции. Положительный по HER2 статусу рак молочной железы характеризуется неблагоприятным прогнозом из-за снижения апоптоза, усиления пролиферации, резистентности к химиотерапии и эндокринотерапии. Прогнозирование распространенности и заболеваемости HER2+ рака молочной железы позволит оптимизировать процесс принятия решений, определения стратегии лечения, совершенствования механизмов оказания квалифицированной медицинской помощи данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, клинико-статистический анализ, HER2+ статус, трастузумаб.

## Analysis of breast cancer morbidity with consideration of HER2 status in the Russian Federation

V.V.Ryazbenov<sup>1</sup>, S.G.Gorokhova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Pharmaceutical Technology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University;

<sup>2</sup>Department of Family Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

## Summary

The incidence of breast cancer (BC) is epidemic and the most common malignancy in a female population in both Russia and worldwide. HER2 hyperexpression in BC is characterized by a poor prognosis due to diminished apoptosis, enhanced proliferation, and resistance to chemotherapy and endocrine therapy. The prediction of the prevalence and incidence of HER2 positive BC permits the optimization of the process of making decisions, defining a treatment policy, and improving the mechanisms for rendering a skilled medical care to this patient group.

**Key words:** breast cancer, clinic and statistical analysis, HER2 positive status, trastuzumab.

## Сведения об авторах

В.В.Ряженев – канд. фармацевт. наук, доц. каф. фармакологии и фармацевтической технологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

С.Г.Горохова – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной онкологии, занимая ведущее место по показателям заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в женской популяции [3, 6]. Важно, что пик заболеваемости РМЖ приходится на 45–60 лет, т.е. на трудоспособный возраст, в то время как общая заболеваемость злокачественными опухолями достигает максимума к 70–80 годам. При этом в последние годы в Российской Федерации отмечается непрерывный рост абсолютного числа вновь выявленных больных с РМЖ.

Значимой составляющей в стратегии борьбы с РМЖ является вторичная профилактика, т.е. превентивное выявление опухолей молочной железы в той стадии, когда они могут быть излечены существующими методами лечения. Все большее значение в практическом здравоохранении приобретают «скрининговые» программы, цель которых – массовое периодическое обследование здорового населения с целью раннего выявления скрыто протекающего онкологического заболевания [3].

Важное значение имеет выявление HER2+ форм РМЖ. Данная форма РМЖ характеризуется резким снижением апоптоза, усилением пролиферации, уменьшением рецепторов эстрогенов в опухоли. В ряде клинических исследований продемонстрирована меньшая чувствительность HER2+ опухолей к цитостатической терапии (химиотерапия, эндокринотерапия), в связи с чем HER2+ РМЖ имеет более агрессивное течение, резистентность к проводимой терапии и снижение общей выживаемости даже на ранних стадиях заболевания [1–4].

Прогрессирующий рост заболеваемости РМЖ, значительная стоимость диагностики и лечения, недостаток финансирования системы здравоохранения способствуют ограничению социальных гарантий в обеспечении объемов и качества медицинской помощи онкологическим больным. В сложившихся условиях представляется необходимым прогнозирование динамики заболеваемости

и распространенности РМЖ, в том числе с HER2+ статусом, а также выявление существующих тенденций с целью принятия обоснованных решений, определения стратегии, разработки и постоянного совершенствования механизмов оказания квалифицированной медицинской помощи данной группе пациентов.

**Цель исследования** – проанализировать динамику распространенности и заболеваемости РМЖ и спрогнозировать клинико-статистические показатели РМЖ с учетом выделения клинических состояний и выявления HER2 статуса в российской популяции женщин.

## Методы исследования

**Популяционные группы.** В анализ включали взрослое население РФ женского пола в возрасте 18 лет и более с установленным диагнозом РМЖ. Общая популяционная выборка была подразделена на группы по стадиям (I–II, III, IV) РМЖ, а также в зависимости от клинического состояния (ремиссия, рецидив, метастазирование и смерть).

Исследование включало три этапа. На 1-м этапе был проведен информационный поиск данных о распространенности и заболеваемости РМЖ в РФ, а также результатов клинических исследований, относящихся к течению и исходам данного заболевания в разных клинических группах больных, с целью определения вероятности перехода из одного клинического состояния в другое [1–23]; на 2-м этапе – разработка динамической клинико-статистической модели РМЖ с учетом выделения клинических состояний и определения HER2; на 3-м этапе – оценка возможного распределения пациенток с РМЖ по вариантам противоопухолевой терапии с учетом клинических состояний.

Информационный поиск также включал анализ клинико-статистических показателей: распространенность злокачественных новообразований, удельный вес больных с I–II, III и IV стадиями опухолевого процесса от числа больных с впервые установленным диагнозом злокачественно-



Таблица 1. Динамика распространенности и заболеваемости населения РФ РМЖ

Годы	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Численность населения РФ	141 996,1	142 063,00	142 104,20	142 139,30	142 160,90	142 168,60	142 144,60	142 096,00	142 016,60	141 908,00
Заболеваемость РМЖ	56 106	57 368	58 658	59 978	61 328	62 708	64 119	65 562	67 037	68 545
Количество пациентов, доступных для лечения	50 495	51 631	52 792	53 958	55 195	55 456	56 437	59 006	60 333	61 691
Динамика распространенности	521 971	539 718	558 068	577 042	596 661	614 879	635 785	657 402	679 443	702 533
Пациенты с РМЖ (I–II стадия), %	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
Количество пациентов с РМЖ (I–II стадия)	35 908	36 716	33 787	38 386	39 250	40 133	41 036	41 959	42 904	43 869
Пациенты с РМЖ (III стадия), %	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Количество пациентов с РМЖ (III стадия)	14 027	14 342	14 665	14 995	15 332	15 677	16 030	16 391	16 759	17 136
Пациенты с РМЖ (IV стадия), %	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Количество пациентов с РМЖ (IV стадия)	5 610	5 738	5 866	5 998	6 133	6 271	6 412	6 556	6 704	6 855

Примечание. 1% пациенток имеют неустановленную стадию заболевания.

го новообразования, летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования, общая летальность.

Разработку клиничко-статистической модели РМЖ проводили согласно марковскому моделированию. Учитывали выявленную динамику клиничко-статистических показателей, закономерности течения заболевания у пациенток с HER2<sup>+</sup> РМЖ, клинические результаты в достижении положительных и негативных исходов с учетом вероятности их наступления. Первоначально определяли вероятное распределение пациенток на группы по стадиям РМЖ и клиническим состояниям. Вероятности событий устанавливали по данным клинических исследований, международных рекомендаций, экспертных оценок [10, 16, 20, 22, 23]. В условиях модели было принято, что доступность для лечения составляет 90%. Причем предполагалось, что на HER2<sup>+</sup> статус тестируется 90% вновь выявленных пациенток с РМЖ. При моделировании было принято, что 1% пациенток имеют неустановленную стадию заболевания. Далее рассматривали потоки пациенток в условиях модели при определенных вероятностях перехода из одного клинического состояния в другое.

На заключительном этапе рассматривали разработанную модель в зависимости от HER2 статуса с точки зрения возможности проведения химиотерапевтического лечения. Принимали, что противоопухолевая химиотерапия проводится в двух равных по числу (1 тыс. человек в каждой) и сопоставимых по демографическим, клиническим и иным характеристикам группах пациентов с HER2<sup>+</sup> РМЖ, получающих: 1-я группа – традиционную химиотерапию, 2-я группа – традиционную химиотерапию + трастузумаб. При этом выбранное абсолютное число больных в обеих группах является гипотетическим и может варьировать, в то время как продолжительность терапии и период последующего длительного наблюдения соответствуют таковым в исследовании HERA.

## Результаты

На первом этапе были проанализированы годовые статистические отчеты по заболеваемости, распространенности и смертности в группе пациентов с РМЖ за период с 2000 по 2010 г.

Как следует из статистических данных [6], абсолютное число вновь выявленных пациенток с РМЖ в период с 2000 по 2010 г. увеличилось с 45 857 до 54 872 человек. Было выявлено, что ежегодный прирост показателя заболеваемости составляет 2,25%, в то время как распространенность увеличивается на 3,4% в год (табл. 1). При этом у 35% пациенток с впервые выявленным РМЖ диагностируют III и IV стадии заболевания. В 2010 г. однолетняя леталь-

ность на первом году после установления диагноза составила 9,1%, общая летальность достигла 4,4%.

Если принять прирост по показателю распространенности заболевания на ближайшие годы постоянным, равным 3,4% в год, то абсолютный показатель распространенности заболевания в 2015 г. составит 596 661 пациент, а к 2020 г. достигнет 702 533 пациентов (табл. 1).

В то же время отмечается снижение относительных (но не абсолютных) показателей смертности по причине РМЖ. Таким образом, вероятно постоянное увеличение числа пациенток с данным заболеванием, что потребует дополнительных средств на проведение терапии.

Вторым этапом исследования стало прогнозирование числа пациенток с HER2<sup>+</sup> РМЖ с учетом клинических состояний. Распределение пациентов проводилось в соответствии с вероятностями нахождения в одном из клинических состояний (ремиссия, локальный рецидив, метастаз и смерть). Проанализировав данные рандомизированных многоцентровых клинических исследований, было отобрано исследование HERA. Данное исследование является крупнейшим, проведенным Международной группой по изучению РМЖ (Breast International Group) совместно с компанией «Рош»; в нем приняли участие более 5 тыс. пациенток из 39 стран мира, в том числе из России. Основной целью исследования HERA являлась оценка преимуществ использования трастузумаба (Герцептин®) в качестве адъювантной терапии на ранних стадиях у больных РМЖ с HER2<sup>+</sup> статусом. Было выявлено, что у женщин, получавших трастузумаб, по сравнению с группой контроля риск рецидива РМЖ значительно ниже. Через 4 года медицинских наблюдений 90% женщин, получавших трастузумаб, живы. Кроме существенных преимуществ в терапевтическом плане, анализ результатов подтвердил благоприятный долгосрочный профиль безопасности трастузумаба.

На основании данных о распространенности РМЖ нами было проведено моделирование числа пациенток с ранним РМЖ и гиперэкспрессией HER2<sup>+</sup> на период до 2015 г. При расчетах было принято, что частота гиперэкспрессии HER2<sup>+</sup> у пациенток с впервые выявленным ранним РМЖ в исследуемой популяции составляет 18% [17]. Кроме того, учитывали показатели ежегодных вероятностей смертности пациенток с РМЖ и HER2<sup>+</sup> статусом. Полученные данные о вероятной распространенности и заболеваемости ранним РМЖ с гиперэкспрессией HER2<sup>+</sup> приведены в табл. 2. Согласно данному прогнозу распространенность этого состояния будет сохранять рост, и средняя предполагаемая распространенность гиперэкспрессии HER2<sup>+</sup> в исследуемой популяции может составить 15%, абсолютный прирост в ближайшие 5 лет – свыше 11 тыс. человек. Аналогичная тенденция отмечается и в отношении показателей заболе-

**Таблица 2. Вероятностная распространенность и заболеваемость ранним РМЖ с HER2+ статусом**

Годы	2011	2012	2013	2014	2015
Распространенность (человек)	78 296	80 958	83 710	86 556	89 499
Заболеваемость (человек)	7 280	7 444	7 612	7 780	7 958

**Таблица 3. Ежегодные вероятности нахождения пациентов в одном из клинических состояний с учетом проведения одногодичной адъювантной терапии трастузумабом**

Стратегия	Ремиссия	Рецидив	Метастаз	Смерть
Традиционная химиотерапия	0,84	0,03	0,094	0,036
Традиционная химиотерапия + трастузумаб	0,906	0,02	0,05	0,024

**Таблица 4. Распределение пациентов по клиническим состояниям с учетом проведения одногодичной терапии трастузумабом**

Стратегия	Ремиссия	Рецидив	Метастаз	Смерть
Традиционная химиотерапия (человек)	840	30	94	36
Традиционная химиотерапия + трастузумаб (человек)	906	20	50	24



ваемости ранним РМЖ с HER2+ статусом. Так, при условии постоянных значений вероятностей в данный период рассматриваемый показатель заболеваемости в 2015 г. может составить свыше 7,9 тыс. человек (табл. 2).

Вероятности распределения больных по клиническим состояниям с учетом проведения противоопухолевой терапии трастузумабом или без него представлены в табл. 3.

На третьем этапе было проведено моделирование распределения пациентов с HER2+ ранним РМЖ с учетом клинических состояний с точки зрения проведения традиционной химиотерапии, а также применения адъювантной терапии трастузумабом. В табл. 4 продемонстрировано распределение пациентов по клиническим состояниям по окончании одногодичной традиционной химиотерапии в 1-й группе и адъювантной терапии трастузумабом во 2-й группе. В результате сравнения двух равных по числу пациентов групп (по 1 тыс. человек в каждой) выявлено, что показатели перехода в состояние «ремиссия» выше в группе трастузумаба, чем в группе традиционной химиотерапии (906 и 840 пациенток соответственно). Вместе с тем в группе трастузумаба ниже показатели перехода в состояние «рецидив» (20 против 30 в группе традиционной терапии), то же наблюдается при переходе в состояние «метастазирование» и «смерть» (50 и 94, 24 и 36 соответственно) (табл. 4).

Следующим этапом стало прогнозирование показателей выживаемости пациентов в сравниваемых группах. В ходе моделирования исходили из того, что 90% пациенток спустя 4 года после окончания терапии трастузумабом живы (HERA). Вероятность перехода в состояние «смерть» для группы сравнения была равна 0,036 (табл. 3). Результаты расчетов для группы традиционной химиотерапии показывают, что при заданных условиях модели показатель выживаемости через 5 лет после установления диагноза составит 820 человек, в то время как в группе лечения трастузумабом значение данного показателя составит 900 человек соответственно (см. рисунок). Таким образом, применение тра-

стузумаба увеличивает выживаемость и, соответственно, практически в 2 раза снижает смертность пациентов с HER2+ РМЖ с учетом 5-летнего временного горизонта.

**Выводы**

1. В результате проведенного клинико-статистического анализа выявлена тенденция к росту распространенности РМЖ на территории РФ. Прирост по показателю распространенности заболевания составляет в среднем 3,4% в год. Показатель заболеваемости увеличивается на 2,25% в год и, по-видимому, сохранит данную тенденцию на ближайшую перспективу. В то же время наблюдается незначительное снижение показателя смертности по причине РМЖ.
2. С учетом темпов роста заболеваемости и распространенности РМЖ, а также снижения смертности, абсолютный показатель распространенности заболевания в 2015 г. составит 596 661 пациент, а к 2020 г. может достигнуть 702 533 пациента.
3. Установлено, что распространенность HER2+ РМЖ составляет 15% пациентов в исследуемой популяции и к 2015 г. достигнет значения 89 499 человек, в то время как заболеваемость данной формой РМЖ составит 7 958 человек.
4. При моделировании показателей выживаемости с учетом 5-летнего временного горизонта в группе применения трастузумаба при раннем HER2+ РМЖ ежегодные показатели смертности не менее чем в 2 раза ниже по сравнению с группой традиционной химиотерапии. Также в группе адъювантной терапии трастузумабом значительно ниже показатели частоты рецидивирования заболевания и метастазирования опухоли.

*Литература*

1. Жукова Л.Г. Современные возможности и перспективы таргетной терапии при раке молочной железы. *Практич. онкология*. 2010; 11 (3): 182–91.
2. Переводчиков Н.И. Современная тактика адъювантной лекарственной терапии больных операбельным (ранним) раком молочной железы. *Соврем. онкология*. 2007; 2: 12–8.
3. Семиглазов В.Ф. и др. Индивидуализация адъювантной терапии рака молочной железы. *Фарматека: мед. журн.* 2011; 7: 8–13.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. *Практич. онкология*. 2010; 11 (2): 60–5.
5. Семиглазов В.Ф. и др. Неoadъювантная терапия рака молочной железы с повышенной экспрессией HER2. *Фарматека: мед. журн.* 2010; 14: 12–7.
6. Чиссов В.Г., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2011.
7. Black D, Younger J, Martei Y et al. Recurrence risk in Tla-b, node-negative, HER2 positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (1). *Abstr*. 2037.

8. Chia S, Norris B, Speers C et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5697–6704.
9. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.
10. Gianni L, Dafni U, Gelber R et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2 positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011.
11. Joensuu H, Isola J, Lundin M et al. Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pTINOMO breast cancer: A nationwide population-based study. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 923–30.
12. McArthur HL, Morris PG, Patil S et al. Benefits of trastuzumab-based therapy for women with small, node-negative, HER2 positive breast cancer study rationale. *Proc Breast Symp* 2009. Abstr. 228.
13. Perou CM. Therapeutic implication of the breast tumor intrinsic subtypes. *The Breast* 2007; 16 (Suppl. 1). Abstr. S7, S2.
14. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–72.
15. Recht A, Come SE, Henderson IC et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334 (21): 1356–61.
16. Romond EH, Perez KL, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–84.
17. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncolog* 2003; 8 (4): 307–25.
18. Slamon D, Eiermann W, Robert N. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC>T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC>TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2/neu positive early breast cancer patients. Abstr. A-52. 29th Ann San Antonio Breast Cancer Sympos 2006.
19. Tovey SM, Brown S, Doughty JC et al. Poor survival outcomes in HER2 positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumors. *Br J Cancer* 2009; 100: 680–3.
20. Untch M, Gelber RD, Jackisch C et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol* 2008; 19: 1090–6.
21. Van'T Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530–6.
22. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2 positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007; 7: 153.
23. Winer EP, Piccart-Gebhart MJ et al. Her2 positive Breast Cancer in Current standards Practice and Future Direct Manag of HER-positive Breast Cancer. ASCO 2006.

## Аллельные варианты в генах BRCA1, BRCA2, TP53, ассоциированные с развитием рака молочной железы\*

К.В.Сытенкова<sup>1</sup>, Ж.М.Гузиева<sup>1</sup>, М.П.Казаков<sup>1</sup>, Л.Н.Любченко<sup>2</sup>, И.В.Поддубная<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ, Москва

<sup>2</sup>РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

### Резюме

Наследственный рак молочной железы (НРМЖ) – заболевание с выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью. В современном аспекте проблемы наследственного рака молочной железы наиболее значимым и перспективным считается идентификация и изучение молекулярно-генетических маркеров наследственной предрасположенности к раку молочной железы. К ним относятся мутации и полиморфные варианты в генах BRCA1, BRCA2 и TP53. На сегодняшний день идентифицировано более 1536 различных полиморфизмов в гене BRCA1 и около 1885 в гене BRCA2, однако их клиническая значимость изучена недостаточно. Работа посвящена анализу влияния аллельных вариантов в генах BRCA1, BRCA2, TP53 на риск развития и клинические особенности рака молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, наследственный рак молочной железы, спорадический рак молочной железы, однонуклеотидные полиморфизмы, BRCA1, BRCA2, TP53, рак яичника.

### Allelic variants in BRCA1, BRCA2, TP53 genes, associated with breast cancer

KV.Sytenkova<sup>1</sup>, ZM.Guzieva<sup>1</sup>, MP.Kazakov<sup>1</sup>, LN.Lyubchenko<sup>2</sup>, IV.Poddubnaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chair of Oncology, Russian Medical Academy for Postgraduate Training, RF Health Agency, Moscow

<sup>2</sup>N.N.Blokbin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

### Summary

Hereditary breast cancer (HBC) is a disease with a significant genotypic and phenotypic heterogeneity. Nowadays, it is very important and prospective to study the role of molecular genetic oncomarkers, associated with inherited predisposition to breast cancer. We can name these genetic markers. They are mutations and single nucleotide polymorphisms, identified in BRCA1, BRCA2, TP53 genes. More than 1536 different polymorphisms in BRCA1 gene and for about 1885 in BRCA2 gene have already been identified recently, but their clinical significance isn't characterized well enough. The aim of this study is to estimate the influence of allelic variants in BRCA1, BRCA2, TP53 genes on the risk of the development and clinical features of breast cancer.

**Key words:** breast cancer, hereditary breast cancer, sporadic breast cancer, single nucleotide polymorphism, BRCA1, BRCA2, TP53, ovarian cancer.

### Сведения об авторах

Сытенкова Кристина Вячеславовна – аспирант каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ

Гузиева Жанета Маликовна – аспирант каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ

Казаков Максим Петрович – аспирант каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ

Любченко Людмила Николаевна – д-р мед. наук, зав. лабораторией клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Поддубная Ирина Владимировна – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ

\*Работа частично поддержана грантом Министерства образования и науки Российской Федерации №16.512.11.2094.



**Р**ак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний на сегодняшний день. Среди женского населения в структуре онкологической заболеваемости ему принадлежит первое место в большинстве экономически развитых стран. В мире ежегодно выявляется около 1,2 млн случаев. В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения РМЖ также занимает лидирующее положение и составляет 20%, а смертность от данной патологии среди женщин равна 17,3% [1].

В структуре РМЖ выделяют спорадический, семейный и наследственный (НРМЖ), встречающиеся с разной частотой. Наиболее часто (около 68%) встречается спорадический РМЖ, характеризующийся отсутствием злокачественных новообразований в семье. На втором месте (около 23%) располагается семейный рак – накопление случаев РМЖ в семье. Наследственный, или генетически детерминированный РМЖ является следствием герминальных мутаций в генах предрасположенности, передающихся из поколения в поколение (5–15%) [2].

Благодаря проведению многочисленных исследований появилась возможность изучения генетических маркеров предрасположенности к развитию РМЖ в определенных семьях. Для постановки диагноза НРМЖ используют следующие критерии [3]:

- ранний возраст возникновения заболевания;
- наличие двух и более родственников, страдающих РМЖ и/или раком яичника (РЯ);
- двустороннее поражение;
- специфические опухолевые ассоциации – генетически детерминированные формы, сочетающие РМЖ со злокачественными новообразованиями других органов;
- РМЖ у мужчины;
- первично-множественные новообразования у пациента и/или его родственников.

В изучении этиологии и патогенеза НРМЖ огромную роль сыграло открытие генов с наличием герминальных мутаций, ассоциированных с высоким риском развития этой формы заболевания. Выделяют мутации в высокопенетрантных генах (BRCA1, BRCA2, TP53) и в генах средней и низкой пенетрантности: CHEK2, PTEN, NBS1, ATM, CDH1, BRIP1, STK11, MLH1, MSH2 [4, 5]. Многие ученые отмечают, что мутации в генах низкой пенетрантности (ATM, PTEN) увеличивают индивидуальный риск развития НРМЖ в 2 раза, в генах средней пенетрантности (CHEK2) от 2 до 5 раз, а мутации в генах высокой пенетрантности (BRCA1/2, TP53) повышают риск развития НРМЖ в 10 раз [6].

Определение и интерпретация роли структурных перестроек генов, ассоциированных с наследственной предрасположенностью к РМЖ и РЯ, является приоритетной задачей в современной проблеме НРМЖ.

### Гены BRCA1, BRCA2 и TP53 как генетические модификаторы риска

Гены BRCA1 и BRCA2 относятся к супрессорным генам с аутосомно-доминантным типом наследования, мутации в этих генах объясняют 36–90% случаев НРМЖ и РЯ [7]. Мутации в гене BRCA1 (17q21) в 45% случаев являются причиной возникновения только РМЖ, более чем в 90% случаев ответственны за развитие РМЖ, сочетанного с РЯ. Риск развития рака во второй молочной железе у женщин с наличием мутации в данном гене на протяжении жизни составляет 40–60%, а РЯ – 15–45%. Повреждение гена BRCA1 также увеличивает риск развития рака шейки и тела матки, рака поджелудочной железы и толстой кишки [8]. Мутации в гене BRCA2 (13q12.3) ответственны за 35% случаев НРМЖ и ассоциированы с РМЖ у мужчин с частотой развития 6–7%, РЯ – 28%, а также раком желудка, желчного пузыря, меланомой, раком предстательной и поджелудочной железы [9]. Риск развития РМЖ в течение жизни у женщин с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 высок и составляет 67–87% [10].

На основании генотипических характеристик определен фенотип BRCA-ассоциированного НРМЖ, который имеет следующие отличительные черты [11]:

- более молодой возраст манифестации заболевания (BRCA1/2);
- преобладание медулярного и инфильтративно-протокового рака (BRCA1);
- дольковый и тубуло-дольковый вариант опухоли (BRCA2);
- высокая степень злокачественности опухоли (BRCA1/2);
- отрицательный рецепторный статус (BRCA1);
- формирование выраженного лимфоцитарного инфильтрата вокруг опухоли (BRCA1/2).

Доказано также, что сочетание экспрессии гена BRCA1 в опухоли и герминальных BRCA-мутаций увеличивает риск развития НРМЖ у женщин в 33–50% случаев в возрасте до 50 лет, в 56–87% – до 70 лет [10]. BRCA1-ассоциированные опухоли молочной железы имеют определенные характеристики: высокий ядерный индекс Блэка, высокую степень злокачественности, низкую степень дифференцировки, низкую экспрессию циклина D1, p27, сверхэкспрессию p53, тройной негативный рецепторный статус, преобладание преимущественно инфильтративно-протокового рака (93%) [7]. С другой стороны, экспрессия гена BRCA2 увеличивает риск развития высокодифференцированных форм РМЖ с низким митотическим индексом до 85% и положительным рецепторным статусом (в некоторых случаях имеет место необычно высокий уровень стероидных рецепторов в опухоли), с преобладанием тубуло-долькового инвазивного рака в 52% случаев [12]. Важно также и то, что носители BRCA-мутаций имеют повышенный риск прогрессирования заболевания в виде развития вторых первичных ипсилатеральных (39%) и контралатеральных (64%) опухолей молочной железы [10].

В настоящее время в прогрессии опухолевого роста при НРМЖ важная роль отводится гену-супрессору TP53 (17p13.1). В литературе нет единой точки зрения на частоту встречаемости опухолей при мутациях в гене TP53. Ранее предполагали, что мутации в этом гене ассоциированы лишь с 1% всех наследственных форм РМЖ, однако по последним мировым данным на их долю приходится большее число случаев НРМЖ, причем с тенденцией возникновения болезни в возрасте до 30 лет [13]. В том случае, если в гене TP53 определяется герминальная мутация, риск развития РМЖ увеличивается на 30–40% [14]. Мутантный ген TP53 в 50% случаев экспрессируется при метастатическом РМЖ, в 25% при инвазивном РМЖ и в 13–20% случаев при протоковом раке *in situ* и характеризуется плохим прогнозом [14]. Установлено, что у пациентов с мутациями в гене TP53 РМЖ преимущественно представлен дольковым и медулярным вариантом; характеризуется высокой степенью злокачественности; обладает низкой экспрессией стероидных рецепторов (P<sup>+</sup> и P<sup>+</sup>); ассоциируется с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах; имеет место амплификация *neu/erbB-2* (эпидермального фактора роста 2); клинически чаще опухолевый узел имеет большой размер и отмечается резистентность к химиотерапии, что обуславливает неблагоприятный прогноз [15].

В отличие от НРМЖ спорадический РМЖ не передается по наследству, возникает чаще у женщин после 60 лет, характеризуется положительным рецепторным статусом (P<sup>+</sup>, P<sup>+</sup>), преобладанием инфильтративно-долькового и смешанного вариантов с низким (5–12%) риском возникновения контралатерального рака [11, 16].

### Мутации и полиморфные варианты в генах BRCA1, BRCA2, TP53

В современном аспекте проблемы НРМЖ наиболее значимым и перспективным считается идентификация и изучение молекулярно-генетических маркеров наследственной предрасположенности к РМЖ. К ним относятся мутации и однонуклеотидные полиморфные варианты (SNP) в генах BRCA1, BRCA2 и TP53.

В гене BRCA1 идентифицировано более 1536 различных мутаций, или полиморфизмов и около 1885 в гене BRCA2, также зарегистрировано более 600 различных миссенс-вариантов обоих генов [10]. Встречаемость этих мутаций зависит от географического региона проживания и этнической группы. Так, основную долю мутаций в гене BRCA1



во всем мире составляют: 185delAG, 5382insC, C61G, а в гене BRCA2: 6174delT, K3326X, 3036del4 и 6503delTT [17]. Наблюдаются значительные различия в распределении мутаций в разных популяциях. Специфические этнические мутации описаны преимущественно в семьях евреев-ашкенази [8]:

- 185delAG (2-й экзон гена BRCA1) – обнаруживается у 16% женщин – евреев-ашкенази, страдающих РМЖ, и у 39% женщин, страдающих РМЖ в сочетании с РЯ, проявляющихся чаще в возрасте до 50 лет;
- 6174delT (в гене BRCA2) – у 8% евреев-ашкенази, страдающих РМЖ и/или РЯ.

Другие специфические популяционные мутации обнаружены в Исландии (BRCA2-995del5), Нидерландах (BRCA1-2804delAA), Швеции (BRCA1-3171ins5) [18, 19], Италии (BRCA1-5083del19 и BRCA2-8765delAG) [20].

В России в спектре мутаций преобладают следующие пять: 5382insC, 185delAG, C61G, 2080delA, 4154delA [16]. Наиболее распространена мутация в 20-м экзоне гена BRCA1-5382insC, которая составляет 80% мутаций в гене BRCA1 и 60% от общего объема мутаций в генах BRCA1/2 [11]. Многие авторы считают, что герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 обуславливают предрасположенность к РМЖ и РЯ в 27–70% случаев при 2 основных синдромах: синдроме семейного РМЖ и синдроме семейного РМЖ/РЯ [21]. Тем не менее установлено, что герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 не объясняют весь спектр наследственных форм РМЖ и опухолей органов женской репродуктивной системы. Так, у 20–55% больных с другими семейными синдромами мутации в этих генах не выявляются.

Проводятся многочисленные исследования по изучению влияния частых низкопенетрантных однонуклеотидных полиморфизмов и миссенс-мутаций различных генов на риск развития РМЖ. Наиболее значимыми представляются аллельные варианты в генах, регулирующих клеточный цикл, вовлеченных в метаболизм стероидных гормонов и выполняющих сигнализацию о повреждении ДНК функцию [22]. За последние 10 лет отмечено, что большое значение в развитии НРМЖ имеют SNP генов-супрессоров BRCA1, BRCA2, TP53.

Миссенс-варианты в гене BRCA2 являются наиболее частыми изменениями и составляют 54% всех мутаций. Ассоциация с предрасположенностью к РМЖ доказана только для небольшого числа вариантов, в частности, в экспериментальных работах по изучению миссенс-мутаций в гене BRCA2 большое значение уделяется варианту Ex10+321A>C (rs144848) – N372H (Arg372His) в 10-м экзоне. N372H в гене BRCA2 характеризуется заменой кодируемой аминокислоты, частота его встречаемости по редкому аллелю 372H превышает 10%. Замена аминокислоты N372H касается региона белка BRCA2 (290–453 аминокислотных остатка), взаимодействующего с транскрипционным коактиваторным белком P/CAF (p300/CBP-Associated Factor), обладающим гистонацетилазотрансферазной активностью для активации транскрипции других генов [23]. По данным исследования, проведенного РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН совместно с МГНЦ РАМН, для изучения миссенс-варианта N372H было генотипировано 3 группы пациентов:

- 1) семейно-отягощенные BRCA1/2-негативные больные РМЖ;
- 2) больные со спорадическим РМЖ;
- 3) контрольная группа здоровых женщин.

Выяснилось, что в группе семейного РМЖ частота гомозиготного варианта N372H в 2 раза превышает таковую в контрольной группе, она также выше в группе со спорадическим раком. Аллельная частота минорного гомозиготного варианта 372H выше в группах больных РМЖ [21]. Многие исследования показывают, что гомозиготный NN-аллельный вариант (372H/H) ассоциируется с высоким риском развития РМЖ (в 1,3–1,5 раза выше по сравнению со среднепопуляционным). Наличие данного миссенс-варианта в гомозиготном состоянии также повышает риск развития РЯ, имеются данные, что он может объяснить около 2% случаев возникновения этой патологии [24, 25]. Мужчины чаще являются носителями гомози-

**Полиморфные гаплотипы гена BRCA1 [16]**

Варианты	Экзон/интрон	Гаплотип			
		A	B	C	D
IVS1-103T/C	1	T	C	C	C
IVS1-115T/C	1	T	C	C	C
IVS8-58delT	8	T	delT	delT	delT
D693N (2196G/A)	11	G	G	G	A
S694S (2201C/T)	11	C	T	T	T
L771L (2430T/C)	11	T	C	C	C
P871L (2731C/T)	11	C	T	T	T
E1038G (3232A/G)	11	A	G	G	G
K1183R (3668A/G)	11	A	G	G	G
S1436S (4427C/T)	13	C	T	T	T
IVS14-63C/G	14	C	G	G	G
S1613G (4956A/G)	16	A	G	G	G
IVS20+60ins12	20	–	–	ins12	–

готного варианта (372H/H) и обладают повышенным риском развития РМЖ, особенно в возрасте моложе 60 лет [26].

Высказывается предположение, что аминокислотная замена во 2-м экзоне гена BRCA2-203 G/A в 5'-нетранслируемой области (Ex2+14G/A, rs1799943) также ассоциируется с повышенным риском развития РМЖ, и особенно РЯ у носителей мутаций в гене BRCA1 [16]. К сожалению, в очень небольшом количестве работ упомянута данная миссенс-мутация, в связи с чем требуется более глубокое изучение ее влияния на риск развития НРМЖ.

В материалах международных исследований все чаще указывается на связь полиморфизма Q356R (Gln356Arg или rs1799950 – миссенс-вариант в 11-м экзоне гена BRCA1 в позиции 1186) с риском возникновения РМЖ и РЯ [27]. В то же время другие авторы не подтверждают подобной ассоциации, говоря о слабой связи SNP с НРМЖ и спорадическим РМЖ, или даже высказывают предположение о протективных характеристиках Q356R в отношении возникновения этой патологии, объясняя это тем, что в выборке среди пациентов, страдающих РМЖ, гомозиготы по Arg356 практически не встречаются в отличие от контрольной группы, т.е. гаплотипы, несущие данный аллель, выступают своего рода «протекторами» развития РМЖ [28].

При РМЖ наиболее часто встречаются изменения первичной структуры в гене BRCA1. Его последовательность очень вариабельна. Считается, что миссенс-варианты внутри RING-finger и BRCT-доменов (высококонсервативные участки гена BRCA1) с большей вероятностью ассоциированы с предрасположенностью к РМЖ в отличие от других участков гена, несущих мутации.

Однонуклеотидные полиморфизмы, расположенные как в интронах, так и экзонах гена BRCA1, находятся почти в полном неравновесии по сцеплению в отношении друг друга, наследуются как цепи и образуют несколько гаплотипов: А, В, С и D (см. таблицу). Гаплотип А является наиболее частым вариантом [14, 16].

Установлено, что в российской популяции в гене BRCA1 присутствует гаплотип из следующих однонуклеотидных полиморфных вариантов [21]:

- 1-й интрон: IVS1-103T/C, IVS1-115T/C;
- 8-й интрон: IVS8-58delT;
- 11-й экзон: S694S, L771L, P871L, E1038G, K1183R;
- 13-й экзон: S1436S.

При исследовании пробандов семей со случаями РМЖ определена связь между гомозиготным вариантом N372H в гене BRCA2 и гаплотипом В в гене BRCA1. Более детальное изучение этого факта подтвердило, что носительство гетерозиготного генотипа АВ-N372H связано с высоким риском развития РМЖ [21]. Но, несмотря на полученные результаты, клиническая значимость этих гаплотипов до сих пор не определена.

В ходе российских и зарубежных исследований были получены следующие данные: гомозиготный вариант N372H гена BRCA2 на 30% увеличивает риск развития РМЖ у женщин до 45 лет, что, возможно, связано с высоким уровнем стероидных гормонов в молодом возрасте.

Подобная тенденция характерна для Великобритании, Финляндии, Германии и Австралии [16, 25] в отличие, например, от Японии и США [29, 30]. Также вариант Н372Н является причиной развития РЯ у женщин, проживающих на территории Австралии и Великобритании [49], но у женщин в США подобной связи не отмечено [32]. Интересные сведения получены при обследовании мужчин с наличием гетерозиготного варианта (N372H) в гене BRCA2: оказывается, данная категория мужчин часто страдает бесплодием, азооспермией или тяжелой формой олигозооспермии [33].

При картировании гена TP53 получены данные о наличии полиморфизмов, также ассоциированных с риском развития РМЖ. В гене TP53 выявлено 86 полиморфизмов, из них 17 в экзонах и 69 в интронах [15]. Наиболее значимым и связанным с риском РМЖ считается SNP-Ex4+119 G>C (Arg72Pro, rs1042522) с заменой аргинина на пролин в 72-м кодоне 4-го экзона. Данная замена приводит к трансляции 2 разных вариантов белка p53: с аргинином (p53Arg) или пролином (p53Pro) в 72-м кодоне области, богатой пролиновыми остатками, которая вовлечена в апоптотическую деятельность p53. В ряде клинических исследований было доказано, что эти белки – p53Arg (кодируемый аллелем G) и p53Pro (кодируемый аллелем C) – обладают различными функциональными и биохимическими свойствами: например, форма 72Arg p53 значительно эффективнее, чем форма 72Pro, запускает программированную клеточную смерть, обладает высокой геномной нестабильностью. Кроме того, в опухолевой ткани при РМЖ выявлена потеря аллеля C гена TP53, кодирующего более функциональный в плане трансактивации и репарации ДНК белок p53Pro [34]. Установлено, что полиморфизм Arg72Pro гена TP53 в значительной степени способствует развитию локорегионарного метастазирования: при генотипе Arg/Arg (G/G) РМЖ чаще характеризуется мультицентрическим характером роста, повышенным риском отдаленного метастазирования и плохими показателями общей и безрецидивной выживаемости. В отличие от этого при генотипе Pro/Pro (C/C) РМЖ характеризуется низкой частотой лимфогенного метастазирования, уницентрическим ростом опухоли и низкой степенью злокачественности, что означает более благоприятное клиническое течение заболевания [34]. Абсолютно противоположные данные получены в еще одном исследовании: РМЖ у пациенток с генотипом Arg/Arg имеет более благоприятное течение, нежели у больных с генотипом Pro/Pro [35].

Однако результаты других исследований не подтверждают подобной ассоциации между полиморфизмом Arg72Pro и возникновением НРМЖ [36]. В ряде работ отмечалось, что выявление полиморфизма Arg72Pro (Pro/Pro-генотип) в гене TP53 ассоциируется с риском возникновения НРМЖ или РЯ до 35 лет у женщин – носительниц мутации в гене BRCA2 (в Испании) [37] и женщин – носительниц мутации в гене BRCA1 (в Канаде) [38]. Причем женщины – носительницы мутации в гене BRCA2 и гомозиготного полиморфизма Pro72Pro, проживающие на территории Канады, характеризуются значительно более старшим возрастом манифестации РМЖ [38]. В российской выборке были получены следующие данные: генотипы R72P и P72P гена TP53 ассоциированы с РМЖ при наличии мутации С61G в гене BRCA1, причем при наличии других BRCA1-мутаций такой связи не отмечалось [16].

Сегодня все больше внимания уделяется изучению роли полиморфизма dup16bp (IVS3+41ins16bp, INDEL rs17878362) в некодирующей области гена TP53, выявленного в 1993 г. V.Lazar и соавт. Данный SNP характеризуется дупликацией (повторением, или инсерцией) 16 пар нуклеотидов в 3-м интроне (5'-gacctggaggctggg-3', нуклеотиды с 11 951 по 11 966) [39]. К сожалению, результаты немногочисленных исследований показывают достаточно противоречивые выводы в отношении риска развития НРМЖ, ассоциированного с IVS3+41ins16bp. Так, в исследовании S.Wang-Gohriке и соавт. показана четкая связь полиморфизма dup16bp гена TP53 с повышенным риском развития НРМЖ у женщин к 50 годам

[36]. Данные другого исследования свидетельствуют, что полиморфизм dup16bp является фактором риска развития как наследственного, так и случаев развития спорадического РМЖ. Кроме того, полиморфизм IVS3+41ins16bp, как и полиморфизм Arg72Pro, ассоциирован с высоким риском возникновения лимфатического метастазирования при РМЖ [35]. Однако G. De Vecchi и соавт. в своем исследовании не обнаружили связи ни полиморфизма ins3 dup16, ни Arg72Pro с вероятностью возникновения НРМЖ как у носителей мутаций в генах BRCA1/2, так и у женщин без аллельных вариантов этих генов-супрессоров [34].

Особо отметим полученные результаты обследования 525 женщин (от 35 лет и старше) с инфильтративным РМЖ, проведенного В.М.Перельмутером и соавт. У пациенток в менопаузе отмечалось модифицирующее влияние носительства мажорных аллелей гена TP53 [функционально значимого полиморфизма R72P и его сочетание с функционально полноценными генотипами интрона 3 dup16bp и интрона 6 G13494A (IVS6+62G/A, rs1625895 – полиморфизм в 6-м интроне гена TP53)], что значительно повышает риск развития РМЖ [40].

Все чаще высказывается предположение о существовании различных механизмов вовлечения гена TP53 в патогенез НРМЖ у женщин репродуктивного и менопаузального возрастов. Накопление стареющих клеток ведет к изменению функциональных способностей ткани. Если в молодом возрасте высокая активность белка p53 защищает от злокачественной трансформации, то в пожилом возрасте наличие данного фактора ускоряет приобретение фенотипа старения и ведет к развитию РМЖ [41].

Не следует забывать, что дети больных НРМЖ и РЯ находятся в группе высокого риска возникновения этой патологии, так как вероятность наследования потомством мутаций и полиморфных вариантов, ассоциированных с риском развития НРМЖ, составляет 50% и происходит как по материнской, так и по отцовской линии. Примечательно, что наличие полиморфных вариантов в гене BRCA2 способно воздействовать на внутриутробную выживаемость плода в зависимости от пола [42]. В нескольких исследованиях авторы отмечали неравномерное соотношение пола новорожденных, чьи матери являлись носительницами различных аллельных вариантов в генах BRCA1/2, что, возможно, связано с пренатальной выживаемостью плода [43]. Дети женского пола с полиморфными вариантами гена BRCA1 в гетерозиготном состоянии рождаются со значительно меньшей массой тела [44]. В США обследовали женщин с отсутствием беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Оказалось, что гомозиготный вариант Pro/Pro72 полиморфизма Arg72Pro гена TP53 является причиной угрозы прерывания беременности у женщин после ЭКО [45].

Таким образом, для раннего выявления и профилактики развития НРМЖ огромное значение имеют скрининговые программы, изменение образа жизни, химиопрофилактика. Однако в последние годы в литературе появилось множество высказываний о клинической значимости однонуклеотидных полиморфизмов в генах BRCA1, BRCA2 и TP53, ассоциированных с достаточно высоким риском возникновения НРМЖ. Также остается нерешенным вопрос выбора режимов химиотерапии для пациенток данной категории, поэтому до сих пор для лечения больных с НРМЖ используют стандартные прогностические факторы при выборе адъювантной химиотерапии.

Выявление и установление клинической значимости полиморфных вариантов и структурных перестроек в генах, ответственных за наследственную предрасположенность к РМЖ, позволит создать новые возможности и перспективы медико-генетического консультирования. Полученные результаты ДНК-диагностики обеспечат подтверждение генетического диагноза, позволят оценить клинические особенности заболевания и, как следствие, оптимизировать тактику лечения, а также разработать профилактические мероприятия в отношении НРМЖ с учетом индивидуального генотипа, а в ближайшем будущем и решить проблему планирования семьи и деторождения в семьях с НРМЖ.



## Литература

1. Давыдов МИ, Аксель ЕМ. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина. 2010; 21 (2).
2. Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC). *Familial Cancer* 2003; 2: 18–32.
3. Гарькавецкая Р.Ф., Казубская Т.П., Любченко Л.Н. Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование. Вестн. РАМН. 2001; 9: 27–32.
4. Rabtan N, Scott RH. *Cancer genes associated with phenotypes in monoallelic and biallelic mutation carriers: new lessons from old players. Hum Mol Genet* 2007; 1: 60–6.
5. Walsb T, Casadei S, Coats KH et al. *Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 in families at high risk of breast cancer. JAMA* 2006; 295: 1379–88.
6. Weischer M, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A et al. *Increased risk of breast cancer associated with CHEK2 1100delC. J Clin Oncol* 2008; 26: 3092–4.
7. Lynch HT, Silva E, Snyder C, Lynch JF. *Hereditary breast cancer: Part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes. Breast J* 2008; 14: 3–13.
8. Kadouri L, Hubert A, Rotenberg Y et al. *Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. J Med Genet* 2007; 44: 467–71.
9. Sakorafas GH, Krespis E, Pavlakis G. *Risk estimation for breast cancer development; clinical perspective. Surg Oncol* 2002; 10: 183–92.
10. BIC date base online. <http://www.ncbgr.nih.gov/bic>
11. Любченко Л.Н., Портной С.М., Поспехова Н.И. и др. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы. Молекуляр. мед. 2007; 1: 8.
12. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. *Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues. Human Genetics* 2008; 124: 31–42.
13. Ruijs MW, Verboef S, Rookus MA et al. *TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. J Med Genet* 2010; 47: 421–8.
14. Карлухин АВ., Логинова АН., Хомич Е.Н., Поспехова Н.И. Наследственная предрасположенность к раку молочной железы. Мед. генетика. 2002; 1: 254–61.
15. Petitjean A, Achatz M, Borresen-Dale A. *TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. Oncogene* 2007; 26 (15): 2157–65.
16. Поспехова Н.И. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики. Автореф. 2010.
17. PDQR Cancer Information Summary. National Cancer Institute; Bethesda, MD. *Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQR) – Health Professional.* <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional>
18. Einbeigi Z, Bergman A, Kindblom LG et al. *A founder mutation of the BRCA1 gene in Western Sweden associated with a high incidence of breast and ovarian cancer. Eur J Cancer* 2001; 37: 1904–9.
19. Peelen T, van Viet M, Petrij-Bosch A et al. *A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families. Am J Hum Genet* 1997; 60: 1041–9.
20. Baudi F, Quaresima B, Grandinetti C. *Evidence of founder mutation of BRCA1 in a highly homogeneous population from southern Italy with breast/ovarian cancer. Hum Mutat* 2001; 18: 163–4.
21. Поспехова Н.И., Логинова АН., Любченко Л.Н. и др. Молекулярно-генетические аспекты наследственной предрасположенности к раку молочной железы и/или яичников. С чем связана различная локализация рака при мутациях в генах BRCA. Мед. генетика. 2005; 1: 23–7.
22. Pharoah PD, Tyrer J, Dunning AM, Easton DF et al. *Association between common variation in 120 candidate genes and breast cancer risk. PLoS Genet* 2007; 3: 42.
23. Fuks F, Milner J, Kouzarides T. *BRCA2 associates with acetyltransferase activity when bound to P/CAF. Oncogene* 1998; 17: 2531–4.
24. Hughe D, Ginolttac S, Coupret A. *Common BRCA2 variants and modification of breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers. Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006; 14 (1): 265–7.
25. Spurdle AB, Hopper JL, Chen X et al. *The BRCA2 372 HH-genotype is associated with risk of breast cancer in Australian women under age 60 years. Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002; 11: 413–6.
26. Palli D, Falchetti M, Masala G et al. *Association between the BRCA2 N372H variant and male breast cancer risk: a population-based case-control study in Tuscany, Central Italy. BMC Cancer* 2008; 7: 170.
27. Hadjisavvas A, Adamou A, O'Dowd Phanis C. *Q356R and S1512I are BRCA1 variants that may be associated with breast cancer in a Cypriot family. Oncol Rep* 2002; 9 (2): 383–6.
28. Dunning AM, Cbiano M, Smith NR. *Common BRCA1 variants and susceptibility to breast and ovarian cancer in the general population. Hum Mol Genet* 1997; 6 (2): 285–9.
29. Garcia-Closas M, Egan KM, Newcomb PA et al. *Polymorphisms in DNA double-strand break repair genes and risk of breast cancer: two population-based studies in USA and Poland, meta-analyses. Genet* 2006; 119: 376–88.
30. Ishitobi M, Miyoshi Y, Ando A, Hasegawa S et al. *Association of BRCA2 polymorphism at codon 784 (Met/Val) with breast cancer risk and prognosis. Clin Cancer Res* 2003; 9: 1376–80.
31. Auranen A, Spurdle AB, Chen X. *BRCA2 Arg372 His polymorphism and epithelial ovarian cancer risk. Int J Cancer* 2003; 103: 427–30.
32. Wenbam RM, Schildkraut JM, McLean K et al. *Polymorphisms in BRCA1 and BRCA2 and risk of epithelial ovarian cancer. Clin Cancer Res* 2003; 9: 4396–403.
33. Zboucin A, Zhang S, Yang Y et al. *The common variant N372H in BRCA2 gene may be associated with idiopathic male infertility with azoospermia or severe oligozoospermia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 61–4.
34. Denisov EV, Cherdynytseva NV, Lituyakov NV et al. *TP53 mutations and Arg72Pro polymorphism in breast cancers. Cancer Genet Cytogenet* 2009; 192: 93–5.
35. Costa S, Pinto D, Pereira D, Rodrigues H. *Importance of TP53 codon 72 and intron 3 duplication 16bp polymorphisms in prediction of susceptibility on breast cancer. BMC Cancer* 2008; 8: 32.
36. Wang-Goburke S, Becher H, Kreienberg R et al. *Intron 3 16 bp duplication polymorphism of p53 is associated with an increased risk for breast cancer by the age of 50 years. Pharmacogen* 2002; 12: 269–72.
37. Osorio A, Martínez-Delgado B, Pollán M et al. *A haplotype containing the p53 polymorphisms Ins16bp and Arg72Pro modifies cancer risk in BRCA2 mutation carriers. Hum Mutat* 2006; 27: 242–8.
38. Cavallone L, Arcand SL, Maugard C. *Haplotype analysis of TP53 polymorphism, Arg72Pro and Ins16, in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers of French Canadian descent. BMC Cancer* 2008; 10: 96.
39. Lazar V, Hazard F, Bertin F et al. *Simple sequence repeat polymorphism within the p53 gen. Oncogene* 1993; 8: 1703–5.
40. Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В. Генетические и клинико-патологические особенности рака молочной железы у больных с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе. Успехи геронтологии. 2000; 21 (4): 643–53.
41. Rodier F, Campisi J, Bbaumic D. *Two faces of p53: aging and tumor suppression. Nucleic Acid Res* 2007; 35: 7475–84.
42. Healey CS, Dunning AM, Teare MD et al. *A common variant in BRCA2 is associated with both breast cancer risk and prenatal viability. Nat Genet* 2000; 26: 362–4.
43. Kotar K, Brunet JS, Møller P et al. *Ratio of female to male offspring of women tested for BRCA1 and BRCA2 mutations. J Med Genet* 2004; 41: 103.
44. Huttley GA, Eastale S, Southey MC et al. *Adaptive evolution of the tumour suppressor BRCA1 in humans and chimpanzees. Australian Breast Cancer Family Study. Nat Genet* 2000; 25: 410–3.
45. Kay C, Jeyendran RS, Coulam CB. *P53 tumour suppressor gene polymorphism is associated with recurrent implantation failure. Reprod Biomed Online* 2006; 13: 492–6.

# Остеопонтин, CD55: прогностические факторы риска при раке молочной железы

Ж.М.Гузиева<sup>1</sup>, И.В.Поддубная<sup>1</sup>, Я.В.Вишневская<sup>2</sup>, Н.П.Макаренко<sup>1</sup>, К.В.Сытенкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ, Москва

<sup>2</sup>РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

## Резюме

В настоящее время увеличивается количество показателей, рассматривающихся в качестве потенциальных маркеров рака молочной железы, отражая достижения и находки в области изучения механизмов регуляции пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток. Это относится и к таким маркерам, как CD55 и остеопонтин. Повышенная экспрессия остеопонтина в опухолях молочной железы свидетельствует об инвазивном потенциале опухолевой ткани, а степень экспрессии остеопонтина увеличивается с повышением степени злокачественности опухоли. Многие исследователи высказывают предположение, что наличие даже небольшого количества клеток с экспрессией CD55 в ткани опухоли обуславливает неблагоприятный прогноз. Данная работа посвящена изучению значения CD55 и остеопонтина в качестве прогностических онкомаркеров рака молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, онкомаркеры, CD55, остеопонтин.

## Prognostic osteopontin, CD55: risk factors in breast cancer

Z.M.Guzieva<sup>1</sup>, I.V.Poddubnaya<sup>1</sup>, Y.V.Vishnevskaya<sup>2</sup>, N.P.Makarenko<sup>1</sup>, K.V.Sytenkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy for Postgraduate Training, Chair of Oncology, Moscow

<sup>2</sup>N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow

## Summary

The number of factors considered as oncomarkers in case of breast cancer have been increasing nowadays. These factors indicate achievements and findings in field of the studying the mechanism for the regulation of the proliferation and cell differentiation in tumour. The same thing we can say about CD55 and osteopontin (OPN). Increased expression of osteopontin in human breast cancer indicates the invasive potential of the tumour. And the elevated level of OPN expression suggests that the tumour cell has high level malignancy. Many researchers consider that even if there are only several cells with the expression of the CD55, the case is associated with poor prognosis of cancer patient. The purpose of this article is to study the significance of CD55 and osteopontin (OPN) as prognostic oncomarkers in breast cancer.

**Key words:** breast cancer, oncomarkers, CD55, osteopontin (OPN).

## Сведения об авторах

Гузиева Жанета Маликовна – аспирант каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ

Поддубная Ирина Владимировна – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ

Макаренко Нинэль Павловна – доц. каф. ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ

Вишневская Яна Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патологической анатомии опухолей человека с проректурой РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Сытенкова Кристина Вячеславовна – аспирант каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ

Сухие цифры статистических данных с каждым годом констатируют увеличение числа вновь диагностируемых случаев рака молочной железы (РМЖ). Поиск пускового механизма и факторов риска, приводящих к возникновению РМЖ, активно ведется многими лабораториями, а эпидемиологические данные с каждым годом прибавляют к нашим знаниям новые факторы, которые способствуют развитию РМЖ. Однако до сих пор нет единого мнения о причинах этого заболевания. В 1984 г. в мире диагностировано 859 300 заболевших, а к настоящему времени эта цифра приближается к 1,5 млн заболевших в год.

В мировой практике за последние годы в различных научных и лечебных учреждениях Европы и Северной Америки проводился ряд исследований по изучению биологических особенностей РМЖ. Спектр анализируемых показателей весьма широк и составляет большой перечень рецепторов и маркеров, однако акцент смещен в сторону традиционно определяемых белков (рецепторов эстрогенов и прогестерона, HER-2, p53, Ki67 и др.).

Определение иммунофенотипических маркеров в ткани опухоли может давать дополнительную информацию о ее биологическом поведении: скорости прогрессии, способности к инвазии и метастазированию, устойчивости к химиопрепаратам. Однако до настоящего времени среди них не определены наиболее значимые критерии прогноза заболевания и выбора обоснованной терапии: по-видимому, они различны для каждого морфологического варианта опухоли или других свойств опухоли.

Данные о степени экспрессии иммунофенотипических маркеров и их связи с течением и прогнозом заболевания весьма противоречивы. Ни один из найденных не позволяет надежно прогнозировать развитие опухоли, но их большое количество рождает расхождение во мнениях о выборе терапии, основанной на биологических характеристиках опухоли [15]. Эмпирический метод при выборе лечения постепенно сменяется научнообоснованным, молекулярно-направленным поиском действительно специфических противоопухолевых средств, что диктует необходимость поиска дополнительных, более точных молекулярно-биологических и иммунофенотипических критериев для определенных морфологических вариантов опухолей молочной железы.

РМЖ в силу своей распространенности, высокого процента смертности и ежегодного прироста заболеваемости является одной из наиболее изученных нозологий в клинической онкологии. К сожалению, остается еще много нерешенных вопросов, и один из самых главных связан с тем, почему внедрение высокоэффективных методов лечения не сопровождается существенным увеличением показателей выживаемости.

В настоящее время начали учитывать такие прогностические факторы, как масса опухоли, число пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов, наличие инвазии кровеносных и лимфатических сосудов, многофокусность, уровень эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, экспрессия онкогенов, антигенов пролифе-



рации и другие молекулярные и генетические маркеры. За последние несколько десятилетий XX в. в молекулярной биологии клетки сделано множество открытий. Стали известны многие механизмы контроля клеточного деления и смерти, поддержания генетической стабильности, пути передачи сигнала клеточному ядру. Реализация этих эффектов осуществляется через трансспецифичные крупномолекулярные белки-рецепторы.

Рецепторы стероидных гормонов были одними из первых показателей, относящихся к категории клеточных маркеров, которые вошли в клиническую практику. Клеточные или тканевые маркеры исследуются непосредственно в опухолевой ткани и характеризуют определенные биологические особенности опухоли, специфику ее «поведения». Определение любого молекулярного маркера может иметь следующие практические результаты:

- 1) Определение природы опухоли и ее агрессивности.
- 2) Предсказание наличия скрытого онкологического процесса и необходимости проведения дополнительного лечения.
- 3) Определение происхождения опухоли при невыявленном первичном очаге.
- 4) Идентификация мишени для проведения таргетной терапии.

Количество показателей, рассматривающихся в качестве потенциальных маркеров, увеличивается, отражая достижения и находки в области изучения механизмов регуляции пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток. Все изложенное в полной мере относится и к маркеру CD55, и к остеопонтину [20, 24].

Остеопонтин (OPN) был впервые выделен и идентифицирован в 1985 г. [7] и является секреторным сиалопротеином, состоящим из 314 аминокислотных остатков. OPN содержит обязательный мотив (последовательность нуклеотидов) – аргинин-глицин-аспартат (RGD), экспрессируется во многих клеточных линиях костной ткани, почек, плаценты, нервных клеток, в макрофагах, Т-лимфоцитах, эпидермисе [18]. Увеличение экспрессии происходит под воздействием различных агентов: 1,25-дигидроксивитамина D3, основного фактора роста фибробластов (bFGF), фактора некроза опухолей (TNF), интерлейкина-1 (IL-1), липополисахаридов,  $\gamma$ -интерферона ( $\gamma$ -IFN) [10]. OPN является многофункциональным протеином, участвующим не только в процессах реконструкции костной ткани, но и занимающим важное место в продукции цитокинов, регуляции клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток, в том числе макрофагов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, лимфоцитов и фибробластов, а также проявляет про- и противовоспалительные качества [1, 3, 5, 16]. Концентрация OPN существенно возрастает при множестве различных процессов: опухолевом росте, метастазировании, атеросклерозе, инфаркте миокарда, инсульте, а также при новообразовании интимы после сосудистых реконструкций, сердечной недостаточности, гипоксии, сахарном диабете, курении, кардиопатии, при наследственной мышечной дистрофии, в том числе дистрофии Дюшена, ожирении [2, 9, 14, 21, 22].

Суперэкспрессия OPN хорошо документирована при различных локализациях рака у человека – легких, простаты, толстого кишечника, яичника, желудка, поджелудочной железы, почки, эндометрия, пищевода, головы и шеи. Изучение экспрессии OPN в опухолях молочной железы активизировалось в последнее десятилетие, что свидетельствует об инвазивном потенциале опухолевой ткани [4, 15]. Более того, высказывается мнение о том, что степень экспрессии OPN увеличивается с повышением степени злокачественности опухоли [6, 8].

В 2010 г. X.Wang и соавт., исследовав опухоли молочной железы у 141 пациентки в возрасте от 29 до 82 лет, выявили, что степень экспрессии OPN коррелировала с частотой выявления кальцинатов на маммограммах ( $p=0,012$ ), частотой выявления опухолей с 3-негативным фенотипом ( $p=0,02$ ) и частотой локорегионарного метастазирования ( $p<0,0001$ ). Кроме того, авторы сравнили OPN-позитивные и OPN-негативные опухоли на наличие кальцификатов на маммограммах. Оказалось, что количество кальцинатов было больше при OPN-позитивных опухолях [23].

В 2008 г. N.Patani и соавт. в Princess Grace Hospital (London, UK), исследовав экспрессию OPN в 127 случаях РМЖ, выявили, что степень экспрессии коррелировала со степенью злокачественности опухоли; сравнив OPN-позитивные и OPN-негативные опухоли, авторы пришли к выводу, что во 2-й группе выше безрецидивная выживаемость и десятилетняя общая выживаемость [17].

В 2008 г. A.Ribeiro-Silva, J.Oliveira da Costa в University of San Paulo (Brazil), проведя иммуногистохимическое исследование 17 первичных карцином молочной железы, выявили положительную экспрессию OPN в 65% наблюдений, а также отрицательную корреляцию между экспрессией OPN и рецепторов эстрогенов ( $p=0,035$ ) и рецепторов прогестерона ( $p=0,0069$ ). В противоположность этому между уровнем экспрессии OPN и HER-2 была выявлена положительная корреляция ( $p=0,0286$ ). Тем не менее авторы указывают, что от экспрессии OPN не зависела вариабельность таких клинико-патологических переменных, как возраст, менструальный статус, степень злокачественности опухоли, ее размеры и наличие метастазов [19].

В последние годы в литературе появилось множество высказываний о том, что ингибирование OPN приведет к замедлению или прекращению опухолевого роста [13]. S.Karoor предлагает в качестве селективного ингибитора OPN использовать с лечебной целью антитело argatroban agelastatin A, которое он применял при лечении больных остеосаркомой и раком простаты, что привело к существенному улучшению результатов в сравнении с контрольной группой, которая получала традиционное лечение [13].

Таким образом, исследование OPN в ткани опухоли молочной железы перспективно, поскольку этот матриксный белок, контролируя клеточную миграцию и адгезию, способствует усилению инвазивного и метастатического потенциала опухоли.

Для исследования прогноза РМЖ интересен и белок CD55, который располагается на клеточной мембране, имеет молекулярную массу 64–73 кДа и состоит из 319 аминокислот. CD55 – фактор, ускоряющий инактивацию комплемента. В норме CD55 экспрессирован на клетках, находящихся в контакте с сывороткой, и является членом семейства белков, которые защищают ткани хозяина от повреждения комплементом. Отсутствие белка CD55 вызывает повышение чувствительности эритроцитов к литическому действию комплемента, как, например, при пароксизмальной ночной гемоглобинурии (болезни Маркьяфавы–Микели). Именно CD55 является мишенью для вируса иммунодефицита человека и энтеровируса серотипа-7 из семейства пикорнавирусов, вызывающих остеомиелит. Система комплемента относится к иммунной системе организма и включает свыше 30 белков, действующих последовательно, т.е. каскадом, в котором каждый фермент катализирует активность следующего. К функциям системы комплемента относятся: опсонизация, активация лейкоцитов, лизис клеток. Система комплемента – важный элемент защитного механизма организма. Z.Madjd и соавт. в 2004 г. высказали предположение, что наличие даже небольшого количества клеток с экспрессией CD55 в ткани опухоли обуславливает неблагоприятный прогноз [15].

J.Ikeda и соавт. в 2008 г. в Osaka University (Japan) провели эксперимент, привив 74 мышам клеточные линии РМЖ с высокой и низкой экспрессией CD55, и затем сравнили результаты. У 50 из 74 (67,4% мышей с высокой экспрессией CD55) развились опухоли гораздо большего объема, чем у мышей с низкой экспрессией этого белка [12]. Проведя многофакторный анализ, авторы выявили, что значимость экспрессии CD55 стоит на 2 месте после такого фактора, как стадия заболевания ( $p=0,013$ ). В исследовании Z.Madjd и соавт. в 2004 г. показано, что высокая экспрессия CD55 является неблагоприятным прогностическим фактором при РМЖ даже тогда, когда доля клеток со значительно высоким уровнем экспрессии была около 1% [15].

Тем не менее клинические исследования, посвященные прогностической роли экспрессии CD55 в опухолях молочной железы, в настоящий момент очень малочисленны, но интересны, что открывает большие перспективы для поиска.

## Литература

1. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V et al. *Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity*. *Science* 2000; 287 (5454): 860–4.
2. Belloci M, Ketelslegers JM, Colson A et al. *Smoking is associated with increased levels of osteopontin in type 2 diabetic patients: preliminary results*. *Diabetes Metab* 2006; 32 (5): 485–6.
3. Cho HJ, Cho HJ, Kim HS. *Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification*. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11 (3): 206–13.
4. Coppola DM, White LE. *Visual experience promotes the isotropic representation of orientation preference*. *Vis Neurosci* 2004; 21 (1): 39–51.
5. Denhardt DT, Burger EH, Kazanietz C et al. *Osteopontin-deficient bone cells are defective in their ability to produce NO in response to pulsatile fluid flow*. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288 (2): 448–53.
6. Faneyte IF, Kristel PM, Maliepaard M et al. *Expression of the breast cancer resistance protein in breast cancer*. *Clin Cancer Res* 2002; 8 (4): 1068–74.
7. Franzen A, Heinegard D. *Isolation and characterisation of two sialoproteins present only in bone calcified matrix*. *Biochemical J* 1985; 232: 715–24.
8. Furger KA, Menon RK, Tuck AB et al. *The functional and clinical roles of osteopontin in cancer and metastasis*. *Curr Mol Med* 2001; 1 (5): 621–32.
9. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Ramírez B et al. *Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity*. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (9): 3719–27.
10. Hijiya N, Setoguchi M, Higuchi Y et al. *Cloning and characterization of the human osteopontin gene and its promoter*. *Biochemical J* 1994; 303: 255–62.
11. Ibrahim T, Leong I, Sanchez-Sweetman O et al. *Expression of bone sialoprotein and osteopontin in breast cancer bone metastases*. *Clin & Exp Metastasis* 2000; 18 (3): 253–60.
12. Ikeda J, Morii E, Liu Y et al. *Prognostic significance of CD55 expression in breast cancer*. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (15): 4780–6.
13. Kapoor S. *Inhibition of osteopontin dependent carcinogenesis*. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134 (8): 927–8.
14. Klusonová P, Rebáková L, Borčbert G et al. *Chronic intermittent hypoxia induces 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in rat heart*. *Endocrinol* 2009; 150 (9): 4270–7.
15. Madjd Z, Durrant LG, Bradley R et al. *Loss of CD55 is associated with aggressive breast tumors*. *Clin Cancer Res* 2004; 15: 2797–803.
16. Mazzali M, Hughes J, Dantas M et al. *Effects of cyclosporine in osteopontin null mice*. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 78–85.
17. Patani N, Joubra F, Jiang W et al. *Osteopontin expression profiles predict pathological and clinical outcome in breast cancer*. *Anticancer Res* 2008; 28 (6): 4105–10.
18. Patarca R, Freeman G, Singh R et al. *Structural and functional studies of the early T-lymphocyte activation-1 (Eta-1) gene*. *J of Experim Med* 1989; 170: 145–61.
19. Ribeiro-Silva A, Oliveira da Costa JP et al. *Osteopontin expression according to molecular profile of invasive breast cancer: a clinicopathological and immunohistochemical study*. *Int J Biol Markers* 2008; 23 (3): 154–60.
20. Rushmere NK, Knowlden JM, Gee JM et al. *Analysis of the level of mRNA expression of the membrane regulators of complement, CD59, CD55 and CD46, in breast cancer*. *Intern J Cancer* 2004; 108 (6): 930–6.
21. Trueblood NA, Inscore PR, Brenner D et al. *Biphasic temporal pattern in exercise capacity after myocardial infarction in the rat: relationship to left ventricular remodeling*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288 (1): 244–9.
22. Vetrone SA, Montecino-Rodriguez E, Kudryashova E et al. *Osteopontin promotes fibrosis in dystrophic mouse muscle by modulating immune cell subsets and intramuscular TGF-beta*. *J Clin Invest* 2009; 119 (6): 1583–94.
23. Wang X, Chao L, Ma G et al. *Primary breast carcinoma: association of mammographic calcifications with osteopontin expression*. *Radiology* 2010; 254 (1): 69–78.
24. Xu JX, Morii E, Liu Y et al. *High tolerance to apoptotic stimuli induced by serum depletion and ceramide in side-population cells: high expression of CD55 as a novel character for side-population*. *Experim Cell Res* 2007; 313 (9): 1877–85.

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Е.В.Артамонова  
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

### Резюме

В статье рассматриваются вопросы оптимизации лечебной стратегии в отношении местнораспространенного рака прямой кишки. В результате проведенных ранее многочисленных исследований тримодальный подход, состоящий из предоперационной химиолучевой терапии с 5-фторурацилом, последующей операции и адьювантной химиотерапии (также с 5-фторурацилом), стал стандартом лечения этой формы заболевания. Представленные на ASCO 2011 данные крупных рандомизированных исследований по сравнению капецитабина и 5-фторурацила в периоперационной химиолучевой терапии рака прямой кишки убедительно доказали, что применение капецитабина ассоциируется с улучшением клинических исходов. Таким образом, капецитабин может эффективно и безопасно заменить 5-фторурацил в программах химиолучевой терапии. Дополнительное использование оксалиплатина требует дальнейшего изучения и в настоящее время рутинно не рекомендовано.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, химиолучевая терапия, капецитабин (Кселода), оксалиплатин.

### New possibilities of treatment of locally advanced rectal cancer

E.V. Artamonova  
N.N. Blohin Cancer Research Center

### Summary

There are treatment problems of locally advanced rectal cancer being raised in this article. The previous trials established preoperative chemoradiotherapy, surgery and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil as standard treatment for locally advanced rectal cancer. The data of large randomized trials of comparing capecitabine with 5-fluorouracil in perioperative chemoradiotherapy of rectal cancer, which was presented on ASCO 2011, proved that the usage of capecitabine is associated with improvement of clinical results. Thereby, capecitabine can effectively and safely substitute for 5-fluorouracil in chemoradiotherapy programs. The additional usage of oxaliplatin requires the further research and can't be currently recommended in the routine practice.

**Key words:** locally advanced rectal cancer, chemoradiotherapy, capecitabine, oxaliplatin.

### Сведения об авторе

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния изучения новых противоопухолевых лекарств РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Ежегодно в мире регистрируется более 1 200 000 случаев колоректального рака и более 600 000 обусловленных им летальных исходов. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями колоректальный рак у мужчин занимает 3-е место и 2-е у женщин [1]. Проблема особенно актуальна для индустриально развитых государств, устойчивый тренд к увеличению частоты колоректального рака в последние годы наблюдается в странах Азии (например, в Японии) и Восточной Европы [2].

Несмотря на то что химиотерапия опухолей ободочной и прямой кишки рассматривается, как правило, в одном разделе, общая стратегия терапевтических подходов в отношении этих опухолей различается [3]. В отличие от рака ободочной кишки лучевая терапия (ЛТ) в течение многих десятилетий является важной частью лечения рака прямой кишки (РПК), а изучение оптимального сочетания и последовательности хирургического, лучевого и лекарственного методов лечения опухолей данной локализации продолжается и по настоящее время.

На первом этапе было установлено, что адьювантная химиотерапия на основе 5-фторурацила (5-FU) в сочетании с ЛТ достоверно улучшает как безрецидивную (БРВ), так и общую выживаемость (ОВ) больных РПК. В отличие от рака ободочной кишки, при РПК добавление лейковорина к 5-FU не повышает эффективность лечения [4, 5].

Кроме того, было показано, что ЛТ в сочетании с длительной инфузией 5-FU эффективнее ЛТ в сочетании со струйным введением фторурацила [6, 7].

Позднее было продемонстрировано достоверное преимущество неадьювантной химиолучевой терапии в сравнении с адьювантной в отношении локорегионального контроля и токсичности. В базовом исследовании German CAO/ARO/AIO-94, включавшем 823 больных РПК Т3/Т4 и/или N+, сравнили предоперационную (1-я группа) и послеоперационную (2-я группа) комбинированную терапию (5-FU в 1 и 5-ю неделю с конкурентной радиотерапией в дозе 50,4 Гр). В 1-й группе чаще удавалось выполнить сфинктеросохраняющие операции (39% против 19%) при достоверно более низком уровне местных рецидивов (6% против 13%) и более благоприятном профиле острой и отсроченной токсичности [8]. Таким образом, были сформулированы цели неадьювантной терапии РПК, включающие уменьшение первичной опухоли, снижение стадии, увеличение резектабельности, выполнение сфинктеросохраняющих операций и повышение уровня локального контроля. По итогам исследования, несмотря на отсутствие различий в общей выживаемости, предоперационная химиолучевая терапия при II–III стадии заболевания была признана предпочтительной. Одним из важных показателей эффективности неадьювантной химиолучевой терапии РПК является частота полных патоморфологически подтвержденных регрессий опухоли (pCR), уровень которых колеблется, по данным разных авторов, в пределах 10–25% [9–15].

Отсутствие различий в общей выживаемости в исследовании German CAO/ARO/AIO-94, которое было подтверждено доложенными на ASCO 2011 обновленными отдаленными результатами с медианой наблюдения 11 лет [16], объясняется тем, что в неадьювантных режимах химиолучевой терапии применяются дозы цитостатиков, адекватные только для реализации эффекта радиосенсибилизации и недостаточные для достижения системного контроля и эрадикации метастазов. Именно поэтому наиболее оптимальной стратегией лечения РПК II–III стадии было признано проведение неадьювантной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией, затем операцией и адьювантной химиотерапией [17, 18].

Таким образом, лечение местнораспространенного РПК представляет собой комплексную проблему, требующую слаженной работы целой команды специалистов-онкологов различного профиля. В результате проведенных ранее многочисленных исследований тримодальный подход, состоящий из предоперационной химиолучевой терапии с 5-FU, последующей операции и адьювантной химиотерапии (также с 5-FU), стал стандартом лечения местнораспространенного РПК [19]. При полноценной реализации

такого подхода уровень локальных рецидивов не превышает 10%, общая 5-летняя выживаемость больных с местнораспространенной формой заболевания составляет 76% [8], а подавляющее большинство неудач связано с появлением отдаленных метастазов. Дальнейшим направлением клинических исследований стал поиск более эффективных режимов предоперационной и адьювантной химиотерапии на основе интеграции в схемы лечения новых препаратов.

Основой для этих программ послужили результаты клинических исследований капецитабина и оксалиплатина при раке толстой кишки. Так, в исследовании X-ACT были показаны преимущества адьювантной химиотерапии капецитабином в сравнении с комбинацией 5-FU/лейковорин у больных раком толстой кишки III стадии [20] и сделан вывод о том, что капецитабин является обоснованной альтернативой [21]. Данные по эффективной замене 5-FU капецитабином, полученные и в ряде других исследований, привели к интеграции капецитабина в программы химиолучевой терапии местнораспространенного РПК.

Кроме того, в исследовании MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) оценили эффективность оксалиплатина в адьювантной терапии рака ободочной кишки II–III стадии (n=2246), сравнив режимы FOLFOX-4 и 5-FU/LV (схема De Gramon). Было показано, что добавление оксалиплатина обеспечивает снижение риска рецидива на 23% ( $p=0,002$ ) и снижение риска смерти на 20% [22], а окончательные итоги исследования MOSAIC с медианой наблюдения 6 лет подтвердили, что включение элоксатина в режим адьювантной химиотерапии достоверно улучшает ОВ и БРВ [23]. Результаты этих и многих других исследований послужили основой для изучения новых препаратов в нео- и/или адьювантной терапии РПК.

Еще в 2006 г. было представлено пилотное исследование I фазы, в котором после 4 курсов неадьювантной химиотерапии по схеме XELOX больные РПК II–III стадии получали ЛТ на фоне капецитабина как радиосенсибилизатора, а затем, после выполнения оперативного вмешательства, капецитабин использовался еще в течение 12 нед в адьювантном режиме [24]. По результатам исследования изучение капецитабина рекомендовано продолжить. Роль добавления иринотекана к стандартной комбинации 5-FU с лейковорином в адьювантной химиолучевой терапии больных II–III стадией РПК оценили в рандомизированном исследовании III фазы [25]. К сожалению, применение иринотекана ассоциировалось с увеличением токсичности.

На прошедшем в июне 2011 г. конгрессе ASCO подробно рассмотрены вопросы дальнейшей оптимизации лечения больных РПК. В большом рандомизированном исследовании NSABP R-04 сравнили непосредственную эффективность 4 различных режимов химиотерапии, которые использовались конкурентно с предоперационной ЛТ [26]. Включено 1608 больных II или III клинической стадией РПК с потенциальной возможностью выполнения сфинктеросохраняющей операции, которым проводились предоперационная ЛТ (СОД 45 Гр за 25 фракций в течение 5 нед + буст 54–108 Гр фракционно за 3–6 дней) и следующее лекарственное лечение:

- длительная инфузия 5-FU (225 мг/м<sup>2</sup> 5 дней в нед);
- длительная инфузия 5-FU (225 мг/м<sup>2</sup> 5 дней в нед) + оксалиплатин (50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в нед в течение 5 нед);
- капецитабин (по 825 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день 5 дней в нед);
- капецитабин (по 825 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день 5 дней в нед) + оксалиплатин (50 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 5 нед).

Цели исследования – определение частоты полных патоморфологически подтвержденных регрессий, выполнение сфинктеросохраняющих операций и уменьшение стадии по результатам изучения операционного материала (данные по уровню локального контроля ожидаются в 2013 г.). Проведено сравнение групп с 5-FU против капецитабина и групп с оксалиплатином против режимов без оксалиплатина. Показано, что эффективность капецитабина была не ниже (а даже несколько выше), чем 5-FU: частота pCR составила 22,2 и 18,8% соответственно ( $p=0,12$ ), сфинктеросохраняющие операции выполнены 62,7 и



Исследование NSABP R-04 с применением 5-FU, оксалиплатина и капецитабина

Группа	5-FU +/- оксалиплатин	капецитабин +/- оксалиплатин	p
pCR	18,8% (135/719)	22,2% (157/707)	0,12
CCO*	61,2% (445/727)	62,7% (445/710)	0,59
Снижение стадии	20,7% (39/188)	23,0% (43/187)	0,62
Диарея 3/4-й степени	11,2% (70/625)	10,8% (68/628)	0,86

Группа	5-FU или капецитабин без оксалиплатина	5-FU или капецитабин с оксалиплатином	p
pCR	19,1% (111/580)	20,9% (121/578)	0,46
CCO*	63,6% (370/582)	60,4% (353/584)	0,28
Снижение стадии	23,0% (35/152)	19,2% (29/151)	0,48
Диарея 3/4-й степени	6,6% (41/622)	15,4% (97/631)	<0,0001

\*CCO – сфинктеросохраняющие операции.

61,2% больных ( $p=0,59$ ), стадия уменьшилась в 23,0 и 20,7% случаев ( $p=0,62$ ) при сравнимой токсичности: диарея 3–4-й степени регистрировалась в 10,8 и 11,2% наблюдений (см. таблицу).

В отличие от капецитабина результаты включения оксалиплатина были не столь позитивными: добавление препарата не сказалось на непосредственной эффективности лечения, но при этом привело к достоверному значительному увеличению частоты диареи 3/4-й степени с 6,6 до 15,4% ( $p<0,0001$ ), как показано в таблице. Несмотря на то что пока доложены только непосредственные результаты исследования, авторы делают вывод о том, что капецитабин, по крайней мере, не менее эффективен, чем 5-FU, и может стать новым стандартом химиолучевой терапии РПК. Включение оксалиплатина по результатам данной программы не рекомендовано.

В другом представленном на ASCO 2011 рандомизированном исследовании III фазы CAO/ARO/AIO-04 оценили целесообразность интеграции более эффективного системного лечения в режимы комбинированной терапии РПК [27]. В эту немецкую программу включались больные с опухолями, располагающимися на расстоянии до 12 см от ануса, и клинически определяемой инфильтрацией параректальной клетчатки или метастазами в лимфоузлы. 1-я группа (637 больных) получила традиционное лечение в соответствии со стандартом протокола CAO/ARO/AIO-04 (предоперационная химиолучевая терапия, операция, адъювантная химиотерапия с 5-FU), 2-я группа (628 больных) – более интенсивную программу (предоперационная ЛТ СОД 50,4 Гр за 28 фракций на фоне инфузии 5-FU по 250 мг/м<sup>2</sup> в день 1–14 и 22–35-й день + оксалиплатин по 50 мг/м<sup>2</sup> 1, 8, 22 и 29-й дни, затем операция и 8 циклов адъювантной химиотерапии по схеме FOLFOX-6. Основной целью была БРВ, вторичными – токсичность, выполнение плана лечения, уровень полных патоморфологически подтвержденных регрессий (pCR).

Полную дозу предоперационной ЛТ и химиотерапии получили 97% больных 1-й группы и 74% больных 2-й группы, при этом частота токсичности 3/4-й степени не различалась (21,6 и 22,9% соответственно), как и уровень резекций R0 (95,4% в каждой группе), и частота операционных осложнений (21,0 и 21,9% соответственно). Уровень полных патоморфологических регрессий был достоверно ниже в контрольной группе (13,1%) по сравнению с экспериментальной (17,6%;  $p=0,033$ ), результаты по выживаемости ожидаются. Таким образом, интенсификация предоперационной химиолучевой терапии за счет включения оксалиплатина привела к достоверному увеличению частоты pCR; ее влияние на показатели выживаемости в данном исследовании пока неясно.

Еще в одной работе обсуждались результаты рандомизированного исследования III фазы, сравнивающего капецитабин и 5-FU в адъювантной/неоадъювантной химиолучевой терапии местнораспространенного РПК [28]. В программу был включен 401 больной РПК II–III стадии, оценено 392 больных.

В исследуемой группе проводили лечение на основе капецитабина:

- ЛТ 50,4 Гр на фоне капецитабина по 1650 мг/м<sup>2</sup> в день в 1–38-й день + 5 циклов капецитабина по 2500 мг/м<sup>2</sup> в день в 1–14-й день каждые 3 нед со стратификацией

на адъювантную (2 цикла капецитабина, химиолучевая терапия, 3 цикла капецитабина) или неоадъювантную (химиолучевая терапия, операция, 5 циклов капецитабина) подгруппы.

В группе контроля лечение проводилось на основе 5-FU: • ЛТ 50,4 Гр на фоне инфузии 5-FU по 225 мг/м<sup>2</sup> в день ежедневно или инфузии 5-FU по 1000 мг/м<sup>2</sup> в день в 1–5-й и 29–33-й день и облучения со стратификацией на адъювантную (2 цикла 5-FU, химиолучевая терапия, 2 цикла 5-FU) и неоадъювантную (химиолучевая терапия, операция, 4 цикла 5-FU) подгруппы.

Ранее (на ASCO 2009) было доложено, что 5-FU ассоциировался с большей частотой лейкопении, капецитабин – с ладонно-подошвенным синдромом, астенией и проктитом. У больных, получавших капецитабин в неоадъювантном режиме, достоверно реже выявлялись метастазы в лимфоузлы. В 2011 г. представлены отдаленные результаты с медианой наблюдения 52 мес: уровень местных рецидивов был одинаковым, однако метастазы достоверно реже выявлялись в группе капецитабина по сравнению с 5-FU (18,8% против 27,7%;  $p=0,037$ ). Общая 5-летняя выживаемость в группе капецитабина составила 75,7%; в группе 5-FU – 66,6% ( $p=0,0004$  при сравнении «non-inferiority» в соответствии с дизайном и целями исследования). Дополнительный статистический тест на превосходство (superiority) показал, что преимущество капецитабина в отношении общей выживаемости было близким к достоверному ( $p=0,053$ ). Интересно, что у больных с ладонно-подошвенным синдромом 3-летняя БРВ (83,2%) и 5-летняя ОВ (91,4%) были достоверно выше, чем у больных без ладонно-подошвенного синдрома ( $p=0,0004$  для БРВ и  $p<0,0001$  для ОВ).

Очень интересным представляется сообщение F.Vonpetz [29], который представил объединенные показатели выживаемости по данным рандомизированных исследований EORTC 22921 и FFCD 9203, сравнивающих предоперационную химиолучевую и ЛТ. Анализ подтвердил, что только предоперационная химиолучевая терапия без проведения адъювантной химиотерапии в сравнении с ЛТ достоверно повышает уровень локального контроля, однако не влияет на БРВ и ОВ. Автор делает вывод о том, что частота pCR не может служить суррогатным маркером для подобного рода исследований.

О нерешенных вопросах, связанных с проведением адъювантной химиотерапии больным РПК II–III стадии, которые получили курс неоадъювантной химиолучевой терапии с последующей операцией, говорил A.P.Venook [30]. Представленный им анализ базы данных NCCN показал, что из 810 таких пациентов, пролеченных в 8 специализированных центрах, 20% после операции никакая адъювантная химиотерапия не проводилась. Это были больные преимущественно старше 75 лет (OR=11,4;  $p<0,0001$ ), с ECOG $\geq$ 1 (OR=3,1;  $p=0,0009$ ), полным патоморфозом (pCR, OR=2,4;  $p=0,02$ ), повышенным (OR=2,2;  $p<0,0001$ ) или неизвестным (OR=3,4;  $p<0,0001$ ) послеоперационным уровнем РЭА, инфекционными осложнениями (OR=2,7;  $p=0,03$ ) и незакрытой илео- или колостомой (OR=1,9;  $p=0,01$ ). Автор делает вывод о необходимости строгого соблюдения трехкомпонентной стратегии и важности проведения адъювантной химиотерапии.

Таким образом, проведенные крупные рандомизированные исследования по сравнению капецитабина и 5-FU



в периоперационной химиолучевой терапии РПК убедительно доказали, что применение капецитабина ассоциируется с улучшением клинических исходов. Представленные данные широко обсуждались на 13-м Всемирном конгрессе по гастроинтестинальным опухолям (13<sup>th</sup> World Congress on Gastrointestinal Cancer), прошедшем в июне 2011 г. По результатам обсуждения сделаны выводы о том, что капецитабин может эффективно и безопасно заменить 5-FU в программах химиолучевой терапии. Добавление применения оксалиплатина в настоящее время не рекомендовано. В целом неоадьювантную ЛТ в сочетании с химиотерапией, базирующейся на использовании капецитабина в качестве радиосенсибилизатора, с последующей операцией и адьювантной химиотерапией можно назвать новым стандартом лечения местнораспространенного РПК.

#### Литература

1. *Int J Cancer* 2010; 127 (12): 2893–917. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf>
2. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2009; 18 (6): 1688–94.
3. Барсуков ЮА, Кыши ВИ. Современные возможности лечения колоректального рака. *Соврем. онкология*. 2006; 8 (2): 7–16.
4. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: Initial results of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2030–9.
5. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006; 24 (22): 3542–7.
6. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331 (8): 502–7.
7. O'Dwyer PJ, Eckhardt SG, Haller DG et al. Recommendation of Gastrointestinal Scientific Leadership Council of the Coalition of Cancer Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2313–21.
8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative chemo/radiotherapy as compared with post-operative chemo/radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–40.
9. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the MD Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44 (5): 1027–38.
10. Crane CH, Skibber JM, Birnbaum EH et al. The addition of continuous infusion 5-FU to preoperative radiation therapy increases tumor response, leading to increased sphincter preservation in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57 (1): 84–9.
11. Gramm A, Minsky BD, Cohen AM et al. Preliminary results of preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3-rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (5): 515–22.
12. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA et al. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3-rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (4): 1025–9.
13. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995; 221 (6): 778–87.
14. Bosset JF, Magnin V, Maingon P et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (2): 323–7.
15. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002; 194 (2): 131–6.
16. Sauer R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2011; V29 (1 18S, Part I): p225S (abstr. 3516).
17. Arnold D, Schmoll H.-J. (Neo-) adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 15 (Suppl. 2): 133–40.
18. Cervantes A, Chirivella I, Rodriguez-Braun E et al. A multimodality approach to localized rectal cancer. *Ann of Oncol* 2006; 18 (Suppl. 10): 129–34.
19. Wiggers T. Multidisciplinary treatment of locally advanced rectal cancer. *Eur J Cancer* 2007; V5 (Suppl. 5): 375–6.
20. Cassidy J, Twelves C, Nowacki M et al. Improved safety of capecitabine versus bolus 5-fluorouracil/leucovorin adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT phase III study). *Gastrointestinal Cancer Sympos* 2004. Abstr. 219.
21. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J et al. 5-year overall survival update from X-ACT trial of capecitabine vs 5-FU/LV as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *Eur J Cancer* 2007; 5 (5): 384 (Po 6587).
22. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343–51.
23. De Gramont A, Boni C, Navarro M et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results on the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *ASCO* 2007; 25 (Suppl. 18). Abstr. 4007.
24. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Maugabn TS et al. A phase I dose escalation study of continuous oral capecitabine with oxaliplatin and pelvic radiation (XELOX-RT) in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 50–6.
25. Kalofonos HP, Pentheroudakis G, Rigatos S et al. A randomized phase III trial of adjuvant radio-chemotherapy comparing irinotecan (CPT-11), 5-FU and leucovorin to 5-FU and leucovorin in patients with rectal cancer. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl. 9). Abstr. 3320 (P. 116).
26. Roh MS. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol* 2011; V29 (1 18S, Part I): P221S (abstr. 3503).
27. Roedel C. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: First results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *Proc ASCO* 2011. *J Clin Oncol* 2011; V29 (1 18S, Part II): P780S (abstr. LBA 3505).
28. Hofheinz R. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based (neo)adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Long-term results of randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; V29 (1 18S, Part I): P222S (abstr. 3504).
29. Bonnetain F. An analysis of preoperative chemoradiotherapy with 5-FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer on survival in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trial: Surrogacy in question? *J Clin Oncol* 2011; V29 (1 18S, Part I): P22S (abstr. 3506).
30. Venook AP. Postoperative adjuvant chemotherapy (CTX) use in patients (Pts) with stage II–III rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) analysis. *J Clin Oncol* 2011; V29 (1 18S, Part I): P224S (abstr. 3515).

# Кселода – высокоэффективный таблетированный препарат для лечения рака толстой кишки<sup>1-4</sup> и желудка<sup>5</sup>, позволяющий пациентам сохранять привычный образ жизни<sup>6</sup>

- ◎ Эффективность Кселоды подтверждена в клинической практике у более 1 миллиона больных<sup>7</sup>
- ◎ Применение Кселоды вместо 5-ФУ позволяет сократить расходы на лечение одного пациента на 20%<sup>8</sup>
- ◎ 8 из 10 пациентов предпочитают Кселоду внутривенным инъекциям<sup>9,10</sup>



1. Cassidy et al. ASCO GI 2010 (abst)  
2. Cassidy et al. J Clin Oncol 2008;26:2006-12  
3. Rothberg et al. Ann Oncol 2008;19:1720-6  
4. Twelves et al. N Engl J Med 2005;352:2698-704  
5. Cunningham D, et al N Engl J Med 2008; 358: 36-46  
6. Segalla et al. Clin Colorectal Cancer 2008;7:126-33

7. PSUR Summary Building report № 1030824  
8. Тихомирова А.В., Ягудина Р.,  
Фармакоэкономика 2010; 2: 22-27  
9. Liu G et al. J Clin Oncol 1997; 15: 110-115  
10. Twelves et al. Ann Oncol 2006; 17: 239-45

**Инструкция по медицинскому применению препарата (в сокращении). Показания: *Рак молочной железы***: Комбинированная терапия с доцетакселом местно-распространенного или метастатического рака молочной железы при неэффективности химиотерапии, включающей препарат антрациклинового ряда. **Монотерапия местно-распространенного или метастатического рака молочной железы** резистентного к химиотерапии таксанами или препаратами антрациклинового ряда или при наличии противопоказаний к ним. **Колоректальный рак**: Адьювантная терапия рака толстой кишки III стадии после хирургического лечения. Терапия метастатического колоректального рака. **Рак желудка**: Терапия первой линии распространенного рака желудка. **Противопоказания**: Гиперчувствительность к капецитабину или любым другим компонентам препарата. Гиперчувствительность к фторурацилу или при зарегистрированных случаях развития неожиданных или тяжелых побочных реакций на лечение производными фторпиримидина в анамнезе. Установленный дефицит ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы), как и для других фторпиримидинов. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс

креатинина ниже 30 мл/мин). Исходное содержание нейтрофилов <1.5 x 10<sup>9</sup>/л и/или тромбоцитов <100 x 10<sup>9</sup>/л. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью**: При ИБС, почечной недостаточности средней степени тяжести или печеночной недостаточности, возрасте старше 60 лет, одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда, наследственном дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Побочное действие**: Следующие нежелательные реакции возникли у ≥10% пациентов: **Со стороны обмена веществ**: анорексия. **Со стороны системы пищеварения**: диарея, рвота, тошнота, стоматит (в том числе язвенный), боли в животе. **Со стороны кожных покровов**: ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей), дерматит. **Прочие**: повышенная утомляемость, повышенная сонливость. Подробная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению. РУ ПН№016022/01

2010-0131/ОСТ/2010/XEL\_GI

**Кселода**  
капецитабин

Эффективная химиотерапия  
для полноценной жизни

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



# ASCO 2011: новые стандарты в лечении стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта

М.П.Никулин  
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

## Резюме

Таргетная терапия Гливеком продемонстрировала эффективность при лечении метастатических стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Показания к адъювантной терапии после радикальных операций и ее длительность остаются неопределенными. В работе обсуждаются результаты адъювантной терапии в группе высокого риска прогрессирования.

**Ключевые слова:** стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, GIST, адъювантная терапия, Гливек.

## ASCO 2011: new standards in GIST treatment

М.П.Никулин

Abdomen department N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow

## Summary

Targeted therapy is effective in metastatic gastrointestinal stromal tumors. Indication for adjuvant therapy after radical surgery and its duration is uncertain. Results of adjuvant therapy in high risk patients are discussed.

**Key words:** gastrointestinal stromal tumors, GIST, Glivec, adjuvant therapy.

## Сведения об авторе

Никулин Максим Петрович – ст. науч. сотр. абдоминального отд-ния торакоабдоминального отд. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.  
E-mail: maximpetrovich@mail.ru

В июне 2011 г. в Чикаго (США) проходил очередной съезд Общества американских онкологов (ASCO).

На съезде общества стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (СО ЖКТ, или gastrointestinal stromal tumors, GIST) по традиции обсуждались на секциях, посвященных саркомам. Но один из докладов (включенный первым в раздел «late breaking abstract») [1] был поставлен среди пленарных лекций, что подчеркивает значимость сообщения. Речь идет о выступлении Heikki Joensuu из Хельсинки (Финляндия), который доложил о результатах адъювантной терапии Гливеком больных с СО ЖКТ после радикальных операций. Интрига доклада состояла в том, что это сообщение стало первым среди проспективных рандомизированных исследований, продемонстрировавших результаты не только безрецидивной, но и общей выживаемости больных СО ЖКТ.

Надо отметить, что H.Joensuu является известным ученым, который 10 лет назад опубликовал результаты успешного лечения пациентки с диссеминированной формой СО ЖКТ препаратом Гливек. Исследователей поразил быстрый эффект терапии у больной, получившей несколько курсов полихимиотерапии и неоднократно оперированной по поводу рецидива болезни. Результаты лечения были зафиксированы как компьютерной, так и позитронно-эмиссионной томографией. Именно 2001 г. можно считать началом быстрого внедрения таргетной терапии в лечении СО ЖКТ.

Эффективность таргетной терапии в отношении метастатической формы пробудил интерес к адъювантной терапии GIST. Практически в одно время были инициированы рандомизированные проспективные исследования в Европе и в Северной Америке: EORTC (наблюдение после операции без дополнительной лекарственной терапии в сравнении с двумя годами терапии Гливеком) [2], скандинавское исследование (один год в сравнении с тремя годами адъювантной терапии Гливеком), ACOSOG Z9001 (плацебо в сравнении с одним годом адъювантной терапии Гливеком). Два года назад было начато американское проспективное нерандомизированное исследование PERSIST (оценка эффективности 5-летней адъювантной терапии Гливеком).

Результаты протокола ACOSOG Z9001 были доложены на ASCO 2009 и 2010 гг. [3, 4]. В 2009 г. были продемонстри-

рованы результаты лечения более 600 пациентов из указанного протокола, которым после радикальной операции по поводу GIST назначался Гливек в качестве адъювантной терапии. Критерий включения был простой: опухоль размерами более 3 см, позитивная по экспрессии маркера CD117. Анализ показал достоверное улучшение безрецидивной выживаемости в группе лечения, что позволило авторам протокола досрочно завершить исследование и рекомендовать Гливек в качестве адъювантной терапии. Подгрупповой анализ показал, что эффективность лечения выражена тем больше, чем больше размер опухоли. В то же время графики выживаемости выявили, что приблизительно через 6 мес после окончания терапии у части больных вновь регистрируются рецидивы болезни. На основании этого факта многие эксперты утверждали, что, возможно, одного года может быть недостаточно, чтобы гарантировать излечение больных. Тем не менее именно один год адъювантной терапии был зафиксирован в европейских и североамериканских рекомендациях по лечению GIST.

В 2010 г. S.Corless представил результаты по выживаемости больных из протокола ACOSOG Z9001. Как и ожидалось (на примере больных с метастатической формой), наибольший эффект от адъювантной терапии получали пациенты с мутацией в 11 экзоне гена KIT. Выделилась группа пациентов, которым адъювантная терапия не требуется вследствие полной резистентности к терапии – больные с мутацией D842V гена PDGFRA. Выживаемость пациентов с диким типом не отличалась от плацебо-группы. Наконец, не было достоверных различий в выживаемости у пациентов с мутацией в 9 экзоне гена KIT, однако график выживаемости показал, что в течение года Гливек «контролирует» болезнь, т.е. в лечебной группе рецидивов на фоне адъювантной терапии не было. Отсутствие результатов общей выживаемости протокола ACOSOG Z9001 оставлял некоторый скептицизм в ряде публикаций и позволял при обсуждении добавлять фразу, что эффективность лечения была продемонстрирована в отношении только безрецидивной выживаемости.

Полное название доклада H.Joensuu – «Двенадцать и тридцать шесть месяцев адъювантной терапии Иматинибом операбельных GIST с высоким риском рецидива: окончательные результаты лечения рандомизированного исследования SSGXVIII/AIO». Исследование началось в







2004 г. и длилось 7 лет. Интересно, что первоначально протокол включал только скандинавские страны (Норвегия, Швеция, Финляндия) и отличался медленным набором пациентов, но после присоединения к исследованию Германии набор пациентов значительно ускорился. Пациенты были рандомизированы на лечение в течение одного года и трех лет. Стратификация проводилась на группы: R0-резекция, отсутствие разрыва опухоли (спонтанного разрыва или во время операции) и R1-резекция и разрыв опухоли. Включение больных осуществлялось согласно критерию C.Fletcher [5]: размер опухоли более 10 см или митотический индекс более 10 в 50 полях зрения при большом увеличении; размеры опухоли более 5 см и митотический индекс более 5, разрыв опухоли. Опухоль должна быть позитивной по экспрессии CD117. Оценивались безрецидивная выживаемость (время от рандомизации до рецидива болезни или смерти), общая выживаемость и безопасность лечения. Набор пациентов начался в феврале 2004 г. и закончился в сентябре 2009 г. Всего было включено 400 пациентов. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, группы сравнимы по клиническим признакам, большинство пациентов были в удовлетворительном состоянии. Интересным выглядит тот факт, что практически у каждого пятого пациента в обеих группах зафиксирован разрыв опухоли. Как и предполагалось, у подавляющего количества больных мутация была обнаружена в 11 экзоне – наиболее «чувствительном» к таргетной терапии. И наконец, у небольшой части больных выявлена мутация D842V – полностью «резистентного» к терапии Гливеком. Очевидно, что на момент начала протокола исследователи еще не имели достаточно научных данных о различной чувствительности к терапии Гливеком в зависимости от генетического статуса.

Безрецидивная выживаемость в группе 3-летней адьювантной терапии была значительно больше в сравнении с одним годом ( $p < 0,0001$ , HR 0,46, 95% доверительный интервал – ДИ 0,32–0,65). Расчетная 5-летняя выживаемость для 3-летней группы составила 65,6% в сравнении с 47,9% для контрольной группы.

Общая выживаемость также была значительно больше в группе 3-летнего лечения ( $p = 0,02$ , HR 0,45, 95% ДИ 0,22–0,89). Расчетная 5-летняя выживаемость для лечебной группы составила 92% в сравнении с 81,7% для группы контроля (один год терапии). В группе 3-летнего лечения умерли 12 больных в сравнении с 25 умершими в контрольной группе. В подгрупповом анализе было показано, что в наибольшей степени риск рецидива болезни снижался в зависимости от размера опухоли (более или менее 10 см), разрыва опухоли, митотического индекса (более или менее 10 митозов), мутации в 11 экзоне КИТ и локализации (желудок или нежелудочная локализация).

Вторые злокачественные опухоли выявлены у 7% (14 и 13 соответственно) пациентов в обеих группах.

В целом терапия Гливеком хорошо переносилась в обеих группах, однако надо отметить достоверно большую частоту прекращения терапии в 3-летней группе: 51 (26%) больной в сравнении с 25 (13%) в группе одного года.

Основные осложнения терапии Гливеком представлены в табл. 2.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, большее количество осложнений было в группе продленной до 3-х лет терапии, большинство из которых – 1 и 2-й степени.

По-видимому, этот факт и объясняет большую пропорцию больных, прекративших прием Гливека досрочно.

Таким образом, результаты скандинавско-германского исследования впервые показали улучшение не только безрецидивной, но и общей выживаемости больных после радикальных операций по поводу GIST. В некотором смысле они были ожидаемы, поскольку в исследовании включались больные с высоким риском рецидива и, значит, потенциально большим эффектом от адьювантной терапии.

На момент планирования протокола было мало известно о необходимости мутационного анализа. В противном случае как минимум часть больных с резистентными опухолями вряд ли были бы включены в протокол. Интересно, что данные об общей выживаемости были опубликованы даже раньше североамериканского протокола ACOSOG Z9001, результаты которого – именно по общей выживаемости – до сих пор не обнародованы. Отчасти это объясняется тем, что в скандинавское исследование включены больные с большим риском рецидива и, следовательно, с большей вероятностью быстрого исхода заболевания. В американский протокол включались больные с опухолями, размеры которых превышали 3 см. Соответственно, ожидаемая выживаемость будет значительно выше. Кроме доказанной выдвинутой гипотезы о том, что при высоком риске рецидива требуется более длительная, чем один год, терапия Гливеком, возникает вопрос, насколько более длительная. На сегодняшний день можно только говорить о том, что 3 года лечения более эффективны, чем один год при высоком риске рецидива. Рецензенты доклада H.Joensuu в своих выступлениях указали, что, возможно, 3 года адьювантной терапии при высоком риске станут новым «золотым стандартом» лечения GIST. Отсутствие критериев определения минимальной резидуальной болезни при GIST ставит вопрос об определении группы больных для более (или менее) длительной терапии. Из имеющихся клинических признаков, вероятно, молекулярно-генетический анализ, локализация и митотический индекс могут играть роль суррогатных маркеров для отбора больных.

Сообщение H.Joensuu является первым об успешности длительного применения таргетной терапии в адьювантном режиме при злокачественных опухолях. Очевидно, в ближайшее время будут опубликованы подробные результаты протокола. Возможно, результаты найдут свое отражение в более новых версиях-рекомендациях NCCN и ESMO по лечению GIST.

Таблица 1. Основные характеристики больных

Клинические признаки	12 мес	36 мес
Возраст, лет	62 (23–84)	60 (22–81)
Мужчины, %	52	49
Статус ECOG 0, %	85	86
Медиана размера опухоли, см	9 (2–35)	10 (2–40)
Локализация в желудке, %	49	53
Медиана митотического индекса	10 (0–250)	8 (0–165)
Разрыв опухоли, %	18	22
Тип мутации, %*	–	–
КИТ exon 9	6	7
КИТ exon 11	69	71
КИТ exon 13	2	1
PDGFRA (D842V)	13 (10)	12 (8)
Дикий тип	10	8

\*Генетический анализ проведен у 366 (92%) из 397 больных.

Таблица 2. Характеристика основных осложнений терапии Гливеком в адьювантном режиме (12 и 36 мес)

Осложнения	Длительность терапии Гливеком, %		p	3 или 4-я степень побочного эффекта, %		p
	12 мес	36 мес		12 мес	36 мес	
Анемия	72	80	0,08	1	1	1,0
Отеки	59	74	0,002	1	1	1,0
ЛДГ	43	60	0,001	0	0	–
Тошнота	45	51	0,23	2	1	0,37
Диарея	44	54	0,044	1	2	0,37
Лейкопения	35	47	0,014	2	3	0,75
Мышечные судороги	31	49	<0,001	1	1	1,00

## Литература

1. Joensuu H et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl). Abstr. LBA1.  
2. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00103168>  
3. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor: a

randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373 (9669): 1097–104.  
4. Corless C et al. Relation for tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15. Abstr. 10006.  
5. Fletcher CD, Berman JJ, Corless et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human Pathology* 2002; 33: 459–65.

# Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Принципы системной терапии (опыт лечения)

А.А.Маркович, Н.Ф.Орел, С.А.Полозкова, В.А.Горбунова  
НИИ КО РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

## Резюме

Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы – гетерогенная группа новообразований, которые происходят из клеток диффузной эндокринной системы и способны вырабатывать гормоны и вазоактивные пептиды. Большинство пациентов на момент установления диагноза имеют отдаленные метастазы, лечение таких больных обязательно должно быть комплексным. Одним из основных методов лечения распространенного заболевания является системная терапия, которая включает в себя биотерапию аналогами соматостатина и интерферонами, таргетную и химиотерапию. В статье определены современные подходы к классификации и лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Показана роль аналогов соматостатина для всех групп новообразований. Представлены данные литературы по клиническому изучению новых таргетных препаратов и результаты собственного опыта лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы с использованием режима XELOX и схем на основе аранозы – отечественного препарата, разработанного РОНЦ.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, аналоги соматостатина, таргетная терапия, араноза, оксалиплатин, капецитабин.

## Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas: principles of systemic therapy (experience in treatment)

AA Markovich, NF Orel, SA Polozkova, VA Gorbunova  
NN Blokhin Russian Cancer Research Center

## Summary

Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas is a heterogeneous group of neoplasms that originate from diffuse endocrine system cells and are able to produce hormones and vasoactive peptides. Most patients have distant metastases at diagnosis; treatment of these patients must be complex. Systemic therapy involving biotreatment with somatostatin analogues and interferons, targeted therapy and chemotherapy is one of the basic treatments. The paper defines current approaches to the classification and drug treatment of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. It shows a role of somatostatin analogues for all groups of neoplasms. The authors give the data available in the literature on the clinical study of new target agents and the results of their treatment for neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas, by using the XELOX regimen and schemes based on aranose, a Russian drug designed by the Russian Cancer Research Center.

**Key words:** neuroendocrine tumors, somatostatin analogues, targeted therapy, aranose, oxaliplatin, capecitabine.

## Сведения об авторах

Маркович Алла Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния амбулаторных методов диагностики и лечения НИИ КО РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН  
Орел Надежда Федоровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ КО РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН  
Полозкова Светлана Александровна – аспирант отд-ния химиотерапии НИИ КО РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН  
Горбунова Вера Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием химиотерапии НИИ КО РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) могут возникать в любых органах, где в норме имеются эндокринные клетки: в легких, тимусе, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), почках, яичниках, простате, молочной железе, щитовидной железе и коже [1]. НЭО ЖКТ и поджелудочной железы (ПЖ) – разнородная группа опухолей, которую объединяют локализация и определенные специфические морфологические и функциональные особенности.

## Заболеваемость

Исторически НЭО считались редкими новообразованиями, но при анализе данных базы SEER (база эпидемиологического надзора и целевых результатов Национального института рака США) было получено значительное ежегодное увеличение количества зарегистрированных слу-

чаев НЭО в США с 1973 (1,09 случая на 100 тыс. населения) по 2004 г. (5,25 случая на 100 тыс. населения). Число больных за период сбора сведений в США превысило 100 тыс. человек [2]. Также увеличивается количество выявляемых опухолей ЖКТ и ПЖ. В настоящее время НЭО занимают второе место среди наиболее распространенных злокачественных опухолей ЖКТ, статистические данные представлены на рис. 1.

Интерес к изучению НЭО возрастает по мере роста заболеваемости и разработки новых специфических методов диагностики новообразований.

## Функциональные и морфологические особенности

Под термином «нейроэндокринные» подразумевается сходство иммунофенотипа клеток эндокринной и нервной тканей и экспрессия в них общих нейроэндокринных



**Таблица 1. Классификация ENETS для НЭО ЖКТ и ПЖ**

Градация	Митотический индекс (10 ПЗБУ)*	Ki-67(%)
NET G1	<2	≤2
NET G2	2–20	3–20
NET G3	>20	>20

\*ПЗБУ – поле зрения при большом увеличении равно 2 мм<sup>2</sup>, не менее 40 полей, оцененных в областях наибольшей митотической плотности.

маркеров, таких как хромогранин А, серотонин, CD56, CD99, NSE, рецепторов к прогестерону и др. Нейроэндокринные клетки обладают способностью синтезировать, запасать и секретировать биологически активные вещества. В свою очередь, по уровню секреции гормонов, нейромедиаторов и пептидов все НЭО условно разделены на функционально активные и неактивные.

Функциональная активность опухоли связана с гиперпродукцией биологически активных веществ, которые вызывают различные клинические симптомы и синдромы. Функционально неактивные опухоли – образования, возникающие из нейроэндокринных клеток, без клинических проявлений гиперсекреции активных агентов, однако последние определяются при иммуногистохимическом исследовании ткани опухоли. Наличие клинических симптомов, вероятно, зависит от концентрации и уровня метаболической активности гормонов и пептидов [3].

Одним из основных продуктов секреции НЭО является серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-ГТ). Серотонин образуется из триптофана и распадается до 5-гидрокси-3 индолилуксусной кислоты (5-ГИУК). В организме человека около 90% эндогенного серотонина содержится в ЖКТ, где

он в основном синтезируется и накапливается в энтерохромаффинных клетках. Серотонин принимает участие в регуляции моторики и секреции слизи [4].

В норме при попадании серотонина и других продуктов секреции в портальный кровотока они метаболизируются печенью и не вызывают системных проявлений. При наличии НЭО происходит смещение в сторону избыточной продукции серотонина, что приводит к развитию карциноидного синдрома. Отмечено, что чаще всего клиническая картина карциноидного синдрома развивается у больных с метастатическим поражением печени, что, скорее всего, связано с нарушением печеночного барьера. Общая частота карциноидного синдрома при различных локализациях НЭО составляет приблизительно 10% [5]. Кроме серотонина, НЭО могут синтезировать множество других биологически активных веществ, таких как хромогранин, гистамин, инсулин, соматостатин, гастрин, глюкагон, калликреин, простагландины, тахикинины и др.

Часто НЭО продуцируют сразу несколько гормонально активных веществ, поэтому диагноз базируется не только на наличии характерного гиперфункционального синдрома, но и на выявлении доминирующей популяции эндокринных клеток, составляющей более 50% клеток опухоли. В соответствии с этим НЭО верифицируют как инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, соматостатиномы, пипомы, випомы, кальцитониномы, карциноиды (серотонин-продуцирующие) и др. [6].

**Биохимические маркеры**

В зависимости от функционального состояния опухоли для всех НЭО рекомендуется периодическое измерение хромогранина А (ХгА) в плазме крови, учитывая связь повышенного уровня хромогранина А с плохим общим прогнозом [7]. В некоторых исследованиях было показано, что раннее снижение ХгА на фоне проводимой терапии коррелирует с благоприятным результатом лечения [8]. Хромогранин А может быть прогностическим биомаркером и использоваться для оценки эффективности лечения.

Для большинства метастатических опухолей, происходящих из средней кишки и секретирующих опухоли ПЖ, информативным является исследование 5-ГИУК в моче и серотонина в плазме крови. Прослежена связь данных маркеров с наличием карциноидного синдрома и развитием перитонеального и кардиального фиброза.

Определение серотонина и 5-ГИУК широко используется в нашей практике для подтверждения клинического карциноидного синдрома и определения группы больных с субклиническим карциноидным синдромом, которым показана терапия аналогами соматостатина. Уровень гормонов, таких как инсулин, гастрин, глюкагон, соматостатин и других, определяется при наличии функциональных синдромов.

**Классификация НЭО**

В зависимости от эмбрионального происхождения НЭО делятся на опухоли, производные из верхней, средней и нижней эмбриональной кишки [9]. *Наиболее функционально активными считаются опухоли, производные из средней эмбриональной кишки.* Сюда относят опухоли тонкого кишечника, червеобразного отростка и правой половины толстой кишки, которые отличаются более высоким содержанием серотонина и других vasoактивных веществ. При данном виде опухолей наиболее вероятно развитие классического карциноидного синдрома и метастатического поражения печени [10, 11].

*Опухоли, происходящие из передней эмбриональной кишки,* – НЭО желудка, двенадцатиперстной кишки и ПЖ (в эту группу также входят опухоли легких и тимуса, которые мы в данной статье не рассматриваем) – в большей степени секретируют полипептидные гормоны (гастрин, глюкагон, vasoактивный интерстициальный пептид, соматостатин и др.) и гистамин. В части случаев течение данных НЭО сопровождается карциноидным синдромом, а также включает в себя такие клинические синдромы, как синдром Золлингера–Эллисона, синдром Вернера–Мор-



Таблица 2. Классификации ВОЗ для НЭО ЖКТ и ПЖ

WHO 2000	WHO 2010
Высокодифференцированные эндокринные опухоли (WDET)	Нейроэндокринные опухоли (NET) Grade 1
Высокодифференцированные эндокринные карциномы (WDEC)	Grade 2
Низкодифференцированные эндокринные карциномы (мелко/крупноклеточные карциномы) (PDEC)	Нейроэндокринные карциномы (NEC) Grade 3
Смешанные экзоэндокринные карциномы (MEEC)	Смешанные аденонейроэндокринные карциномы (MANEC)
Опухолоподобные образования (TLL)	Гиперпластические и предопухолевые образования

рисона, гипогликемию и др. В 30–40% опухолей из островковых клеток ПЖ нет гормональной секреции и клиническая симптоматика возникает впервые только при метастатическом поражении, чаще локализованном в печени.

*Опухоли, происходящие из задней эмбриональной кишки* (поперечно-ободочная, сигмовидная и прямая кишка редко продуцируют серотонин и практически не вызывают карциноидный синдром), считаются функционально неактивными.

Иногда НЭО могут менять свой фенотип с изменением и трансформацией клинической картины. В части случаев метастазы могут секретировать гормоны, отличающиеся от первичной опухоли [12]. У некоторых больных встречаются первично-множественные синхронные или метакронные НЭО и аденокарциномы. Имеется довольно большое количество новообразований с неизвестным первичным очагом. По клиническим, биохимическим признакам и показателям общей выживаемости больных такие опухоли более похожи на НЭО средней кишки с отдаленными метастазами [13].

Описаны единичные случаи первичных НЭО пищевода, желчного пузыря и печени.

НЭО ЖКТ и ПЖ представляют собой широкий спектр злокачественных новообразований с различным клиническим течением: от высокодифференцированных опухолей, для которых характерен медленный рост и даже спонтанная опухолевая регрессия, до низкодифференцированных и быстро прогрессирующих опухолей, которым присущи все признаки злокачественных образований.

В 2000 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [14] принята классификация НЭО ЖКТ и ПЖ, где эти опухоли разделены на группы:

- 1) высокодифференцированные эндокринные опухоли, доброкачественные и неопределенной степени злокачественности (функционалирующие и нефункционирующие) – WDET;
- 2) высокодифференцированные эндокринные карциномы низкой степени злокачественности (функционалирующие и нефункционирующие) – WDEC;
- 3) низкодифференцированные эндокринные карциномы высокой степени злокачественности (мелко- и крупноклеточные эндокринные карциномы) – PDEC;
- 4) смешанные экзо-эндокринные карциномы – MEEC;
- 5) опухолевоподобные образования – TLL.

В зависимости от размера опухоли, наличия инфильтрации с сосудистой инвазией были определены факторы прогноза для НЭО различных групп (рис. 2).

В настоящее время Европейской ассоциацией по НЭО (ENETS) предложено делить НЭО ЖКТ и ПЖ по степени их злокачественности (Grade) на 3 основные группы – G1, G2, G3 (табл. 1).

Соответственно, в группы G1–G2 входят высокодифференцированные НЭО ЖКТ и ПЖ, а в группу G3 – низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (NEC) [15]. Это деление базируется на определении в опухоли индексов митотической и пролиферативной активности, которые непосредственно отражают степень злокачественности НЭО. Митотическая активность клеток опухоли может определяться в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, а индекс пролиферации – при иммуногистохимическом исследовании с использо-

ванием антител Ki67 (клон MIB-1) [6]. Несмотря на медленные темпы прогрессирования, присущие большинству НЭО ЖКТ и ПЖ высокой степени дифференцировки (иногда в течение десятилетий), все они являются потенциально злокачественными новообразованиями. Поэтому в настоящее время рекомендовано вообще отказаться от термина «доброкачественные НЭО» и использовать термин «НЭО неопределенной степени злокачественности» [16].

В 2010 г. была принята новая классификация ВОЗ с учетом степени злокачественности НЭО. Соответствие критериев классификаций 2000 и 2010 гг. представлено в табл. 2 [17].

### Принципы лечения НЭО. Системная терапия

У больных с высокодифференцированными НЭО для излечения на ранних стадиях заболевания достаточно только хирургического вмешательства. Однако более чем у 50% пациентов на момент установления диагноза уже имеются отдаленные метастазы, что значительно ухудшает прогноз болезни. Дополнительным прогностическим фактором для диссеминированных больных являются степень злокачественности и темпы роста метастазов, локализованных в печени. Нередко пациенты с распространенным заболеванием страдают от осложнений, вызванных неконтролируемой секрецией гормонов, которая отрицательно влияет на клиническую картину болезни, вызывает тяжелые и необратимые осложнения и даже может привести к смертельному исходу. Поэтому тактика лечения диссеминированных НЭО зависит от гистологического строения, функциональной активности опухолевого поражения, локализации первичного очага и отдаленных метастазов.

Наилучшие результаты дает комплексное лечение распространенных НЭО: «агрессивная» хирургическая тактика, включающая и циторедуктивные операции, радиочастотная абляция и химиоэмболизация метастазов в печени, системная лекарственная терапия и радионуклидная терапия.

Лекарственная терапия занимает особое место в лечении НЭО и включает в себя биотерапию (аналоги соматостатина, интерфероны  $\alpha$ ), таргетную терапию и химиотерапию. Высокодифференцированные опухоли хорошо отвечают на биотерапию, применение которой вызывает длительные (иногда многолетние) ремиссии и существенно продлевает жизнь больным. В настоящее время всесторонне исследуется роль таргетной терапии в лечении высокодифференцированных НЭО и уже получены обнадеживающие результаты, о чем будет сказано ниже. Для лечения низкодифференцированных опухолей в основном применяют химиотерапию.

### Аналоги соматостатина

Созданию аналогов соматостатина предшествовало осознание роли нативного человеческого соматостатина в подавлении эндокринной активности, в частности, в подавлении желудочной секреции, перистальтики и регуляции секреции других гормонов ЖКТ [18–21]. Эффекты соматостатина реализуются при взаимодействии с пятью специфическими рецепторами: SSTR1–SSTR5, принадлежащими к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком [22], и зависят от типа рецепторов. Ингибирование

секреции в основном связано с SSTR2-рецепторами. Контроль клеточной пролиферации реализуется несколькими путями с участием SSTR1-, SSTR2a-, SSTR4-, SSTR5-рецепторов. Различные типы рецепторов соматостатина экспрессируются в 80–90% опухолей ЖКТ. Применение в клинической практике естественного гормона соматостатина ограничено малым периодом его полураспада, который составляет примерно 2 мин, что потребовало создания аналогов соматостатина, препаратов с увеличенной молекулярной стабильностью при сохраненной аффинности к связыванию с рецепторами соматостатина [23].

В настоящее время в клинической практике используются аналоги соматостатина октреотид и ланреотид – циклические полипептиды с периодом полужизни приблизительно 2 ч [24]. Оба препарата имеют сродство к рецепторам 2-го подтипа (SSTR2) и умеренно связываются с рецепторами 5-го подтипа (SSTR5). Октреотид был изначально синтезирован как препарат немедленного высвобождения для подкожного введения в дозах от 100 до 500 мкг, вводимых 2–3 раза в сутки. За последние десятилетия была создана лекарственная форма длительного действия в виде депо (LAR), что позволило использовать препарат для внутримышечных введений 1 раз в мес [25]. Клинические испытания октреотида-ЛАР проводились в дозах 10, 20 и 30 мг, каждые 4 нед. В клинической практике у больных с развившимися рефрактерными гормональными симптомами часто применяются более высокие дозы препарата, вплоть до 60 мг [26]. Стандартная терапия аналогами соматостатина позволяет нормализовать уровень гормонов в периферической крови и устранить симптомы заболевания у 30–70% больных, также у 50% больных возможно добиться стабилизации роста опухоли, а в 10% случаев – достижения частичной или полной регрессии [27–33].

За последние годы накоплен достаточно большой опыт, показывающий, что аналоги соматостатина могут выступать в качестве антинеопластических агентов, способных подавлять рост опухолей [34]. Механизм прямого действия включает взаимодействие с рецепторами соматостатина на мембране опухолевых клеток, а косвенное противоопухолевое действие происходит за счет подавления циркулирующих факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и гормон роста [35–37].

Антипролиферативная активность аналогов соматостатина была доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PROMID, где изучалась активность октреотида-ЛАР в дозе 30 мг (Сандостатин-ЛАР) при высокодифференцированных метастатических НЭО из средней эмбриональной кишки. Результаты были доложены М.Равел на ECCO/ESMO-2009. Было показано, что после 6 мес лечения октреотидом ЛАР больные с эффектом (стабилизацией) живут дольше, чем больные без эффекта. У 67% больных со стабилизацией процесса, получающих октреотид-ЛАР в дозе 30 мг, время до прогрессирования составило 14,3 мес по сравнению с группой плацебо, где данный показатель достиг только 6 мес. Авторы сделали вывод, что октреотид-ЛАР в дозе 30 мг должен быть стандартом лечения высокодифференцированных НЭО независимо от гормональной активности опухоли [38]. В связи с этим данное показание было зарегистрировано в Европе и США и планируется к регистрации в Российской Федерации.

В настоящее время в разработке находится новый аналог соматостатина – пазиреотид, который имеет сродство к рецепторам SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5. В открытом исследовании была оценена активность подкожного пазиреотида у пациентов с карциноидным синдромом, у которых не удавалось достичь адекватного контроля симптомов на октреотиде [39]. Предварительные данные показали активность пазиреотида в этой рефрактерной популяции. В настоящее время проводится рандомизированное клиническое исследование для оценки способности пазиреотида-депо, препарата пролонгированного действия (ЛАР), снизить выраженность карциноидного синдрома у больных, рефрактерных к октреотиду.

При наличии клинической либо биохимической картины (субклинический синдром) гиперсекреции метаболически активных веществ применение аналогов соматостатина показано для всех НЭО независимо от степени злокачественности секретирующей опухоли. В данном случае аналоги соматостатина используются для контроля симптомов и могут применяться совместно с другими видами системной терапии.

### Интерферон-α

Ранние исследования интерферона-α (ИФН-α), известного также как «лейкоцитарный интерферон», при гормонально активных НЭО проводились до синтеза аналогов соматостатина. В них сообщалось о значительном уменьшении выраженности гормональных симптомов наряду со снижением опухолевых маркеров у более чем 50% больных [40–42]. Частота объективных ответов не превышала 4–10%, чаще всего наблюдалась стабилизация опухоли. С созданием аналогов соматостатина было сделано предположение о возможном синергизме между последними и ИФН-α, что индуцировало проведение ряда исследований по оценке возможности комбинированной терапии обоими препаратами. Аналоги соматостатина в качестве монотерапии против комбинации с ИФН-α исследовались в трех рандомизированных клинических исследованиях. При этом в двух исследованиях с октреотидом и ИФН-α было получено повышение выживаемости в группах, получавших комбинированную терапию, но не удалось достичь статистической значимости различий, а в исследовании с ланреотидом и ИФН-α показатели прогрессирующей опухоли были идентичными [43–45]. Из-за недостаточной статистической мощности упомянутых исследований пока не сделаны выводы о воздействии ИФН-α на общую выживаемость и не определены оптимальные режимы дозирования препаратов.

Для высокодифференцированных опухолей ПЖ и других НЭО ЖКТ уже определена ключевая роль таргетной терапии. Проведены рандомизированные исследования, которые показали эффективность применения ингибиторов ангиогенеза, ингибиторов тирозинкиназ и mTOR-ингибиторов у больных с диссеминированными НЭО.

### Ингибиторы mTOR

В последнее время особое внимание привлекают исследования по изучению препаратов из группы ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих (mTOR).

mTOR – серин/треонинкиназная субъединица, которая регулирует рост и деление клеток за счет активации синтеза белка и функционирует как показатель питания, запаса энергии и баланса окислительно-восстановительных реакций в клетке. Сигнальный путь mTOR – PI3K-AKT – играет важную роль в регуляции роста, пролиферации, подвижности, выживаемости клеток, синтезе протеинов и транскрипции [46, 47]. Эндогенным ингибитором mTOR является комплекс туберозного склероза (гены TSC1 и TSC2). Важность mTOR в развитии НЭО подчеркивается тем фактом, что у больных, имеющих герминогенную мутацию гена TSC2, есть склонность к возникновению НЭО ПЖ [48].

Эверолимус (RAD001) ингибирует mTOR в лимфоцитах и клетках опухолей человека, поэтому изначально разрабатывался как иммунодепрессант, а в настоящее время с успехом изучается как противоопухолевый препарат. В первом исследовании II фазы эверолимус изучался у больных с НЭО ЖКТ и ПЖ. Первая группа пациентов получала комбинированное лечение октреотидом-депо в дозе 30 мг каждые 28 дней и эверолимусом в дозе 5 мг ежедневно, вторая группа – октреотидом-депо 30 мг каждые 28 дней и эверолимусом 10 мг ежедневно. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 50 и 63 нед соответственно, 1-, 2- и 3-летняя выживаемость – 83, 81 и 78% соответственно. При дозе эверолимуса 10 мг объективный эффект отмечен в 30% случаев против 13% при дозе эверолимуса 5 мг, медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 72 нед против 50 нед соответственно. У 70% больных с исходно повышенным уровнем хромогранина А на фоне лечения была достигнута нормализация показателя или снижение его уровня более чем на 50% [49, 50].

В последующем исследовании RADIANT-1 (II фаза) пациенты с распространенными прогрессирующими НЭО ПЖ были разделены на 2 группы: монотерапия эверолимусом или эверолимус плюс октреотид-депо. Общая частота ответов составила 9 и 4,4% соответственно. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования при монотерапии составила 9,7 мес, при комбинированном лечении – 16,7 мес. Общая выживаемость через 6, 9, 12 и 15 мес в 1-й группе составила 85, 78,6, 74 и 52,6%, во 2-й группе – 93,2, 90,3, 90,3, 90,3% соответственно [51, 52].

К настоящему времени получены результаты двух крупных плацебо-контролируемых исследований III фазы для оценки эверолимуса при НЭО ЖКТ и ПЖ – RADIANT-2 и RADIANT-3. Это наиболее крупные рандомизированные исследования у пациентов с НЭО с общим количеством участников более 800 человек. В исследовании RADIANT-2 пациенты с НЭО ЖКТ получали эверолимус и октреотид ЛАР или плацебо и октреотид ЛАР. В протоколе RADIANT-3 пациенты с НЭО ПЖ получали лечение эверолимусом или плацебо. В исследовании RADIANT-2 достигнуто улучшение безпрогрессивной выживаемости (ВВП) с 11 мес в группе с плацебо до 16 мес в группе с эверолимусом (статистическая значимость пограничная  $p=1,26$ ) [53]. В исследовании RADIANT-3 показано статистически значимое улучшение ВВП с 4 мес в группе плацебо до 11 мес в группе с эверолимусом ( $p<0,001$ ) [54].

На основании данных RADIANT-3 в настоящее время эверолимус зарегистрирован в США и Европе для лечения пациентов с распространенными высококодифференцированными НЭО ПЖ. Также проходят клинические исследования I–II фазы по оценке эффективности эверолимуса в комбинации с другими препаратами: бевацизумабом, темозоломидом, эрлотинибом и пасиреотидом [55].

### Ингибиторы ангиогенеза

Все НЭО являются высоко васкуляризованными образованиями и часто гиперэкспрессируют фактор роста эндотелия сосудов VEGF и его рецепторы VEGFR 1–3, кроме того, повышение циркулирующих VEGF связано с прогрессированием опухоли [56]. Блокировка пути VEGF является перспективной мишенью для терапии.

**Бевацизумаб** – гуманизированное моноклональное антитело к VEGF, связывающее и нейтрализующее VEGF человека. При НЭО с бевацизумабом проведено несколько исследований II фазы. В рандомизированном исследовании у 44 больных с НЭО, получающих стабильные дозы октреотида, изучался бевацизумаб или пегилированный  $\alpha$ -2 $\beta$ -интерферон в течение 18 нед. При прогрессировании заболевания или после 18 нед терапии больным разрешалось начать комбинированное лечение двумя препаратами. После 18 нед лечения частота ответов в группе бевацизумаба была выше (18%), чем в группе интерферона (0%). Частота прогрессирования была ниже (5% по сравнению с 27%) и, таким образом, лучше ВВП (95% в группе с бевацизумабом и 68% в группе с интерфероном). В настоящее время для подтверждения полученных результатов продолжается набор пациентов в более крупное исследование III фазы (SWOG S0518).

Также в двух исследованиях II фазы изучалась комбинация бевацизумаба и химиотерапии с использованием оксалиплатина при НЭО ЖКТ и ПЖ, где в 20–30% случаев был зафиксирован частичный эффект, а в 60–80% – стабилизация заболевания [57, 58]. При высококодифференцированных НЭО двенадцатиперстной кишки и ПЖ изучаются комбинации бевацизумаба с 5-фторурацилом, при НЭО ЖКТ – комбинации со стрептозотоцином и капецитабином [59].

**Сунитиниб** – низкомолекулярное соединение с мультитаргетной активностью, которое способно ингибировать некоторые белки тирозинкиназных мембранных рецепторов, принимающих участие в основных сигнальных путях ангиогенеза и пролиферации. Блокирует VEGFR 1–3 и фактор роста тромбоцитов PDGF. Сунитиниб изучался у больных с НЭО ЖКТ и ПЖ. Общая частота объективных ответов при НЭО ПЖ составила 16,7%, стабилизация – 68%, медиана БПВ – 7,7 мес, годовая выживаемость – 81,1%. При НЭО ЖКТ частичный эффект составил 2,4%,

Рис. 3. Нейроэндокринные опухоли: основные схемы химиотерапии.

Исследование	n	ОЭ	Длительность (медиана)
Kuke ASCO 2006 TMZ-BEVA/2 нед	17	24%	5
Kulke JCO 2006 TMZ-Талидомид/2 нед	11	45%	13
Beretta, 2006 XELOX, Фаза 2, прогрессирующие	11	27%	–
Isacoff ASCO 2006 CAPE-TMZ Ретроспективное исследование	33	67%	18
Strosberg ASCO 2009 CAPE-TMZ Ретроспективное исследование	17/1 линия	71%	12+
Cassier, 2009 GEMOX/Ретроспективное исследование/прогрессирующие после 2 или > линий	5	40%	–
Oberg, 2001 EP, Foregut, 1 линия	28	56%	9

стабилизация – 83%, медиана ВВП и годовая выживаемость – 10,2 мес и 83,4% соответственно [60]. На основе данных о достаточно высокой частоте ответа при НЭО ПЖ было начато международное рандомизированное исследование III фазы по сравнению сунитиниба с плацебо у больных с прогрессирующими высококодифференцированными НЭО ПЖ. Набор пациентов был досрочно закрыт в связи с выраженным различием в эффективности. Продолжительность жизни без прогрессирования у пациентов, получающих сунитиниб, составила 11,1 мес, в группе плацебо – 5,5 мес ( $p<0,001$ ). Частота объективного ответа при применении сунитиниба была 9,3% [61].

### Химиотерапия

При лечении НЭО промежуточной степени злокачественности G2 традиционно применяют алкилирующие агенты, фторпроизводные и доксорубин. Так, НЭО ПЖ эффективно поддаются лечению препаратом из группы нитрозомочевины стрептозотоцином (СТЗ). В недавнем ретроспективном исследовании, где изучались комбинации СТЗ, 5-фторурацила и доксорубина при НЭО ПЖ, сообщалось о частоте ответа, равной 39% и медиане сохранения ответа – 9,3 мес [62]. В последние годы в лечении НЭО ПЖ появился новый алкилирующий пероральный препарат темозоломид. В ретроспективном исследовании темозоломида в сочетании с капецитабином у 30 пациентов с НЭО ПЖ, не получавших до этого химиотерапии, была достигнута 70% частота объективных ответов и медиана БПВ 18 мес [63].

Проводятся немногочисленные исследования по комбинированному использованию капецитабина, оксалиплатина, гемцитабина, паклитаксела. Некоторые из них представлены на рис. 3.

При низкокодифференцированных НЭО G3 химиотерапия также является основным методом лечения. Для данных опухолей классической комбинацией 1-й линии остается схема EP: эпозид + цисплатин. Эффективность комбинации отмечается в 42–67%, однако длительность ремиссии составляет не более 10 мес и медиана выживаемости таких больных достигает примерно 15 мес [64–66].

### Опыт лечения в РОНЦ РАМН

В отделении амбулаторных методов диагностики и лечения и в отделении химиотерапии проводится диагностика, наблюдение и лекарственная терапия НЭО различных локализаций, в частности опухолей ЖКТ и ПЖ. В настоящее время для НЭО ЖКТ и ПЖ нами исследуется эффективность химиотерапии по стандартной схеме XELOX. Уже проведена оценка лечения 29 пациентов, имеющих



**Таблица 3. Режим XELOX при НЭО гастроэнтеропанкреатической зоны: характеристики больных**

Первичный очаг	n
Кишечник	11 (38%)
Поджелудочная железа	9 (31%)
Поражение печени без ВПО	7 (24%)
Желудок	2 (7%)
Распространенность	
Метастазы в печени	19 (66%)
Повышенные маркеры (ХгА, серотонин, 5-ГИУК)	20 (71%)
Сопутствующая терапия аналогами соматостатина	15 (52%)
Всего проведено курсов химиотерапии	137
Среднее количество курсов	4,7 (2–8)
1-я линия	21 (72%)

**Таблица 4. Результаты химиотерапии XELOX при НЭО ЖКТ и ПЖ**

Стабилизация	25 (86%)
Прогрессирование	4 (14%)
Биохимический ответ	13 (45%)
Медиана ВБП	14 мес
Одногодичная ВБП	60%
Медиана общей выживаемости	Не достигнута

**Рис. 4. Араноза при НЭО: режимы лечения.**

**Араноза (монотерапия): 500–600 мг/м<sup>2</sup> в 1, 2, 3-й дни**  
Каждые 3–4 нед  
10 больных

**Араноза 550–800 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 2-й дни**  
**Кселода 2 г/м<sup>2</sup>/сут (1 г/м<sup>2</sup> x 2 раза в день) в 1–14-й день**  
Каждые 3–4 нед  
12 больных

**Араноза 550–800 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 2-й дни**  
**Доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в 3-й день**  
Каждые 3–4 нед  
1 больной

морфологическую либо цитологическую верификацию НЭО. В исследовании участвовали 11 мужчин и 18 женщин. Средний возраст пациентов составил 56 лет. Обобщенные данные по характеристикам больных и опухолевого поражения представлены в табл. 3.

Первичные НЭО кишечника составили 11 (38%) наблюдений, НЭО ПЖ – 9 (31%), НЭО желудка – 2 (7%), поражение печени без выявленного первичного очага – 7 (24%) наблюдений. Распределение по степени дифференцировки было следующее: НЭО G1 – 1 (3%), НЭО G2 – 18 (62%), НЭО G3 – 7 (24%), в 3 (11%) случаях была только цитологическая верификация. Метастатическое поражение печени выявлено у 19 (66%) больных.

Клинические и биохимические проявления карциноидного синдрома с повышением уровня хромогранина А и серотонина крови, 5-ГИУК мочи были отмечены у 20 (71%) пациентов. Сопутствующую терапию аналогами соматостатина получали 15 (52%) больных. Всего проведено 137 курсов химиотерапии, среднее количество курсов – 4,7. В 1-й линии лечения химиотерапию по схеме XELOX получили 72% больных. Результаты лечения представлены в табл. 4.

Общая эффективность лечения составила 86%, что подтверждено наличием стабилизации болезни у 25 пациентов. В 14% (4) случаев отмечено прогрессирование. Биохимический ответ, подтвержденный снижением уровня хромогранина А и серотонина крови, наблюдался у 13 (45%) пациентов. Медиана ВБП составила 14 мес. Без признаков прогрессирования в течение года живут 60% больных. Медиана общей выживаемости не достигнута. Таким образом, режим XELOX продемонстрировал умеренную эффективность при высоко- и низкодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ, что дает основание продолжить набор пациентов и провести последующий, более детальный анализ возможной эффективности.

Стрептозотоцин – единственный препарат, одобренный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США для лечения распространенных НЭО ПЖ [25]. Является одним из наиболее эффективных препаратов, однако широкое применение стрептозотоцина сдерживается его высокой токсичностью и отсутствием препарата во многих европейских странах. В России стрептозотоцин не зарегистрирован, поэтому довольно интересным является исследование по применению наиболее близкого его структурного аналога – отечественного препарата Араноза.

Араноза – алкилирующий агент, является производным нитрозомочевины. Основной дозолимитирующей токсичностью Аранозы считается миелосупрессия. В Российской Федерации Араноза зарегистрирована для лечения диссеминированной меланомы. Схемы химиотерапии с применением Аранозы представлены на рис. 4.

В группе с Аранозой оценено 23 пациента, из них 13 (57%) пациентов с НЭО ПЖ, 5 (22%) – тонкой кишки, 3 (13%) – слепой кишки, 1 (4%) – прямой кишки, 1 (4%) – с первичным поражением печени. Сопутствующую терапию аналогами соматостатина получали 18 (78%) больных.

Контроль роста опухоли составил 91%; частичный эффект зарегистрирован у 2 (9%) пациентов, стабилизация – у 19 (82%) пациентов, прогрессирование – у 2 (9%) пациентов. Препарат продемонстрировал умеренную токсичность. На основании данных предварительного анализа мы считаем целесообразным продолжение исследования по изучению режимов химиотерапии с Аранозой для лечения больных с диссеминированными формами НЭО ЖКТ и ПЖ.

Таким образом, в настоящее время существуют различные виды лекарственного лечения пациентов с распространенными НЭО ЖКТ и ПЖ, включая биотерапию аналогами соматостатина и интерферонами-α, химиотерапию или таргетную терапию, что позволяет увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных.

#### Литература

1. Ganberg D, Oberg K. Update on cancer treatment 2006; 1: 75–84.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after «Carcinoid». Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35 825 cases in the US. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–72.
3. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumours. *Endocrinol Rev* 2004; 25: 458–511.
4. Lesurtel M, Soll C, Graf R, Clavien P. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives. *Cell Moll Life Sci* 2008; 65: 940–52.
5. Modlin IM, Lye KD, Kidd MA. 5-decade analysis of 13 715 carcinoid tumours. *Cancer* 2003; 97: 934–59.
6. Гуревич ЛЕ., Корсакова НА. Морфологические факторы прогноза нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология, радиология. 2010; 2: 20–3.
7. Janson E, Holmberg L, Stritsberg M et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997; 8: 685–90.
8. Yao J, Lombard-Bobas C, Baudin E et al. Diallyl oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: A phase II trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 69–76.
9. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumours – a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 1999; 10 (Suppl. 2): 53–8.
10. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumours. *N Engl J Med* 1999; 340: 858–68.
11. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ et al. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998; 352: 799–805.
12. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumours. *Endocrinol Rev* 2004; 25: 458–511.
13. Kirsbom PM, Kberani AR, Onaitis M et al. Carcinoids of unknown origin: comparative analysis with foregut, midgut, and hindgut carcinoids. *Surgery* 1998; 124: 1063–70.
14. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. World Health Organization: International Histological Classification of Tumors: Histological Typing of Endocrine Tumors. Berlin: Springer 2000.

# САНДОСТАТИН® ЛАР УСТРАНЯЕТ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

## ЭФФЕКТИВНО И БЕЗОПАСНО<sup>1-4</sup>



**Сандостатин® ЛАР** — доказанная эффективность при применении один раз в месяц в лечении симптомов нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, а также в контроле опухолевой активности<sup>1-4</sup>

- на **42%** уменьшает частоту диареи\*<sup>1,4</sup>
- на **84%** уменьшает частоту приливов\*<sup>1,4</sup>
- на **50%** подавляет уровень 5 гидроксиндолуксусной кислоты (5-ГИУК)\*<sup>1,2</sup>
- Продемонстрирована стабилизация заболевания у ряда пациентов<sup>1,2</sup>
- Хорошая переносимость в сочетании с установленным профилем безопасности<sup>3,4</sup>
- Более **4 миллионов** доз препарата Сандостатин® ЛАР введено во всем мире<sup>4</sup>
- Более **6 000** опубликованных статей<sup>‡§4,5</sup>
- Более **600** клинических исследований<sup>‡§4,5</sup>

\* В лечении карциноидного синдрома.

<sup>1</sup> Долгосрочные преимущества продемонстрированы у пациентов с прогрессирующим заболеванием, у которых отмечается стабилизация через 3–6 месяцев в мультицентровом исследовании II фазы.

<sup>‡</sup> Включая исследования, проводимые по акромегалии и функционально активным гастроэнтеропанкреатическим нейроэндокринным опухолям.

<sup>§</sup> Сочетает опыт применения короткого Сандостатина® и пролонгированных форм препарата Сандостатин® ЛАР.

### Сандостатин® ЛАР/Sandostatin® LAR

**Лекарственная форма:** октреотид (в форме ацетата) 10 мг, 20 мг или 30 мг. Микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения 10 мг, 20 мг и 30 мг /в комплекте с растворителем (шприцы) и двумя стерильными иглами. **Показания:** • Лечение больных акромегалией в следующих случаях: когда адекватный контроль проявлений заболевания осуществляется за счет подкожного введения Сандостатина; когда отсутствует эффект от хирургического лечения, лучевой терапии (или эти методы вообще неэффективны), а также для краткосрочного лечения в промежутках между курсами лучевой терапии— до полного развития эффекта последней. • Лечение больных с симптомами эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы: карциноидные опухоли с проявлениями карциноидного синдрома; ВИПомы; глюкагономы; гастриномы/синдром Золлингера-Эллисона; инсулиномы, соматотилибериномы. **Дозы и способ применения:** по 10–30 мг каждые 4 недели только глубоко внутримышечно, в ягодичную мышцу. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата. **Предосторожности:** при развитии брадикардии возможно снизить дозы β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс. При длительном назначении Сандостатина ЛАР — контролировать функцию щитовидной железы. С осторожностью: у пациентов с инсулиномы, сахарным диабетом, при беременности. При применении Сандостатина ЛАР следует использовать надежные способы контрацепции. В период грудного вскармливания терапию препаратом следует прекратить. Необходимо регулярно проводить обследование желчного пузыря. У пациентов с дефицитом витамина В12 в анамнезе - контролировать содержание кобаламина. **Взаимодействие:** октреотид нарушает всасывание из кишечника циклоспорина и циметидина; повышает биодоступность бромокриптина. С осторожностью применять одновременно с препаратами, метаболизирующимися преимущественно изоферментом CYP 3A4 и имеющими узкий терапевтический диапазон. **Побочные эффекты:** очень часто (≥1/10): диарея, боль в животе, тошнота, запоры, метеоризм, головная боль, холелитиаз, гипергликемия, боль в месте инъекции препарата. Часто (≥1/100, <1/10): диспепсия, рвота, вздутие живота, стеноз, послабление/изменение цвета стула, головокружение, гипотиреозидизм, нарушения функции щитовидной железы (снижение в плазме крови уровня ТТГ, общего и свободного тироксина), холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микросталлов холестерина), гипербилирубинемия, гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, анорексия, повышение уровня печеночных трансаминаз, зуд, сыпь, алопеция, одышка и брадикардия. Иногда (≥1/1000, <1/100): дегидратация и тахикардия. При применении препарата в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления: анафилактика, аллергия/реакции гиперчувствительности, крапивница, острый панкреатит, острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаз, желтуха, холестатическая желтуха, аритмия, повышение уровня щелочной фосфатазы и гаммаглобулинотрансферазы. **Форма выпуска:** микросферы для приготовления суспензии для инъекций 10 мг, 20 мг или 30 мг во флаконах по 1 шт. в упаковке в комплекте с 2 ампулами с растворителем (2 мл в ампуле) и устройством для введения (1 пластиковый шприц объемом 5 мл, 2 иглы 20-го калибра и 2 спиртовых тампона).

**Перед назначением препарата, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению.**

**Новartis Фарма АГ, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария.**

**Регистрационное удостоверение № П N012891/01 от 07.12.2007.**

**Литература:** 1. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. J Clin Oncol. 1999;17:600-606. 2. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. Gut. 1996;38:430-438. 3. Sandostatin® LAR Basic Prescribing Information, Novartis Pharma. 4. Data on file, Novartis Pharma. 5. Pubmed [database online]. National Center for Biotechnology Information. Available at: <http://www.ncbi.nlm.gov>. Accessed May 16, 2006.

**Сандостатин® ЛАР**  
ОКТРЕОТИД/МИКРОСФЕРЫ для приготовления  
СУСПЕНЗИИ для в/м введения

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПОДТВЕРЖДЕННАЯ ФАКТАМИ

**NOVARTIS**  
ONCOLOGY

Полную информацию о препарате можно получить  
в ООО «Новartis Фарма»: 115035 Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2  
Тел.: (495) 967 1270. Факс: (495) 967 1268. [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

© 2010 Novartis  
SAS/AM/A4/1011/5000



15. Rindi G, Kloppel G, Albman H et al. *Virch Arch* 2006; 449: 395–401.
16. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV et al. *Surg Path* 2010; 34 (3): 300–13.
17. Bosman FT et al. *WHO Classification of Tumor soft be Digestive System*. Lyon, France: IARC Press 2010.
18. Evers BM, Parekh D, Townsend CM et al. Somatostatin and analogues in the treatment of cancer. *Ann Surg* 1991; 213 (3): 190–8.
19. Reichlin S. Somatostatin. *N Engl J Med* 1983; 309 (24): 1495–501.
20. Brazeau P, Guillemin R. Somatostatin: newcomer from the hypothalamus. *N Engl J Med* 1974; 290 (17): 963–4.
21. Lamberts SW, van der Lely AJ, Herder WW et al. Octreotide. *N Eng J Med* 1996; 334 (4): 246–54.
22. Maurer R, Reubi JC. Somatostatin receptors. *JAMA* 1985; 253 (18): 2741.
23. Bousquet C, Puente E, Buscaill L et al. Antiproliferative effect of somatostatin and analogs. *Chemotherapy* 2001; 47 (Suppl. 2): 30–9.
24. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome: evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986; 315 (11): 663–6.
25. Rubin J, Ajani J, Schirmer W et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17 (2): 600–6.
26. Oberg K, Kvols L, Caplin M et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15 (6): 966–73.
27. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E et al. Antitumor activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1014–9.
28. Ducreux M, Ruzsaniewski P, Chayvialle JA et al. The antitumoral effect of the longacting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3276–81.
29. Ricci S, Antonusso A, Galli L et al. Octreotide acetate long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumours pretreated with lanreotide. *Ann Oncol* 2000; 11: 1127–30.
30. Eriksson B, Renstrup J, Imam H et al. High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumours: clinical and biological effects. *Ann Oncol* 1997; 8: 1041–4.
31. Kolby L, Persson G, Franzen S et al. Randomized clinical trial of the effects of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003; 90: 687–93.
32. Faiss S, Pape UF, Bobmig M et al. Prospective, randomized multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alpha and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689–96.
33. Arnold R, Rinke A, Klose KJ et al. Octreotide versus octreotide plus interferon alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumours: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 761–71.
34. Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2008; 16 (24): 2963–70.
35. Serri O, Brazeau P, Kachra Z et al. Octreotide inhibits insulin-like growth factor I hepatic gene expression in the hypophysectomized rat: evidence for a direct and indirect mechanism of action. *Endocrinol* 1992; 130 (4): 1816–21.
36. Woltering EA, Watson JC, Alperin-Lea RC et al. Somatostatin analogs: angiogenesis inhibitors with novel mechanisms of action. *Invest New Drugs* 1997; 15 (1): 77–86.
37. Kumar M, Liu ZR, Thapa L et al. Antiangiogenic effect of somatostatin receptor subtype 2 on pancreatic cancer cell line: inhibition of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 expression in vitro. *World J Gastroenterol* 2004; 10 (3): 393–9.
38. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656–63.
39. Kvols LK, Wiedenmann K, Oberg J. Safety and efficacy of pasireotide (SOM 230) in patients with metastatic carcinoid tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006; ASCO Ann Meet Proc Part I 2006.
40. Oberg K, Funai K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309 (3): 129–33.
41. Biesma B, Willemsse PH, Mulder NH et al. Recombinant interferon alpha-2b in patients with metastatic apudomas: effect on tumours and tumour markers. *Br J Cancer* 1992; 66 (5): 850–5.
42. Eriksson B, Oberg K, Alm G et al. Treatment of malignant endocrine pancreatic tumours with human leucocyte interferon. *Lancet* 1986; 2 (8519): 1307–9.
43. Kolby L, Persson G, Franzén S et al. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003; 90 (6): 687–93.
44. Faiss S, Scherübl H, Riecken EO et al. Interferon-alpha versus somatostatin or the combination of both in metastatic neuroendocrine gut and pancreatic tumours. *Digestion* 1996; 57 (Suppl. 1): 84–5.
45. Arnold R, Rinke A, Klose KJ et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (8): 761–71.
46. Aoki M, Blazek E, Vogt P. A role of the kinase mTOR in cellular transformation induced by the oncoproteins P3k and Akt. *Poc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 136–41.
47. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by angiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; 8 (2): 128–35.
48. Verboef S, van Diemen-Steenvoorde R, Akkersdijk WL et al. Malignant pancreatic tumour within the spectrum of tuberous sclerosis complex in childhood. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (4): 284–7.
49. Yao J, Phan A, Chang D et al. Efficacy of RAD 001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low to intermediate grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (26): 4311–18.
50. Tabemero J, Rojo F, Calvo E et al. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26 (10): 1603–10.
51. Kulke M, Leuz H, Meropol N et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403–10.
52. Yao J, Lombard-Bobas C, Baudin E et al. A phase II trial of daily oral RAD001 (everolimus) in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy. *ASCO GI* 2009; p. 1603–10.
53. Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus I octreotide LAR vs placebo I octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2). Paper presented at: 35th Eur Society for Med Oncology Congress 2010; Milan, Italy. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 8): 4.
54. Yao JC, Shah MH, Ito T et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–23.
55. Capdevila J, Salazar R. Molecular target therapy methods in treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Targ Oncol* 2009; 4: 287–96.
56. Terris B, Scaozec JY, Rubbia L et al. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours. *Histopathol* 1998; 32 (2): 133–8.
57. Kunz P, Kuo T, Kaiser H. A Phase II study of capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors: preliminary results. *Proc ASCO* 2008; 26: 15502.
58. Venook A, Ko A, Tempero M et al. Phase II trial of FOLFOX plus bevacizumab in advanced, progressive neuroendocrine tumors. *Proc ASCO* 2008; 26: 15545.
59. Capdevila J, Salazar R. Molecular target therapy methods in treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Targ Oncol* 2009; 4: 287–96.
60. Kulke M, Leuz H, Meropol N et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403–10.
61. Raymond E, Daban L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501–13.
62. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22 (23): 4762–71.
63. Strosberg JR, Fine RL, Choi J et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117 (2): 268–75.
64. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227–32.
65. Seits J, Perrier H, Giovannini M et al. Cancer neuroendocrines anaplasiques avances: interet de l'association VP 16 CDDP. *Bull Cancer* 1995; 82: 433–4.
66. Mityr E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81: 1351–5.



# Рациональное лекарственное лечение немелкоклеточного рака легкого

Е.И.Борисова, С.Л.Гуторов

Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

## Резюме

Представлены данные о современном состоянии проблемы лекарственного лечения немелкоклеточного рака легкого. Показано прогностическое значение ряда мутаций в опухоли и их роль в качестве мишеней для таргетной терапии. Дан краткий анализ подходов к выбору рациональных режимов терапии в зависимости от морфологического строения опухоли.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, морфология опухоли, химиотерапия, таргетная терапия.

## Rational drug therapy of non-small cell lung cancer

E.I.Borisova, S.L.Gutorov

NNBlokhin Russian Cancer Research Center

## Summary

The data on the current status for drug treatment of non-small cell lung cancer are presented. The prognostic significance of several mutations in tumors and their role as a target for anticancer therapy are shown. A brief analysis of the approaches for rational treatment regimens based on histology subtypes of non-small cell lung cancer is performed.

**Key words:** non-small cell lung cancer, histology subtypes, chemotherapy, targeted therapy.

## Сведения об авторах

Борисова Елена Ивановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.

Гуторов Сергей Львович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. E-mail: slgutorov@gmail.com

Лечение немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в последние годы претерпевает качественные изменения, суть которых – переход от эмпирической химиотерапии, зависящей только от стадии заболевания, к лечению, основанному на гистологических и молекулярных данных.

Развитие науки в этом направлении способствовало более глубокому пониманию патогенеза опухоли, изучению прогностического значения ряда мутаций, разработке и внедрению новых препаратов, рассчитанных на «точечное воздействие» на эти мутации, – таргетной терапии.

Разумеется, пока у нас недостаточно данных, чтобы для каждого случая дать свой специфический алгоритм лечения, основанный на морфологических данных. В этой статье мы попытались суммировать результаты достижений в этой области, известные в настоящее время.

Прогностическое значение при НМРЛ имеет ряд клинических факторов: стадия заболевания (TNM), гистологический тип опухоли, потеря веса на момент начала лечения, наличие анемии, общее состояние по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), локализация метастазов и др.

Изучается прогностическое значение молекулярных маркеров. Jonson и соавт. [1] у пациентов с диссеминированной аденокарциномой показал, что KRAS-мутации являются предикторами худшей выживаемости, EGFR-мутации – наоборот. При выявлении KRAS-мутаций медиана общей выживаемости (ОВ) составила 15 мес, при наличии EGFR-мутации – 37 мес (у больных с диким типом EGFR и KRAS медиана ОВ была промежуточной и составила 23 мес).

Маркерами, указывающими на плохой прогноз, являются: сниженная экспрессия RASSF1A, FHIT, снижение экспрессии катенинов и E-кадгерина, сниженные ERCC1 и RRM1, снижение p53, гена ретинобластомы, p16INK4A и p15INK4B, повышение теломеразной активности, гиперэкспрессия EGFR, матрикс металлопротеиназы, HER-2/neu, VEGF, гиперэкспрессия c-Met, гиперэкспрессия мутированного p53, гиперэкспрессия урокиназы плазминоген активатора, промоторов ангиогенеза, сниженная экспрессия гена nm23 и низкий KAI1/CD82 [2].

До 2006 г. вне зависимости от морфологии диссеминированного НМРЛ стандартом лечения 1-й линии считались двойные режимы (дублеты), включающие препараты платины.

Вошедшие к 2000 г. в практику «новые» препараты третьего поколения (паклитаксел, винорельбин, гемцитабин, доцетаксел, иринотекан) в комбинации с цисплатином или карбоплатином показали более высокую эффективность, чем ранее используемые дублеты, включающие эпозид, митомицин, ифосфамид.

При прочих равных условиях режимы с включением цисплатина предпочтительнее таковых с карбоплатином. Судя по результатам метаанализа CISCA (и в меньшей степени Notta), было продемонстрировано преимущество в частоте достижения эффекта и выживаемости больных, получавших цисплатин, без значимого увеличения токсичности режимов [2]. При неплоскоклеточном раке комбинации с включением карбоплатина ассоциировались со статистически значимым увеличением смертности больных.

В общей популяции больных эффективность платино-содержащих дублетов одинакова. В исследовании ESO1594 проводили прямое сравнение комбинаций гемцитабин + цисплатин, доцетаксел + цисплатин, паклитаксел + карбоплатин, с одной стороны, с режимом паклитаксел + цисплатин. При анализе результатов лечения 1163 пациентов не получено существенного различия в частоте достижения объективного эффекта (ОЭ), медианы ОВ и 1-годовой выживаемости. Необходимо отметить достоверное увеличение медианы времени без прогрессирования (ВВП) у больных, получавших гемцитабин + цисплатин (4,5 мес vs 3,5 мес,  $p=0,002$ ), но при этом была чаще 4-я степень тромбоцитопении, анемии и почечная токсичность [3]. Возможно, эта эффективность была связана с преобладанием в подгруппе больных плоскоклеточным раком легкого.

Достоверная связь гистологического подтипа НМРЛ с результатами химиотерапии впервые была установлена в 2008 г. Пеметрексед (Алимта) оказался единственным цитостатиком, эффективность которого зависела от гистологического типа НМРЛ. В крупном исследовании JMDB [4] 1725 больных были рандомизированы в соотношении 1:1 на лечение цисплатин + гемцитабин или цисплатин + пеметрексед. В общей популяции больных ОВ была одинаковой в обеих группах (10,3 мес vs 10,3 мес). В то же время при аденокарциноме и при крупноклеточном раке в группе лечения пеметрекседом ее значения были достоверно выше (12,6 мес vs 10,9 мес,  $p=0,03$  и 10,4 мес vs 6,7 мес,  $p=0,005$  соответственно). При плоскоклеточном раке получены противоположные результаты, медиана ОВ соста-

Таблица 1. Молекулярные маркеры при различных гистологических подтипах опухоли

Гистологический тип	Иммуногистохимический маркер	Молекулярный профиль
Аденокарцинома	CK7+, CK20- Высокодифференцированная аденокарцинома: TTF1+ Метастатическая аденокарцинома: TTF1-	EGFR Мутация киназного домена: 10–40% Вариант III мутации: редко FISH+: 45–50% ИГХ+: 60–90% P53-мутации: 50–70% PI3KCA Мутации: 2% Амплификация: 6% EML4-ALK: 1–13%
Бронхоальвеолярная аденокарцинома; аденокарцинома с продукцией муцина	TTF1- CK20+	KRAS-мутации: 20%
Плоскоклеточный рак	TTF1- CK5+, CK6+ P63+	EGFR Мутация киназного домена: редко Амплификации: 30% Вариант III мутации: 5% P53-мутации: 60–70% PI3KCA Мутации: 2% Амплификация: 33% KRAS-мутации: редко
Крупноклеточный рак	TTF1+: 50% Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома: NCAM, хромогранин, синаптофизин	

вила в группе с пеметрекседом 9,4 мес, в группе с гемцитабином – 10,8 мес ( $p=0,05$ ). В этом исследовании единственным фактором, ассоциированным с эффективностью химиотерапии с включением пеметрекседа, оказался гистологический тип опухоли.

Продолжается изучение причин избирательной эффективности пеметрекседа при различных гистологических формах опухоли. Пеметрексед – это мультитаргетный антифолат, ингибирующий как минимум три различных энзима: тимидилатсинтазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR), глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазу (GARFT). Поступая в опухолевые клетки, пеметрексед превращается в полиглутаматные формы с помощью фермента фолилполиглутаматсинтазы. Полиглутаматные формы задерживаются в опухолевых клетках и являются значительно более мощными ингибиторами TS и GARFT. Полиглутаматия – это процесс, зависящий от времени и концентрации, который встречается в опухолевых клетках и в меньшей степени в нормальных тканях. У полиглутамированных метаболитов увеличен период полувыведения, вследствие чего увеличивается продолжительность действия и концентрация препарата в опухолевых клетках. Таким образом, пеметрексед является препаратом с преимущественно внутриопухолевой активацией, что увеличивает эффективность при минимальном токсическом воздействии на нормальные ткани. На клеточных линиях было показано, что эффективность препарата была ниже в случае выявления гиперэкспрессии TS и DHFR. Возможно, истинным предиктивным фактором является не гистологическая форма, а уровень TS. Показано, что ее средний уровень выше при крупноклеточном и при плоскоклеточном раке в сравнении с аденокарциномой. Предклинические данные свидетельствовали, что низкие уровни TS, DHFR, GARFT, MRP4, MRP5 коррелируют с повышенной чувствительностью к пеметрекседу [5].

Связь частоты достижения эффекта в 1-й линии с гистологическим типом была продемонстрирована в исследовании III фазы при сравнении альбумин-связанного паклитаксела (наб-паклитаксел, Абраксан) в комбинации с карбоплатином со стандартным режимом паклитаксел + карбоплатин. В группе наб-паклитаксела ОЭ достигался достоверно чаще (33% vs 25%,  $p=0,005$ ), лучшие результаты были у больных плоскоклеточным раком (41% vs 25%,  $p<0,001$ ) [6].

Внедрение в 1-ю линию лечения бевацизумаба (моноклональное антитело к VEGF) в комбинации с химиотерапией увеличило эффективность терапии, однако при этом возникла необходимость также учитывать гистологиче-

скую форму опухоли. У больных плоскоклеточным раком легкого в сравнении с аденокарциномой значительно повышается риск жизнеугрожающего кровотечения при включении в режим бевацизумаба. В исследовании III фазы E 4599 [7] проведено сравнение химиотерапии паклитаксел + карбоплатин в комбинации с бевацизумабом и без него у 878 больных. Эффективность лечения была достоверно выше в группе с бевацизумабом. ОЭ – 35% vs 15%,  $p<0,001$ , медиана ОБ – 12,3 мес vs 10,3 мес,  $p=0,003$ , медиана ВВП 6,2 мес vs 4,5 мес,  $p<0,001$ . На основании полученных результатов бевацизумаб был одобрен в США в комбинации с карбоплатином и паклитакселом для 1-й линии распространенного неплюскоклеточного НМРЛ.

До последнего времени тактика лечения НМРЛ предусматривала проведение 4–6 индукционных курсов и возобновление терапии при прогрессировании болезни. Данный подход основан на нарастании кумулятивной токсичности при увеличении числа курсов химиотерапии. При этом подавляющее большинство больных в течение первых 2–3 мес имели прогрессирование болезни, и более чем в 50% случаев их соматический статус лимитировал возможность проведения 2-й линии лечения. Это послужило основанием разработки поддерживающей фазы альтернативными индукционными препаратами. Исходя из доступных данных, можно утверждать, что наиболее эффективными оказались доцетаксел, пеметрексед и эрлотиниб.

В исследовании JMEN 663 больных после 4 циклов стандартной химиотерапии с включением препаратов платины, при отсутствии прогрессирования, были рандомизированы на получение поддерживающего лечения пеметрекседом или плацебо [8]. Пеметрексед значимо улучшил ВВП (4,3 мес vs 2,6 мес, HR 0,50,  $p<0,0001$ ) и ОБ (13,4 мес vs 10,6 мес, HR 0,79,  $p<0,012$ ). При анализе эффективности в зависимости от гистологического строения опухоли отмечено, что лучшие результаты были у больных, имевших неплюскоклеточный рак. В группе пеметрекседа в сравнении с плацебо были выше ВВП (4,5 мес vs 2,6 мес, HR 0,44,  $p<0,0001$ ) и ОБ (15,5 мес vs 10,3 мес, HR 0,70,  $p<0,002$ ). При плоскоклеточном раке ВВП и ОБ значимо не отличались. При этом максимальное преимущество в ОБ имели больные со стабилизацией болезни после индукционной фазы.

В последнее время изучение патогенеза привело к выделению ряда мутаций и внедрению таргетных препаратов в лечение НМРЛ. В табл. 1 представлены некоторые молекулярные маркеры, ассоциированные с гистологическими подтипами НМРЛ [9].

Мутации гена EGFR чаще встречаются при аденокарциноме легкого, в то время как гиперэкспрессия EGFR ассоциируется обычно с плоскоклеточной карциномой. EGFR-мутации выявляются чаще у больных азиатской расы, женщин и мало или совсем не куривших больных [10]. Мутации KRAS в подавляющем большинстве случаев определяются в опухолях, имеющих дикий тип EGFR, как правило, при аденокарциноме. Муцинозная структура аденокарциномы коррелирует с наличием KRAS-мутации и диким типом EGFR. Слияние EML4-ALK выявляется почти исключительно при аденокарциноме, имеются немногочисленные данные о роли этой мутации в развитии резистентности к ингибиторам тирозинкиназ.

Воздействие на мутантные онкогены, ответственные за возникновение и развитие опухоли, является перспективным в лечении НМРЛ. EGFR-мутации иллюстрируют терапевтическую значимость молекулярных особенностей опухолей. Наличие EGFR-мутации четко коррелирует с эффективностью ингибиторов эпидермальных рецепторов ростовых факторов, с частотой ОЭ более 70%, по данным ряда исследований. В настоящее время ингибиторы тирозинкиназ – gefitinib и эрлотиниб – активно применяются при лечении НМРЛ. Эрлотиниб (Тарцева) – одобрен для самостоятельного применения у пациентов с распространенным НМРЛ во 2 и 3-й линиях лечения. При аденокарциноме в сравнении с другими гистологическими типами отмечен более высокий ОЭ без влияния на ОВ. Gefitinib (Иресса) – одобрен при распространенном НМРЛ, при выявлении мутации EGFR. Его эффективность была также выше при аденокарциноме.

В исследовании III фазы INTEREST 1433 больных НМРЛ, получивших не менее 1-й линии предшествующего лечения, были рандомизированы на лечение gefitinibом или доцетакселом. Не отмечено различий в ОВ в двух группах; при анализе молекулярных факторов (мутации и амплификации EGFR, мутации KRAS) не выявлено различий в ОВ, хотя частота ОЭ и ВДП была лучше при мутации EGFR [11].

Одновременное назначение ингибиторов тирозинкиназ с химиотерапией нецелесообразно. Как показало исследование CALGB30406, при комбинации эрлотиниба с химиотерапией (карбоплатин + паклитаксел) эффективность была не выше, чем при самостоятельном применении эрлотиниба, при этом токсичность значительно повышалась. Эрлотиниб показал хорошие результаты при применении в качестве поддерживающего лечения после 1-й линии химиотерапии НМРЛ у больных, не имеющих прогрессирования. Отмечено статистически значимое увеличение ВБП и ОВ. Эрлотиниб был эффективен как при диком типе, так и при наличии мутации EGFR. У больных с мутацией EGFR отмечен более выраженный эффект эрлотиниба в плане увеличения ВБП [12].

Другим молекулярным прогностическим фактором оказалось число копий гена EGFR, которое коррелировало с ухудшением выживаемости и лучшим ответом на эрлотиниб, по данным Канадского исследования BR.21 [13].

Разрабатываются также прогностические модели, учитывающие не только молекулярные маркеры, но и комбинации других факторов. В исследовании M.Florescu [14] проведена попытка идентификации таковых, возможно, влияющих на вероятность реализации эффекта эрлотиниба. Выделено 10 факторов: анамнез курения, состояние больного (ECOG), эффективность ранее проведенного лечения, потеря веса, наличие анемии, уровень ЛДГ, время от момента постановки диагноза до начала лечения, количество предыдущих режимов химиотерапии, экспрессия EGFR, этническая принадлежность. На основании этих данных были сформированы 4 группы (низкого, промежуточно-низкого, промежуточно-высокого и высокого рисков), где наименьший риск соответствовал наибольшей выживаемости. Метод позволял выделить группу пациентов с низкой вероятностью эффекта эрлотиниба, которым более целесообразно назначение химиотерапии.

Предложен также метод отбора больных с учетом только клинических проявлений болезни [15]. Выделено три группы, в которых применение эрлотиниба позволило добиться максимального увеличения продолжительности жизни. Первая группа – больные неплюскоклеточным раком лег-

кого с хорошим соматическим статусом (ECOG-0-1). Медиана ОВ у получавших эрлотиниб в сравнении с плацебо составила 10 мес vs 4,2 мес. Вторая группа – никогда не курившие. Прием эрлотиниба у этих больных приводил к трехкратному повышению медианы ОВ: 13,37 мес vs 4,32 мес. Третья группа – принадлежность к женскому полу с аденокарциномой легкого. Медиана ОВ составила 11,75 мес vs 3,91 мес соответственно.

Установление прогностической роли ряда перечисленных факторов позволило выделить группу больных, имеющих максимальные шансы реализации лечебного эффекта, что, в свою очередь, инициировало ряд исследований эффективности ингибиторов EGFR в 1-й линии.

В крупном исследовании III фазы IPASS, в азиатской популяции, сравнили gefitinib с химиотерапией паклитаксел + карбоплатин в 1-й линии при ограниченных критериях включения (аденокарцинома, не курившие или мало курившие пациенты, исходное состояние по критериям ВОЗ 0–2) [16]. В обеих группах ОВ была одинаковой, при этом у получавших gefitinib было значительно лучше качество жизни. Медиана ВБП была одинаковой, однако процент больных, не имевших прогрессирование в течение первого года, был значительно выше в группе gefitiniba (24,9% vs 6,7%, HR=0,74, CI 95%,  $p<0,0001$ ).

Выявленная корреляция эффективности лечения ингибиторами EGFR с наличием мутированного статуса [17] изменила дизайн последующих исследований. При сравнении с платиносодержащими дублетами у больных с мутацией EGFR [18, 19], получавших gefitinib или эрлотиниб, была значимо более высокая лечебная эффективность.

В исследовании OPTIMAL у 165 ранее нелеченных больных IIIB/IV стадии с наличием EGFR-активирующих мутаций (делеция в экзоне 19 или мутация в экзоне 21: L858R) проведено прямое сравнение эрлотиниба с химиотерапией карбоплатин и гемцитабином. ОЭ достигался достоверно чаще в группе эрлотиниба: 83% vs 36%,  $p<0,0001$ . При этом была достигнута необычайно высокая медиана ВБП: 13,1 мес vs 4,6 мес, HR=0,16 (0,10–0,26),  $p<0,0001$  [20].

Сходные предварительные результаты получены в аналогичном по дизайну исследовании EURTAC, где эрлотиниб сравнивали с платиносодержащей химиотерапией у 174 больных – европейцев. ОЭ в группе эрлотиниба достигался достоверно чаще (54,5% vs 10,5%,  $p=0,0001$ ); были выше медианы ВБП (9,4 мес vs 5,2 мес,  $p=0,0001$ , HR=0,42) и недостоверно – ОВ (22,9 мес vs 18,8 мес, 0,42, HR=0,80) [21].

ОЭ gefitiniba в 1-й линии у пожилых (старше 75 лет) больных с мутациями EGFR достигал 74%, с учетом стабилизации, контроль заболевания составил 90%, при высокой медиане ВБП – 13,6 мес [22].

KRAS-мутации при НМРЛ встречаются довольно часто (см. табл. 1). Чаще они выявляются при аденокарциноме, значительно реже – при плоскоклеточном раке; опухоли с KRAS-мутациями почти всегда имеют немутированный статус EGFR и не имеют EML4-ALK-транслокации [23]. Однако имеются единичные сообщения об одновременном выявлении мутированного статуса EGFR и KRAS, ассоциируемые со снижением чувствительности к ингибиторам EGFR.

При метастатическом раке толстой кишки четко установлена связь KRAS-мутации и эффекта анти-EGFR-терапии. Доступны предклинические данные о снижении эффективности ингибиторов тирозинкиназ при НМРЛ с наличием мутации KRAS. Однако в клинических исследованиях с ретроспективным тестированием KRAS данная связь не была выявлена. Два крупных метаанализа [24, 25] показали значимое снижение ОЭ лечения ингибиторами тирозинкиназ при наличии мутации KRAS. Тем не менее в этих исследованиях не было представлено достаточных данных, чтобы сделать заключение о ее влиянии на ВБП и ОВ. В исследованиях III фазы SATURN и INTEREST [26, 27] после ретроспективного тестирования не установлено влияния KRAS-мутации на ВБП. В исследовании INTEREST не было различий в частоте достижения ОЭ и медианах ОВ.

Основываясь на данных, полученных при лечении рака толстой кишки, в исследованиях BMS-099 и First-Line Erlbitux in Lung Cancer (FLEX) проведен анализ эффективности химиотерапии платиносодержащими дублетами в комбинации с цетуксимабом с учетом статуса KRAS. Включение це-



**Таблица 2. Частота различных мутаций при немелкоклеточном раке легкого [30]**

	Аденокарцинома, %	Плоскоклеточный рак, %
ALK	5–15	<5
HER-2	<5	0
BRAF	<5	0
PIK3CA	<5	<5
AKT1	0	<5
MAP2K1	<5	0
MET	<5	<5

туксимаба в режимы не улучшало частоту ОЭ, ВВП и ОВ как при наличии мутации KRAS, так и его диком типе [28, 29].

Таким образом, в настоящее время нет достаточных данных об определяющем влиянии статуса KRAS на выбор режима с включением как ингибиторов тирозинкиназ EGFR, так и анти-EGFR-моноклональных антител. В стадии разработки пока остается создание таргетных препаратов, которые могли бы воздействовать на мутацию KRAS.

В последнее десятилетие открыт и исследуется ряд других мутаций, встречающихся при НМРЛ (табл. 2).

Транслокация EML4-ALK встречается в 3–7% случаев НМРЛ, чаще при аденокарциноме, у молодых, никогда или мало куривших больных, в основном при диком типе EGFR. Ингибитор ALK PF-02341066 показал эффективность при наличии данной мутации в исследовании I-II фазы, при этом у 47 (58%) из 81 больного с наличием данной мутации достигнут контроль заболевания. В настоящее время проводится исследование III фазы.

Амплификация HER-2 выявляется у 2% больных НМРЛ. Мутации HER-2 чаще встречаются у никогда не куривших, женщин, азиатов, в основном при аденокарциноме; не выявляются в опухолях с мутациями EGFR и KRAS. Трастузумаб – моноклональное антитело к HER-2 – показал минимальную эффективность при лечении НМРЛ с неизвестным HER-2-статусом. У одного пациента с резистентной HER-2-позитивной аденокарциномой легкого был описан эффект при применении паклитаксела в комбинации с трастузумабом [31]. Клеточные модели опухоли с этой мутацией были чувствительны к ингибиторам тирозинкиназ, действующим на EGFR и HER-2 (лапатиниб), но ингибиторы только EGFR были неэффективны. BIBW2992, ингибитор тирозинкиназ EGFR и HER-2, в комбинации с mTOR-ингибитором сиролimusом показал эффективность в предклинических исследованиях и при лечении аденокарциномы легкого с мутацией HER-2 [32]. Ожидается, что BIBW2992 будет эффективным в случаях резистентности к эрлотинибу/гефитинибу, которая может быть обусловлена мутацией T790M [2].

PIK3CA-мутации встречаются примерно в 2% случаев НМРЛ, с одинаковой частотой при аденокарциноме и плоскоклеточном раке, могут сочетаться с мутациями EGFR. Многочисленные ингибиторы PI3K (BEZ235, GDC-0941, XL147) в настоящее время находятся в стадии разработки.

Мутации гена AKT1 встречаются у 1% больных НМРЛ только при плоскоклеточном раке. Проводятся исследования I фазы ингибитора протеинкиназы VMK2206.

BRAF-мутации обнаруживаются у 1–3% больных НМРЛ, чаще всего при аденокарциноме, никогда не сочетаются с мутациями EGFR и KRAS. Многочисленные ингибиторы BRAF (PLX4032, GSK2118436 и др.) находятся в стадии разработки. Сорафениб, разработанный как ингибитор BRAF, но являющийся мультикиназным ингибитором RAF-1, B-RAF, VEGF-1-2-3, CD-117 и др., был исследован в рамках плацебо-контролируемой III фазы (ESCAPE) в комбинации с химиотерапией. Не установлено его существенного влияния на клиническую эффективность режима [33].

MAP2K1-, или MEK1-мутации отмечаются у 1% больных, в основном при аденокарциноме, в опухолях, не содержащих мутаций EGFR, KRAS, HER-2, PIK3CA и BRAF. Ингибитор MAP2K1 AZD6244 показал эффективность на клеточных культурах, содержащих данную мутацию. При применении AZD6244 в сочетании с химиотерапией во 2-й линии без отбора больных по наличию мутации MAP2K1 эффект получен только у 5% больных.

Амплификация гена MET, кодирующего рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR), ассоциируется со вторичной резистентностью к ингибиторам тирозинкиназ EGFR [34, 35]. Амплификация MET была обнаружена в 20% образцов опухолей, резистентных к химиотерапии. Данные по частоте выявления MET-амплификации широко варьируют: от 1,4 до 21% в зависимости от метода определения и пороговых значений, выбранных исследователями. Выявляется при плоскоклеточном раке и аденокарциноме независимо от наличия мутаций KRAS и EGFR. Исследования *in vitro* показали, что данная мутация отвечает за пролиферацию опухолевых клеток. Ингибитор HGFR – малая молекула PF-02341006 был разработан как ингибитор ALK, но он также ингибирует активность HGFR-киназы в клетках с мутацией MET. В настоящее время проводятся исследования I фазы со специфическими и мультикиназными ингибиторами, воздействующими на HGFR: PF-02341006, XL184.

Таким образом, гистологическая и молекулярно-биологическая характеристика опухоли имеет прикладное значение и может служить определяющим фактором выбора рациональной тактики лечения НМРЛ.

При плоскоклеточном раке – платиносодержащие комбинации, с учетом относительного преимущества в пользу выбора гемцитабина.

При аденокарциноме с отсутствием мутации EGFR или при ее неизвестном статусе наиболее перспективен режим, включающий пеметрексед и цисплатин, – единственная комбинация цитостатиков, увеличивающая ОВ до 12,6 мес.

При неплоскоклеточном раке включение в режимы бевацизумаба увеличивает частоту достижения ОЭ и ВВП (в двух исследованиях) и ОВ (в одном исследовании).

Возможно, еще более эффективной будет индукционная химиотерапия пеметрекседом, цисплатином и бевацизумабом с последующей поддержкой бевацизумабом. Эти исследования в настоящее время проводятся, и результаты ожидаются в ближайшее время.

У больных с мутированным статусом EGFR наиболее эффективны ингибиторы EGFR (гефитиниб или эрлотиниб), значимо увеличивающие частоту достижения ОЭ и время до прогрессирования.

Молекулярные маркеры – это поле для развития новых современных методов лечения НМРЛ. Для оценки значения таких молекулярных маркеров, как KRAS-мутации, число копий EGFR, слияния EML4-ALK, требуются дальнейшие исследования.

#### Литература

1. Johnson ML, Sima C, Paik PK et al. Association of KRAS and EGFR mutations with survival in patients with advanced lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28. Abstr: 7541.
2. Mousas B, Brabmer J, Paller C et al. *Non-Small-Cell Lung Cancer. 13th ed. Cancer Management 2011. Downloaded from Cancernetwork.com*
3. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al. Cisplatin Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847–57.
4. Scagliotti G, Parikh P, Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–51.
5. Rossi A, Ricciardi S, Maione P et al. Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 66: 141–9.
6. Socinski MA, Bondarenko IN, Karaseva NA et al. Results of a randomized, phase III trial of nab-paclitaxel (nab-P) and carboplatin (C) compared with cremophor-based paclitaxel (P) and carboplatin as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meeting Abstracts* 2010; 28: LBA7511.
7. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–50.
8. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–40.
9. Langer CJ, Besse B, Gualberto A et al. The Evolving Role of Histology in the Management of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 20: 5311–20.

10. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 5: 244–85.
11. Kim SE, Hirsch V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated patients with non-small-cell-lung-cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809–18.
12. Cappuzzo F, Coudert B, Wierzbicki R et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized placebo-controlled phase III study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521–9.
13. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5034–42.
14. Florescu M, Hasan B, Seymour L et al. A clinical prognostic index for patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. *J Thorac Oncol* 2008; 3 (6): 590–8.
15. Рекомендации по отбору пациентов для эффективного лечения эрлотинибом местно-распространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого. Практические рекомендации для врачей. Под ред. И.В. Поддубной. М., 2010.
16. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–57.
17. Sequist LV, Martins RG, Spigel D et al. First-Line Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Somatic EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2442–9.
18. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121–8.
19. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non small cell lung cancer with mutated tumour. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380–8.
20. Zhou C, Wu Y, Chen G et al. Preliminary results of randomized phase III study comparing efficacy and safety of first-line erlotinib versus carboplatin (CBDCA) plus gemcitabine (GEM) in Chinese advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR-activating mutations (OPTIMAL). *ASCO Meeting Abstracts* 2010; 28: p. 7575.
21. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29: p. 7503.
22. Minogishi Y, Maemondo M, Okinaga S et al. First-line gefitinib therapy for elder advanced non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutations: multicenter phase II trial (NEJ 003 study). *J Clin Oncol* 2010; 28: Abstr. 7561.
23. Roberts PJ, Stinchcombe TE, Der CJ et al. Personalized Medicine in Non-Small-Cell Lung Cancer: Is KRAS a Useful Marker in Selecting Patients for Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4769–77.
24. Mao C, Qiu LX, Liao RY et al. KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis of 22 studies. *Lung Cancer* 2010; 69: 272–8.
25. Linardou H, Dababreh IJ, Kanaklopiti D et al. Assessment of somatic KRAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: A systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9: 962–72.
26. Cappuzzo F, Coudert BP, Wierzbicki R et al. Efficacy and safety of erlotinib as first-line maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: Results from the phase III SATURN study. 13th World Conference on Lung Cancer, San Francisco, CA 2009; 4. Abstr. A2.1.
27. Kim ES, Hirsch V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): A randomized phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809–18.
28. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): An open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525–31.
29. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: Results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010; 28: 911–7.
30. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 175–80.
31. Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER-2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 2619–21.
32. De Greve J, Teugels E, De Mey J et al. Clinical activity of BIBW2992, an irreversible inhibitor of EGFR and HER-2 in adenocarcinoma of the lung with mutations in the kinase domain of HER-2-neu. *J Thorac Oncol* 2009; 4: s. 307.
33. Hanna NH, Pawel J, Reck M et al. Carboplatin/paclitaxel with/without sorafenib in chemonaive patients with stage IIIb-IV non-small cell lung cancer: interim analysis (ia) results from a randomized phase III trial (ESCAPE). *J Thorac Oncol* 2008; 3 (Suppl. 7): s268. Abstr. 214.
34. Bean J, Brennan C, Sbib JY et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *PNAS* 2007; 104 (52): 20932–7. <http://www.pnas.org>
35. Engelman JA, Zejnullabu K, Mitsudomi T et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039–43. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 20932–7.

---

 \*
 

---

# Роль гефитиниба в лечении больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией в гене рецептора эпидермального фактора роста

Ф.В.Моисеенко<sup>1</sup>, Е.Н.Имянитов<sup>1</sup>, Д.Е.Мацко<sup>1</sup>, И.И.Семенов<sup>1</sup>, Е.В.Левченко<sup>1</sup>, В.М.Моисеенко<sup>2</sup>, С.А.Проценко<sup>1</sup>, В.А.Чубенко<sup>1</sup>, Н.В.Брежнев<sup>1</sup>, А.Г.Иевлева<sup>1</sup>, А.О.Иванцов<sup>1</sup>, Н.Х.Абдулова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

## Резюме

Немелкоклеточный рак легкого является одной из наиболее частых злокачественных опухолей. Несмотря на значительные усилия, предпринимаемые учеными по всему миру, эта болезнь продолжает уносить огромное число человеческих жизней. Впервые отмеченная в ходе ранних исследований низкомолекулярных таргетных ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста и впоследствии подтвержденная в крупных рандомизированных исследованиях выдающаяся эффективность у отдельной группы пациентов может считаться наиболее значимым прорывом в лечении данной болезни. На настоящий момент однозначно доказана целесообразность использования таргетных ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста у больных немелкоклеточным раком легкого с наличием молекулярно-измененного гена, кодирующего этот рецептор.

**Ключевые слова:** таргетная терапия, гефитиниб, немелкоклеточный рак легкого, EGFR.

## The role of gefitinib in the treatment of inoperable NSCLC carrying EGFR-mutation

F.V.Moiseyenko<sup>1</sup>, E.N.Imyanitov<sup>1</sup>, D.E.Matsko<sup>1</sup>, I.I.Semionov<sup>1</sup>, E.V.Levchenko<sup>1</sup>, V.M.Moiseyenko<sup>2</sup>, S.A.Procenko<sup>1</sup>,

V.A.Chubenko<sup>1</sup>, N.V.Bregnev<sup>1</sup>, A.G.Iyevleva<sup>1</sup>, A.O.Ivantsov<sup>1</sup>, N.H.Abduloeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N.Petrov Research Institute of Oncology, St.-Petersburg;

<sup>2</sup>State Medical Academy of Postgraduate Education, St.-Petersburg

## Summary

Non-small cell lung cancer is one of the most frequent among malignant solid tumors in adults. Despite numerous clinical trials and preclinical efforts undertaken all over the world, this disease continues to be one of the most deadly. Primarily noticed at the early stage of clinical research and afterwards confirmed in a number of large randomized clinical trials outstanding efficacy of small molecule EGFR tyrosine kinase inhibitors may be considered one of the most prominent breakthroughs in the treatment of this disease. For now the reasonability of such target drugs use in NSCLC with altered EGFR should be considered absolutely proven.

**Key words:** targeted therapy, gefitinib, non-small cell lung cancer, EGFR.

## Сведения об авторах

Моисеенко Федор Владимирович – ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. E-mail: moiseenkojv@gmail.com

Е.Н.Имянитов – д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории молекулярной онкологии ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова

Д.Е.Мацко – д-р мед. наук, проф., руководитель патоморфологической лаборатории ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова

И.И.Семенов – д-р мед. наук, проф., сотр. отд-ния рентгенологии ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова

Е.В.Левченко – д-р мед. наук, проф., руководитель отд-ния торакальной онкологии ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова

В.М.Моисеенко – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

С.А.Проценко – канд. мед. наук, зав. отд-нием биотерапии и ТКМ ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова

В.А.Чубенко – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова

Н.В.Брежнев – канд. мед. наук, сотр. отд-ния химиотерапии ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова

А.Г.Иевлева – канд. мед. наук, сотр. лаборатории молекулярной онкологии ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова

А.О.Иванцов – канд. мед. наук, сотр. патоморфологической лаборатории ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова

Н.Х.Абдулова – аспирант каф. онкологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

На протяжении последних 50 лет немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является одним из наиболее проблемных заболеваний в мировой онкологии [2]. Оснований для этого много, среди них крайне высокая частота возникновения НМРЛ, неуклонный рост заболеваемости как в развивающихся, так и в развитых странах мирового сообщества, отсутствие до недавнего времени эффективных скрининговых программ, высокая агрессивность течения этого вида злокачественных опухолей, проявляющаяся быстрым ростом первичной опухоли, а также тенденцией к раннему гематогенному метастазированию [16]. Все перечисленные особенности НМРЛ определяли крайне низкую общую выживаемость больных, которая не превышала до недавнего времени 12,3 мес даже при использовании наиболее современных цитостатических и антиангиогенных препаратов [23]. При этом немаловажным фактором было снижение качества жизни пациентов на фоне проведения стандартной для этой болез-

ни химиотерапии на основе платиновых дулетов [24]. На этом фоне открытие, сделанное в 2004 г. несколькими группами исследователей, принимавших участие в первом клиническом исследовании гефитиниба, представляется одним из основных событий в клинической онкологии на протяжении последних 20 лет. Суть наблюдения сводилась к выраженной связи нескольких вариантов активирующих мутаций у больных практически исключительно железистыми формами опухолей легкого и эффективности таргетных ингибиторов EGFR [10, 17, 18].

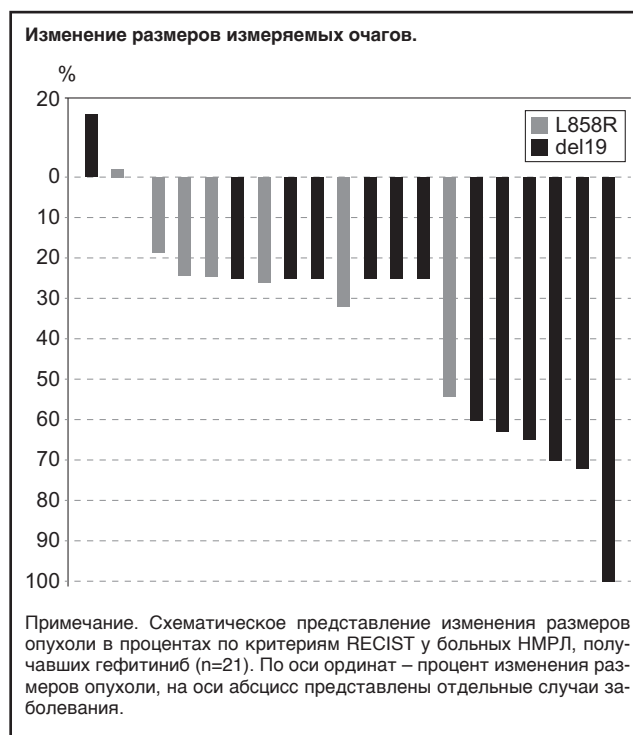
С момента первого выявления мутационных изменений было проведено большое число исследований как *in vitro*, так и *in vivo*. Показано, что активирующие мутации в гене EGFR, выявленные в небольшой части опухолей легкого, приводят к активации нижележащих по отношению к рецептору молекул, что, в свою очередь, активирует опухолевые клетки [28]. На настоящий момент выявлено несколько активирующих мутаций, приводящих к постоянному



фосфорилированию этого фермента и, соответственно, выделению факторов активации сигнальных каскадов независимо от сигналов, поступающих от рецептора [28]. Соматические мутации в киназном домене EGFR (экзоны с 18 по 21) являются наиболее эффективным механизмом патологической активации рецептора, показанном при злокачественных опухолях [10, 17]. За последние 7 лет было проведено большое число эпидемиологических работ, направленных на определение частоты молекулярных изменений в различных популяциях пациентов и носивших как ретроспективный, так и проспективный характер [18, 27]. Так, по данным метаанализа, включившего в себя около 2880 исследованных на наличие мутаций образцов НМРЛ, наиболее часто встречающимися являются делеции в 19-м экзоне гена EGFR – 48,2%, вторыми по частоте – замены в 21-м кодоне, и в частности L858R. В совокупности эти молекулярные изменения составляют около 90% всех известных на сегодня активирующих изменений [26]. Все выявленные мутации были гетерозиготными и не определялись при анализе геномной ДНК нормальной ткани легкого, что говорит в пользу приобретенной природы этих изменений [29]. Важно отметить, что влияние мутаций на конформационные изменения тирозинкиназы неодинаковы, что отражается как на активности фосфорилирования, так и на чувствительности к гефитинибу. Так, в исследованиях *in vitro* было показано, что наиболее активное фосфорилирование происходит в тирозинкиназах, содержащих мутацию L858R, в то время как наиболее чувствительными к ИТК являются клетки, содержащие делецию в 19-м экзоне EGFR [29]. Эти данные были впоследствии подтверждены клиническими наблюдениями [4, 12].

Кроме молекулярных различий в профиле мутационных изменений, были также выявлены и расовые особенности этого вида альтераций. Так, частота мутированного варианта EGFR выше у пациентов азиатского происхождения и составляет, по разным данным, от 20 до 40% от всех железистых злокачественных образований легкого [19]. В то время как в популяции Европы и Северной Америки аналогичный показатель не превышает 17% [22]. На ранних этапах изучения эпидемиологии молекулярно-генетических особенностей НМРЛ были проведены попытки увеличения вероятности выявления мутаций путем клинической селекции больных перед проведением молекулярно-генетических тестов [5, 19]. Так, в некоторых исследованиях было показано, что активирующие мутации с большей вероятностью могут быть выявлены у женщин, а также у никогда не куривших пациентов [17, 18, 21]. Тем не менее в последних рекомендациях Американского общества клинических онкологов (ASCO) рекомендуется определение мутационного статуса у всех больных аденокарциномой легкого независимо от степени дифференцировки, а также в случае низкодифференцированных опухолей легкого без дополнительного подтверждения железистого происхождения [8].

Комплекс мероприятий для определения мутационного статуса EGFR состоит из нескольких параллельных мероприятий. На первом этапе ключевым является получение опухолевого материала, при этом чувствительность полимеразно-цепной реакции, лежащей в основе определения наличия мутаций, позволяет проводить это исследование, в том числе на цитологических образцах, полученных при торакоцентезе с целью эвакуации плевральной жидкости. Несмотря на это, наиболее часто молекулярно-генетический анализ производится на ДНК, выделенной из парафиновых блоков, при этом для увеличения вероятности получения в срезе злокачественных клеток выделению нуклеиновых кислот подвергаются участки с наибольшим содержанием опухолевых клеток. Одной из методик, рутинно применяющихся в российских онкологических учреждениях, в частности в НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, является микродиссекция опухолевых клеток из парафиновых блоков под контролем световой микроскопии с последующим выделением ДНК и проведением полимеразно-цепной реакции [6]. Определение наличия мутаций производится в том числе и на территории Российской Федерации. Так, в исследовании, проведенном в Северо-Западной части РФ, была показана частота возникновения



мутаций в 19,9%, что в большей степени соответствует профилю западной популяции больных.

Важно отметить, что клинические наблюдения за особенностями ответа у описанных групп больных напрямую коррелировали с частотой выявления активирующих мутаций [18]. Как уже говорилось, эти данные были подтверждены многочисленными ретроспективными исследованиями, в которых опухолевый материал больных, получавших лечение низкомолекулярными ингибиторами, подвергался молекулярному анализу. Таким образом, совокупность клинических данных и результатов генетического анализа соматических мутаций гена EGFR создали необходимую основу для проведения проспективных исследований эффективности гефитиниба в избранной популяции больных. В связи с относительно невысокой частотой выявления активирующих мутаций в западной популяции, на ранних этапах клинического изучения включение проводилось в зависимости от наличия клинических признаков чувствительности. Примером такого исследования может служить работа LSequist и соавт. [25]. В исследование включались больные после двухэтапной рандомизации. Первым критерием отбора было наличие одного или более клинических признаков чувствительности к низкомолекулярным тирозинкиназным ингибиторам. На втором этапе проводился скрининг опухолевого материала на наличие соматических мутаций. В исследование были включены 98 больных. У 34 больных были выявлены те или иные активирующие мутации. 31 больной с мутацией получал лечение гефитинибом [25]. Частота объективных ответов среди выбранных таким образом больных составила 55%, а медиана времени до прогрессирования – 9,2 мес. В других исследованиях была показана аналогичная эффективность от 55 до 90%, а время до прогрессирования составляло 9–13 мес [1, 3].

Другим исследованием со сходным дизайном была работа, проведенная на пациентах Северо-Западной части РФ [14]. В проспективную часть исследования было включено 25 больных с неоперабельным НМРЛ, а также наличием подтвержденной в локальной молекулярно-генетической лаборатории мутации в гене EGFR. В проведенном нами исследовании общая эффективность терапии гефитинибом у не получавших ранее лекарственного лечения пациентов, согласно критериям RECIST, составила 48% – 12/25 (95% доверительный интервал – ДИ 29–67%), что включает в себя частичный регресс заболевания у 11 из 25 больных – 44% (95% ДИ 25,5–63%) и 1 полный регресс (4%). При этом клиническая эффективность (ПР + ЧР + стабили-

зация) данного лечения составила 100%, так как у 52% больных без значимого уменьшения опухоли была достигнута длительная стабилизация заболевания. У 21 из 23 больных при обследовании перед началом лечения были выявлены таргетные очаги. Регресс сумм максимальных диаметров измеряемых очагов представлен на рисунке. Как видно из гистограммы, у 18 (72%) из 21 пациента наблюдаются уменьшение опухоли в той или иной степени, у 1 (12%) размер опухоли не изменился, а у 2 (8%) из 21 отмечено увеличение размеров в пределах стабилизации процесса по критериям RECIST. При оценке времени до прогрессирования опухоли медиана составила 239 дней, или 7,9 мес (95% ДИ минимально – 140,6, максимально – 337,4), что соответствует результатам аналогичных зарубежных исследований.

Описанные результаты послужили основанием для дополнительного изучения таргетных ингибиторов EGFR и получили развитие в крупных рандомизированных исследованиях. Большинство этих работ с применением гефитиниба были проведены на азиатской популяции больных. При этом сравнение производилось со стандартными на настоящий момент схемами цитостатической терапии на основе препаратов платины (карбоплатин + паклитаксел, цисплатин + гемцитабин, цисплатин + доцетаксел) [11, 13, 15]. Важно отметить, что в двух исследованиях включение больных производилось на основании клинических признаков чувствительности к низкомолекулярным ингибиторам EGFR, таким как железистая форма НМРЛ, а также отсутствие курения в анамнезе, в то время как в некоторых других в работу были включены только больные – носители одной из активирующих мутаций. Последующий ретроспективный анализ в первых двух работах показал, что наиболее важным предиктивным маркером с точки зрения чувствительности к гефитинибу является наличие мутированного рецептора эпидермального фактора роста [11, 13, 15]. Так, исследование IPASS, рандомизированное открытое параллельное исследование у больных аденокарциномой легкого, было первым исследованием, в котором была показана потенциальная роль низкомолекулярных таргетных ингибиторов EGFR, и в частности гефитиниба, в 1-й лечебной линии терапии у больных со специфическими клиническими и молекулярно-генетическими особенностями [15]. Более 1200 пациентов азиатского происхождения, не получавших ранее специфического лечения, были рандомизированы в это клиническое исследование. При этом среди критериев включения не фигурировал молекулярный статус EGFR, в то время как присутствовали клинические критерии чувствительности: отсутствие или незначительное курение в анамнезе, железистая форма НМРЛ. Больные в контрольной группе получали комбинацию паклитаксела 200 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатина АUC 5–6, а в экспериментальной – гефитиниба в стандартной дозе 250 мг/сут внутрь. В ходе исследования в связи с появившимися данными об определяющем значении мутаций EGFR для чувствительности к таргетным ингибиторам тирозинкиназы этого рецептора был проведен ретроспективный молекулярный анализ. Доступными для определения оказались опухолевые образцы от 437 пациентов, что составило 35,9% от всех больных, включенных в работу. Молекулярные альтерации были выявлены у 60%. При этом частота объективных ответов в группе гефитиниба у больных носителей мутаций превысила 70%. Оценка одногодичной выживаемости без прогрессирования показала значительное преимущество гефитиниба перед стандартной цитостатической терапией (HR=0,48; 95% ДИ 0,36–0,64;  $p<0,001$ ) [15]. Несмотря на выдающийся эффект гефитиниба, при оценке общей выживаемости преимущества потеряли статистическую значимость как в группе больных с мутированным рецептором, так и в общей популяции пациентов. Одним из возможных объяснений таких результатов является тот факт, что больные с подтвержденным наличием мутации, рандомизированные в группу цитостатиков, все равно получали таргетные ингибиторы EGFR в ходе клинического течения болезни [5].

Результаты первого многоцентрового сравнения гефитиниба с цитостатической терапией исключительно у

больных с мутированным геном EGFR, проведенного несколько позднее, подтвердили результаты исследования IPASS [11]. Так, из более чем 200 проанализированных больных частота объективных ответов на гефитиниб составила 73,7% против 30,7% для комбинации карбоплатина и паклитаксела ( $p<0,001$ ). В дополнение к преимуществам в частоте объективных ответов безрецидивная выживаемость была также выше в группе таргетного препарата (10,8 мес против 5,4 мес), равно как и одногодичная безрецидивная выживаемость – 43,8% против 4,2%. Как и в исследовании IPASS, в связи с кроссовером общая выживаемость в группах практически не различалась: 27,7 мес против 26,6 мес ( $p=0,483$ ). Кроме подтверждения значительных преимуществ таргетных ингибиторов у больных НМРЛ с мутированным геном EGFR, эта работа интересна еще и тем, что в ней было показано значительное улучшение качества жизни пациентов на фоне терапии таргетным препаратом относительно группы, получавшей цитостатическую терапию.

Другой таргетный ингибитор EGFR эрлотиниб также применяется у больных НМРЛ с мутацией EGFR. Так, исследование R.Rosell и соавт. является первым крупным исследованием по применению этого класса препаратов на европейской популяции больных с мутированным рецептором [22]. Результаты этой работы также в значительной степени подтверждают рациональность данного подхода, так как достигнутое время до прогрессирования опухоли – 14 мес – в значительной степени превосходит аналогичные показатели для химиотерапии. Сравнение эрлотиниба со стандартной цитотоксической терапией на основе препаратов платины проводилось и в других крупных исследованиях, в том числе OPTIMAL, EURTAC [30]. Результаты первого исследования однозначно говорят о преимуществе эрлотиниба перед использовавшимися ранее цитостатическими препаратами.

Учитывая все изложенное, назначение таргетных ингибиторов тирозинкиназы EGFR у больных НМРЛ с мутированным вариантом этого рецептора можно считать наиболее целесообразным и доказанным в ходе крупных рандомизированных исследований, так как приводит к значительному увеличению частоты объективных ответов и времени до прогрессирования опухоли относительно стандартного цитостатического лечения, улучшению качества жизни, а также более благоприятному профилю токсичности [5]. При этом интересным представляется тот факт, что даже в той незначительной части пациентов, которые не ответили на терапию, можно выявить потенциально чувствительных к этому лечению больных. Так, была показана роль сопутствующей терапии препаратами, оказывающими влияние на активность ферментов печени, таких как СYP3A4, что приводит к значительному ускорению метаболизма низкомолекулярных препаратов [20]. Использование таких индукторов СYP3A4, как рифампицин, антиэпилептические препараты, в частности барбитураты, приводит к снижению концентрации препаратов и, как следствие, снижению их эффективности.

Отдельного внимания заслуживает описание крайне быстрого улучшения самочувствия и элиминация клинических проявлений заболевания у пациентов с НМРЛ с мутированным EGFR уже после приема первых суточных доз таргетного препарата. Впервые этот эффект был описан в исследовании с гефитинибом и получил в литературе название «эффект Лазаря» [9]. Так, в небольшом исследовании II фазы, проведенном Inoue и соавт. у пациентов, многие из которых по стандартным критериям не могли бы получить эффективную лекарственную терапию на основе платиновых дуплетов и имевших перед началом лечения ECOG 3–4, на фоне применения гефитиниба было достигнуто значительное улучшение состояния уже на ранних этапах приема препарата и увеличение выживаемости более чем в несколько раз превосходящее таковую для химиотерапии [7]. На настоящий момент не описаны детальные механизмы, определяющие выраженное клиническое улучшение у больных с плохим ECOG-статусом на момент начала лечения. Можно лишь однозначно говорить о том, что возможность лечения низкомолекулярными таргетными ингибиторами EGFR не зависит от состояния больного. Так, в не-



**Равная  
эффективность**

**Полноценная  
жизнь**



АстраЗенека  
**ОНКОЛОГИЯ**  
прогресс науки - в клинической практике

**ИРЕССА®**  
гефитиниб

IRE-152-09-10

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»  
125284 Москва, ул. Беговая, дом 3, стр. 1  
Тел. +7 (495) 799 56 99, факс +7 (495) 799 56 98  
[www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

Иресса® (IRESSA) – торговая марка, собственность компании АстраЗенека.

Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с текстом полной инструкции по его применению.



большом исследовании II фазы gefitinib был испытан у больных ESOГ 2–3. При этом было показано, что в отличие от наличия мутаций тяжесть состояния на момент начала лечения не определяет ни частоту объективных ответов на лечение, ни общую выживаемость пациентов.

На настоящий момент можно однозначно говорить о том, что определение тактики лечения больных НМРЛ является задачей не только клиницистов, непосредственно проводящих лечение, но и команды патоморфологов и молекулярных биологов, определяющих гистологический тип опухоли и мутационный статус гена EGFR. Использование таргетных ингибиторов тирозинкиназы EGFR у больных НМРЛ в 1-й линии терапии позволяет не только добиться у большинства пациентов объективных ответов и уменьшения опухолевой массы, а также увеличения времени до прогрессирования опухоли, но и зачастую выраженного улучшения качества жизни на фоне всего времени лечения.

#### Литература

- Asabina H, Yamazaki K, Kinosbata I et al. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. *Br J Cancer* 2006; 95: 998–1004.
- Cataldo VD, Gibbons DL, Perez-Soler R et al. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med* 2011; 364: 947–55.
- Costa DB, Kobayashi S, Tenen DG et al. Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* 2007; 58: 95–103.
- Greulich H, Chen TH, Feng W et al. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and resistant EGFR mutants. *PLoS Med* 2005; 2: 313.
- Gridelli C, De Marinis F, Di Maio M et al. Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation: Review of the evidence. *Lung Cancer* 2011; 71: 249–57.
- Imyanitov EN, Grigoriev MY, Gorodinskaya VM et al. Partial restoration of degraded DNA from archival paraffin-embedded tissues. *Biotechniques* 2001; 31: 1000–2.
- Inoue A, Kobayashi K, Usui K et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1394–400.
- Keedy VL, Temin S, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR). Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2121–7.
- Langer CJ. The «lazarus response» in treatment-naive, poor performance status patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutation. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1350–4.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129–39.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380–8.
- Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2513–20.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG 3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121–8.
- Moiseyenko VM, Prochenko SA, Levchenko EV et al. High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Onkologie* 2010; 33: 231–8.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–57.
- Molina JR, Yang P, Cassivi SD et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 584–94.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497–500.
- Pao W, Miller V, Zakowski M et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13306–11.
- Paz-Ares L, Soulieres D, Melezinek I et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 51–69.
- Pfizer Inc. CP-358, 774 Investigator Brochure 1999.
- Riely GJ, Politi KA, Miller VA et al. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 7232–41.
- Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958–67.
- Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–50.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–8.
- Sequist LV, Martins RG, Spigel D et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2442–9.
- Sharma SV, Bell DW, Settleman J et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 169–81.
- Sbigamatsu H, Lin L, Takahashi T et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 339–46.
- Sordella R, Bell DW, Haber DA et al. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004; 305: 1163–7.
- Yamamoto H, Toyooka S, Mitsudomi T. Impact of EGFR mutation analysis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 63: 315–21.
- Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG 0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735–42.

— \* —

# Новые лекарственные препараты в терапии рака предстательной железы, резистентного к кастрации

С.Б.Петров<sup>1</sup>, А.К.Носов<sup>1</sup>, Н.А.Воробьев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

## Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин в России. В лечении больных метастатическим РПЖ основное место занимает гормонотерапия, при помощи которой удается достичь лечебного эффекта у большинства пациентов. Однако у подавляющего числа этих больных рано или поздно наступает прогрессирование и развивается гормонорезистентный РПЖ (ГРРПЖ). В настоящее время эффективность схем химиотерапии ГРРПЖ остается низкой. В 2004 г. в двух рандомизированных исследованиях впервые было показано увеличение выживаемости на фоне химиотерапии доцетакселом по сравнению с митоксантроном у больных ГРРПЖ. Целью современных клинических исследований является улучшение показателей выживаемости пациентов, страдающих ГРРПЖ. В обзоре представлены данные о новых классах препаратов и современных клинических исследованиях, направленных на улучшение результатов лечения данной категории больных.

**Ключевые слова:** гормонорезистентный рак предстательной железы, таргетная терапия, иммунотерапия, доцетаксел, абиратерона ацетат.

## New therapeutic drugs for treatment of castration-resistant prostate cancer

S.B.Petrov<sup>1</sup>, A.K.Nosov<sup>1</sup>, N.A.Vorobeyev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>NN.Petrov Science Research Clinical Institute of Oncology of Russian Health Ministry;

<sup>2</sup>St.-Petersburg Medical Academy postgraduate Education

## Summary

Prostate cancer is one of the most common cancers in men in Russia. Although the majority of patients with metastatic prostate cancer initially respond to androgen deprivation therapy, almost all patients will eventually progress to develop castration-resistant prostate cancer (CRPC). Treatment options for CRPC remain limited. In 2004 two large randomized clinical trials demonstrated for the first time a small but significant survival advantage of docetaxel-based chemotherapy compared with mitoxantrone in patients with metastatic CRPC. Clinical trials in hormone-refractory prostate cancer are now focused on the survival improvement seen with docetaxel-based therapy. This article presents a summary of some of the more promising treatments and regimens for advanced prostate cancer and focuses on the key clinical trials of various treatment options of CRPC currently in use and under investigation.

**Key words:** castration-resistant prostate cancer, abiraterone acetate, target therapy, immunotherapy, docetaxel.

## Сведения об авторах

Петров Сергей Борисович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., руководитель отд-ния онкоурологии ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: petrov@urology.spb.ru

Носов Александр Константинович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., зав. отд-нием онкоурологии ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: nakuro@yandex.ru

Воробьев Николай Андреевич – врач-онколог, аспирант каф. онкологии ГОУ ДПО СПб МАПО. E-mail: 4sparrows@mail.ru

В лечении больных распространенным РПЖ основное место занимает гормонотерапия, с помощью которой удается достичь лечебного эффекта более чем у 80% пациентов, а биохимический ответ (снижение уровня простатического специфического антигена – ПСА) как показатель эффективности проводимого лечения достигает 95% [32]. К сожалению, практически у всех пациентов с течением времени развивается резистентность к проводимой гормональной терапии несмотря на ее высокую эффективность в начале лечения.

До недавнего времени ни один из методов лечения не увеличивал продолжительность жизни больных ГРРПЖ. Повторное назначение антиандрогенов, эстрогенов, химиотерапия на основе митоксантрона, местная или системная лучевая терапия давали лишь симптоматический эффект и применялись в качестве паллиативной помощи. Ситуация изменилась в 2005 г., когда были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований, SWOG9916 и TAX327, в которых впервые было продемонстрировано улучшение показателей общей выживаемости у больных, подвергающихся химиотерапии по поводу ГРРПЖ [8]. В мае 2005 г. терапия доцетакселом была одобрена FDA для применения при метастатическом ГРРПЖ.

За последние несколько лет удалось добиться значительных успехов в понимании механизмов формирования гормонорезистентности, что, в свою очередь, способ-

ствовало появлению новых групп препаратов, направленных на борьбу с опухолью, устойчивой к гормональному лечению.

## Ингибиторы выработки внегонадных андрогенов и антагонисты рецепторов андрогенов

Как один из вариантов лечения больных ГРРПЖ может применяться 2-я линия гормонотерапии.

Кетоконазол – синтетический противогрибковый препарат, используемый в терапии грибковых заболеваний с 1970 г. Одним из эффектов кетоконазола при его назначении в высоких дозах является снижение уровня тестостерона путем воздействия на выработку андрогенов яичками и надпочечниками.

Группа по изучению рака и лейкемии (Cancer and Leukemia Group B – CALGB) провела рандомизированное исследование III фазы 9583, в которое было включено 260 больных с прогрессирующей болезнью на фоне комбинированной андрогенной блокады. В 1-й группе пациентам проводилась отмена антиандрогенов с одновременным назначением кетоконазола в дозе 400 мг 3 раза в день, во 2-й группе больным назначался кетоконазол в той же дозе лишь при наличии прогрессии по ПСА на фоне отмены антиандрогенов [41]. В 1-й группе ответ по ПСА был зафиксирован в 30% случаев, во 2-й группе – в 13%. Объективный ответ в группе комбинированного лечения был

достигнут у 14% больных. Полученные данные свидетельствуют о том, что кетоконазол может применяться в качестве 2-й линии гормонотерапии. Общая выживаемость в обеих группах существенно не различалась и составила 16,7 мес в группе комбинированного лечения и 15,3 мес в группе монотерапии соответственно. Однако важным наблюдением является то, что пациенты, показавшие снижение уровня ПСА на 50% и более при лечении кетоконазолом, продемонстрировали лучшую выживаемость по сравнению с остальными (41 мес против 13 мес,  $p < 0,001$ ). Эти данные показывают, что ответ по ПСА на 2-ю линию гормонотерапии коррелирует с лучшей выживаемостью. Учитывая простоту назначения кетоконазола, можно говорить о целесообразности применения данной схемы лечения для ослабленных больных с целью максимально отсрочить высокотоксичное лечение.

Отмечено, что в некоторых случаях гормонотерапия оказывает положительный эффект при прогрессировании заболевания после кастрации [16]. В нескольких исследованиях было показано наличие амплификации и повышенной экспрессии рецепторов андрогенов (AR) в ткани простаты у больных РПЖ, резистентных к кастрации [23]. Результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что повышенный уровень экспрессии AR приводит к трансформации клеток РПЖ из гормоночувствительного в гормонорезистентный фенотип. Высокие уровни AR ассоциируются с изменением эффекта бикалутамида с антагониста AR на агонист AR, а ингибирование AR в моделях ГРПЖ индуцирует регрессию опухоли [34]. В связи с этим большой интерес представляет разработка ингибиторов выработки экстрагонадных андрогенов и антагонистов AR. К препаратам этой группы относятся абиратерона ацетат и MDV3100. Результаты данных исследований подтверждают предположение о том, что РПЖ, резистентный к кастрации, остается чувствительным к воздействию на AR.

Абиратерона ацетат блокирует образование тестостерона путем ингибирования CYP17A1 – фермента, также известного как 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase. Этот фермент участвует в образовании ДНЭА и андростендиона, которые, в свою очередь, могут превращаться в тестостерон. В ходе клинического исследования II фазы была доказана эффективность применения абиратерона ацетата у пациентов, страдающих метастатической формой ГРПЖ, резистентных к доцетакселу. В исследование было включено 47 пациентов, получавших абиратерон в дозе 1000 мг в сутки. На фоне терапии снижение уровня ПСА на 30%, 50% и 90% и более отмечено у 68% (32), 51% (24) и 15% (7) пациентов соответственно [13]. Полученные результаты стали основанием для проведения двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований III фазы по оценке эффективности применения абиратерона в комбинации с преднизолоном по сравнению с группой плацебо + преднизолон как у пациентов, резистентных к доцетакселу, так и у больных, не подвергавшихся ранее химиотерапии.

В исследование по оценке эффективности применения абиратерона у пациентов, резистентных к доцетакселу, было включено 1195 больных метастатическим ГРПЖ. Пациенты были рандомизированы в 2 группы. В 1-й группе больные получали абиратерон в дозе 1000 мг в сутки, в комбинации с преднизолоном 5 мг 2 раза в сутки. Пациенты 2-й группы получали комбинацию плацебо + преднизолон. Согласно предварительным результатам в группе терапии абиратероном удалось добиться снижения риска смерти на 35% (HR=0,65; 95% доверительный интервал 0,54–0,77;  $p < 0,0001$ ), а медиана выживаемости выросла на 36%. Медиана выживаемости в группе терапии абиратероном составила 14,8 мес, а в группе плацебо – 10,9 мес. Также было выявлено статистически достоверное увеличение показателя времени до прогрессирования в группе терапии абиратероном (10,2 мес) по сравнению с группой плацебо (6,6 мес) ( $p < 0,0001$ ). Частота объективных ответов, оцениваемых по критериям RECIST, составила 14% в группе абиратерона и 2,8% в группе плацебо. Нежелательные явления 3–4-й степени были отмечены в 55% случаев у пациентов, получавших абиратерон, и в 58% случаев у пациентов, принимавших плацебо [3, 42].

В связи с выраженным положительным эффектом и хорошей переносимостью препарата в апреле 2011 г. абиратерона ацетат был одобрен FDA для применения у больных метастатическим ГРПЖ, получавших ранее доцетаксел. Согласно данным, опубликованным в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов, промежуточные результаты исследований позволяют отнести абиратерон к группе препаратов, с которыми связывают будущие успехи терапии больных ГРПЖ (EAU Guidelines, 2011).

MDV3100 является новым антагонистом AR. MDV3100 имеет в 5 раз большее сродство к AR, чем бикалутамид. Он нарушает процесс транслокации AR в ядро и препятствует связыванию AR с ДНК и с белками-коактиваторами. Исследование препарата в настоящее время активно продолжается. Согласно первоначальным результатам на 12-й неделе лечения отмечено снижение уровня ПСА на 50% и более у 49% пациентов по сравнению с уровнем ПСА до начала терапии. У 38% больных с измеряемыми очагами заболевания был отмечен частичный регресс [3].

### Эстрогены

В последнее время в литературе публикуются данные об участии эстрогенов и рецепторов эстрогенов в процессе опухолевой прогрессии и развития РПЖ. За рубежом наибольшее распространение получил препарат диэтилстильбестрол (DES). DES – синтетический нестероидный эстроген – эффективный препарат при лечении гормоночувствительного РПЖ, однако применение его ограничено в связи с высоким риском развития тромбозов. Одним из возможных механизмов действия DES у больных, перенесших орхиэктомию либо терапию аналогами ЛГ-РГ, может стать подавление выработки андрогенов надпочечниками и индукция апоптоза опухолевых клеток [30]. Согласно последним исследованиям положительный эффект от применения DES в виде снижения уровня ПСА достигается в 24–80% случаев, а общая 2-летняя выживаемость составляет 63%. Эстрогеном, применяемым в России, является синестрол.

### Ингибиторы неоангиогенеза

Необходимым фактором роста и метастазирования клетки служит обеспечение ее кислородом и питательными веществами, что возможно благодаря неоангиогенезу. Один из медиаторов неоангиогенеза – сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Отмечено, что у пациентов с метастатическим ГРПЖ повышенный уровень VEGF в плазме крови ассоциируется с плохим прогнозом и прогрессией заболевания [17]. Ингибирование взаимодействия VEGF/VEGFR при РПЖ в эксперименте приводит к развитию противоопухолевого эффекта. VEGF также способствует повышению проницаемости сосудов. Нормализация сосудистой стенки и уменьшение ее проницаемости может обуславливать положительный эффект химиотерапии, основанной на блокировании действия VEGF [20, 1]. К настоящему времени известно несколько лекарственных препаратов, механизмом действия которых является ингибирование VEGF. Все они находятся в стадии клинических испытаний.

Один из таких препаратов – бевацизумаб – человеческое моноклональное антитело, которое блокирует VEGF-A, что приводит к нарушению передачи сигнала рецептором эндотелиального фактора роста и нарушению ангиогенеза. Бевацизумаб показал противоопухолевую активность при раке почки [39], толстой кишки, легкого, поджелудочной железы, глиобластоме. Основными осложнениями, связанными с терапией бевацизумабом, являются гипертензия, тромбоз, кровотечения, протеинурия. В клиническом исследовании II фазы, проводимом Группой по изучению рака и лейкемии (CALGB), изучается эффективность комбинации бевацизумаб + доцетаксел + эстрамустин у больных метастатическим ГРПЖ [29]. Согласно предварительным результатам снижение уровня ПСА отмечено у 81% пациентов, среднее время до прогрессирования составило 9 мес, а медиана выживаемости – 21 мес.

Другим препаратом, воздействующим на VEGF, является афлиберцепт, или ловушка VEGF (VEGF-Trap). Афлибер-



цепт представляет собой белок, полученный рекомбинантным путем и состоящий из сегментов внеклеточных доменов рецепторов эпидермального фактора роста VEGFR1 и VEGFR2, соединенных с Fc-фрагментом человеческого IgG1. Таким образом, афлиберцепт взаимодействует с VEGF, действуя в качестве ловушки и предупреждая его связывание с рецепторами на поверхности клеток [19].

Сунитиниб и дазатиниб являются таблетированными препаратами, блокирующими действие тирозинкиназ, в том числе VEGFR. На сегодняшний день эти препараты также находятся в стадии клинических исследований как вариант терапии больных ГРПЖ.

### Вакцины в терапии ГРПЖ

Другое современное направление в терапии злокачественных опухолей – иммунотерапия, направленная на реализацию противоопухолевого ответа путем иммунизации организма пациента опухолеспецифичными антигенами.

Вакцина Sipuleucel-T, созданная на основе дендритных клеток, призвана стимулировать t-клеточный иммунитет против кислой фосфатической фосфатазы, которая обильно экспрессируется как нормальными, так и злокачественными клетками эпителия простаты. В исследованиях I и II фазы было показано наличие иммунного ответа и противоопухолевого эффекта вакцин [33]. В клиническом исследовании III фазы (IMPaCT), включавшем 500 больных, медиана продолжительности жизни больных в группе вакцинотерапии была на 4,1 мес больше по сравнению с контрольной группой и составила 25,8 и 21,7 мес соответственно. Трехлетняя выживаемость оказалась выше в группе вакцинотерапии и составила 34% по сравнению с 11% в контрольной группе [21]. Полученные данные подтверждают гипотезу о возможной стимуляции иммунной системы с целью получения противоопухолевого ответа.

Еще одним подходом в иммунотерапии онкологических заболеваний является блокирование CTLA-4 (цитотоксический ассоциированный с t-лимфоцитами антиген-4). CTLA-4 – член семейства иммуноглобулинов, экспрессируется t-лимфоцитами на поздних стадиях активации и ингибирует их пролиферацию. Блокирование CTLA-4 может способствовать активации и пролиферации опухолеспецифичных t-клеток, стимулируя при этом также и аутоиммунные реакции в качестве побочного эффекта. В нескольких исследованиях была продемонстрирована успешная индукция противоопухолевого иммунитета путем блокирования CTLA-4 [22]. Ипилимумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирующее активность CTLA-4. В рандомизированном исследовании III фазы доказано, что применение ипилимумаба увеличивает медиану выживаемости больных распространенной меланомой [31]. Опубликованы результаты исследования I фазы по оценке эффективности применения ипилимумаба в комбинации с лучевой терапией у больных метастатическим ГРПЖ [7]. На доклинических моделях было показано, что под воздействием облучения происходит улучшение высвобождения опухолевого антигена и усиление противоопухолевого эффекта. У 21% больных отмечено снижение уровня ПСА на более чем 50% по сравнению с исходным. У одного пациента с измеряемым очагом заболевания зафиксирован полный ответ. В настоящий момент данное исследование продолжается.

### Ген Bcl-2 – новая мишень терапии ГРПЖ

Устойчивость к апоптозу – один из механизмов прогрессии РПЖ и резистентности к терапии. Ген Bcl-2 способствует опухолевой прогрессии, ингибируя апоптоз и тем самым повышая выживаемость опухолевых клеток. Ген Bcl-2 выполняет уникальную среди онкогенов млекопитающих функцию в качестве негативного регулятора апоптоза. Впервые это было обнаружено при изучении хромосомных транслокаций, типичных для лимфом [37]. Белок Bcl-2 также связан с наличием резистентности опухоли к терапии. Экспрессия Bcl-2 обнаружена в образцах ткани андроген-чувствительного и андроген-резистентного РПЖ. В ходе исследований было показано, что повы-

шенная экспрессия Bcl-2 ассоциируется с развитием андрогенной независимости и устойчивости к терапии [25].

G3139 (облимерсен) – препарат, блокирующий выработку белка Bcl-2. В доклинических исследованиях G3139 продемонстрировал способность ингибировать экспрессию Bcl-2, увеличивать время до наступления андрогенной независимости и усиливать эффект химиотерапии путем индукции апоптоза [25]. В настоящее время проводится рандомизированное клиническое исследование II фазы по изучению эффективности применения доцетаксела по сравнению с комбинацией доцетаксел + облимерсен у больных ГРПЖ. Согласно предварительным результатам объективный ответ со снижением ПСА был зафиксирован у 46% больных в группе монотерапии и у 37% больных в группе доцетаксел + облимерсен. Серьезные токсические проявления были зафиксированы в 22,8% и 40,7% в группах доцетаксел и доцетаксел + облимерсен соответственно [35]. Одним из возможных объяснений полученных результатов может служить тот факт, что семейство Bcl-2 включает несколько видов родственных белков. Воздействие на одного из членов данного семейства может быть недостаточным для преодоления резистентности к апоптозу, индуцируемому другими членами данной группы белков. Экспериментальные данные показывают усиление регрессии опухоли при воздействии сразу на несколько членов семейства Bcl-2 [38]. С этой точки зрения более перспективным представляется AT-101 – ингибитор антиапоптозных белков семейства Bcl-2 (Bcl-2, BCL-XL, BCL-W, MCL-1), получаемый при переработке семян хлопка. В настоящее время проводится клиническое исследование II фазы по оценке эффективности применения комбинации AT-101 + доцетаксел + преднизолон по сравнению с комбинацией доцетаксел + преднизолон у больных ГРПЖ [24].

### Блокаторы белков теплового шока

Потенциальной мишенью для терапии больных РПЖ могут быть белки теплового шока – шапероны. Шапероны – класс белков, главная функция которых – восстановление правильной третичной структуры поврежденных белков, а также образование и диссоциация белковых комплексов. Многие шапероны являются белками теплового шока, т.е. белками, экспрессия которых начинается в ответ на рост температуры или другие клеточные стрессы [6]. Молекулярный шаперон HSP-90 ответственен за формирование и стабильность AP. Также HSP-90 ответственен за стабилизацию других белков (Akt, Raf-1, HER-2, HIF-1 $\alpha$ ), задействованных в прогрессии злокачественных новообразований. Антибиотик гелданамицин обладает противоопухолевым действием, блокируя HSP-90. Исследования I фазы продемонстрировали безопасность применения данного препарата у человека. Тем не менее недавнее исследование II фазы показало минимальную клиническую активность гелданамицина у больных метастатическим ГРПЖ [18].

Другой шаперон, представляющий интерес, – это кластерин. Кластерин (аполипопротеин  $\theta$ ) – гетеродимерный белок, полипептидные цепи которого связаны дисульфидными мостиками. Его функции связаны с расщеплением клеточного «мусора» и регуляцией апоптоза [40]. В доклинических моделях РПЖ отмечена связь кластерина с развитием андроген-независимой формы рака простаты [26].

Препаратом, способным снижать экспрессию кластерина, является OGX-011 (custirsen). В настоящее время проводится клиническое исследование II фазы по сравнению эффективности применения доцетаксела и комбинации доцетаксел + OGX-011 у больных метастатическим ГРПЖ. Согласно предварительным результатам медиана общей выживаемости составила 16,9 мес в группе монотерапии доцетакселом и 27,5 мес в группе доцетаксел + OGX-011 [11].

### Терапия костных метастазов

Важное направление терапии РПЖ – противодействие метастазированию и купирование симптоматики, обусловленной метастатическим поражением скелета. Бис-

фосфонаты, ингибирующие костную резорбцию путем подавления активности остеокластов, являются общепринятым стандартом в лечении костных метастазов РПЖ [2]. Однако в настоящее время разрабатываются новые группы препаратов, цель которых – опухолевые очаги костной деструкции.

Одним из основных механизмов стимуляции активности остеокластов является активация рецептора ядерного фактора Каппа В (RANK – Receptor Activator of Nuclear factor Каппа В) его природным лигандом RANK-L. RANK и остеопротегерин конкурируют за связь с RANK-L, что в физиологических условиях модулирует активность остеокластов и обеспечивает нормальное костеобразование. При избыточной активности остеокластов без соответствующей активации остеобластов происходит избыточная резорбция кости и образование костных метастазов. Поэтому попытки воздействовать на остеокласты, препятствуя их активации, созреванию и дифференцировке их предшественников, стали основным направлением исследований, посвященных терапии костных метастазов. Так, препарат деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, действие которого направлено против RANK-L. Деносумаб продемонстрировал снижение костной резорбции и повышение плотности костной ткани по сравнению с плацебо у больных остеопорозом как физиологической природы, так и вызванным различными лекарственными препаратами [9, 14, 15]. Терапия деносумабом хорошо переносится. На сегодняшний день по результатам исследований не было доложено ни об одном случае остеонекроза нижней челюсти – осложнении терапии бисфосфонатами, встречающемся в менее чем 5–10% случаев.

Эндотелин (ЕТ) – сосудосуживающий пептид, состоящий из 21 аминокислоты, который впервые был описан как мощный вазоконстриктор. Позднее было обнаружено повышенное содержание эндотелина у мужчин, страдающих метастатическим РПЖ. Установлено участие эндотелина в развитии РПЖ [5]. В настоящее время выявлены три формы эндотелина (ЕТ-1, ЕТ-2, ЕТ-3), которые взаимодействуют с двумя видами рецепторов: эндотелин-рецептор А (ЕТАР) и эндотелин-рецептор В (ЕТВР). ЕТ-1 предпочтительно связывается с ЕТАР, обуславливая вазоконстрикторный эффект. Также реализацию ЕТАР-опосредованного сигнального пути связывают с пролиферацией, антиапоптозным эффектом и болевым синдромом. Реализация ЕТВР-сигнального пути, наоборот, может стимулировать апоптоз и ингибировать опухолевую прогрессию. Поскольку ЕТВР также обеспечивает выведение ЕТ-1, предполагается, что ингибирование ЕТВР может повышать уровень содержания ЕТ-1 и тем самым способствовать прогрессии опухоли. Продукция ЕТ-1 клетками метастатического РПЖ регулируется остеобластами, пролиферация которых, в свою очередь, стимулируется при участии ЕТ-1, способствуя образованию новой костной ткани и остеобластических метастазов, образуя порочный круг для прогрессирования заболевания [10]. Таким образом, разработка препаратов, селективно ингибирующих ЕТАР, может стать одним из направлений в лечении ГРППЖ. Препарат атразентан является селективным антагонистом ЕТАР. Сродство атразентана к ЕТАР в 1800 раз больше, чем к ЕТВР. Терапия атразентаном хорошо переносится, а побочные эффекты связаны с сопутствующей вазодилатацией и проявляются отеками, ринитом и головными болями. Согласно результатам клинических исследований I–II фазы отмечено снижение уровня костной щелочной фосфатазы (изоформа щелочной фосфатазы, экспрессирующаяся на поверхности остеобластов) и увеличение времени до прогрессирования на фоне терапии атразентаном у больных ГРППЖ [28, 5]. В настоящее время проводится рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности терапии комбинацией препаратов доцетаксел + атразентан по сравнению с комбинацией доцетаксел + плацебо у больных метастатическим ГРППЖ (NCT00134056).

Препарат ZD4054 является более селективным ингибитором ЕТАР и не проявляет активности в отношении ЕТВР [36]. На доклинической стадии ZD4054 показал способ-

ность ингибировать процессы, ассоциированные с опухолевой прогрессией, включая инвазию, метастазирование и ангиогенез, не оказывая влияния на апоптоз [12]. В настоящее время проводится несколько исследований III фазы по оценке эффективности применения ZD4054: применение ZD4054 по сравнению с плацебо у больных неметастатическим ГРППЖ (ENTHUSE M0); ZD4054 по сравнению с плацебо у больных метастатическим ГРППЖ со слабо выраженным или отсутствующим болевым синдромом (ENTHUSE M1); комбинация ZD4054 + доцетаксел по сравнению с монотерапией доцетакселом у больных метастатическим ГРППЖ (ENTHUSE M1C).

SRC – член SRC-семейства нерецепторных тирозинкиназ, участвует в передаче сигнала с участием различных клеточных рецепторов, таких как EGFR, PDGFR, VEGFR, и вовлечен в процессы дифференцировки, пролиферации, адгезии и миграции клеток. Гиперэкспрессию SRC-киназ связывают с прогрессией РПЖ. SRC-киназы необходимы для нормального функционирования остеокластов и процессов костной резорбции, пролиферации остеобластов. Таким образом, SRC-киназы могут вовлекаться в процессы костного метастазирования. Препарат дазатиниб обладает способностью блокировать BCR-ABL-тирозинкиназу, в связи с чем активно используется в лечении хронического миелолейкоза. Позже была отмечена активность дазатиниба в отношении семейства SRC-киназ (SRC, LCK, YES, FYN), что выражалось в прямом противоопухолевом эффекте на доклинических моделях РПЖ и подавлении клеточной адгезии, миграции и инвазии [27]. В настоящее время проводится клиническое исследование III фазы по оценке эффективности применения комбинации доцетаксел + дазатиниб по сравнению с монотерапией доцетакселом у больных метастатическим ГРППЖ (CA180-227). Другим ингибитором SRC-киназ является препарат AZD-0530 (Saracatinib). В настоящее время проводится исследование II фазы по оценке эффективности применения AZD-0530 и золедроновой кислоты у больных, страдающих раком простаты и раком молочной железы.

В последние годы благодаря достижениям науки значительно расширилось понимание процессов развития и роста опухоли, формирования резистентности к проводимой терапии, механизмов метастазирования. Создано большое число новых классов лекарственных препаратов, действующих селективно на то или иное звено патогенеза опухоли. Анализ изложенного позволяет надеяться, что дальнейшее изучение путей и механизмов трансдукции, поиск новых молекулярно-генетических маркеров, характеризующих механизм развития опухоли, откроют новые возможности для применения таргетной терапии в лечении ГРППЖ.

#### Литература

1. Попова О.П., Шегай П.В., Иванов А.А. и др. Молекулярные механизмы развития рака предстательной железы: корреляция уровней EGF, HGF и VEGF с показателями гормональной рефрактерности. *Молекулярная медицина*. 2009; 3: 38–44.
2. Русаков И.Г., Соков Д.Г. Эффективность бисфосфонатов в лечении метастазов рака предстательной железы в кости скелета. *Фарматека*. 2008; 18: 41–6.
3. Abdulla A, Kapoor A. Emerging novel therapies in the treatment of castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2011; 5 (2): 120–33.
4. Armstrong AJ, Creel P, Turnbull J et al. A phase I–II study of docetaxel and atezantant in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6270–6.
5. Bagnato A, Natali PG. Endothelin receptors as novel targets in tumor therapy. *J Trans Med* 2004; 2: 16.
6. Banerji U. Heat shock protein 90 as a drug target: some like it hot. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 9–14.
7. Beer TM, Slovin SF, Higano CS et al. Phase I trial of ipilimumab (IP) alone and in combination with radiotherapy (XRT) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl). Abstr: 5004.
8. Berthold DR, Pond G, DeWit R et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival of the TAX327 study. *Proc ASCO Prostate Cancer Symposium* 2007. Abstr. 147.

## Йонделис® — новый эффективный препарат в лечении рецидивирующего рака яичников после терапии на основе платины 1, 2, 3, 4

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЙОНДЕЛИС® (YONDELIS®) у пациенток с раком яичников, рецидивирующим после терапии на основе производных платины**  
**Регистрационный номер:** ЛСР-008960/08.  
**Торговое название препарата:** ЙОНДЕЛИС®.  
**Международное непатентованное название:** трабектедин (trabectedin).  
**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузии.  
**Состав.** Каждый флакон содержит: активное вещество — трабектедин 1 мг, вспомогательные вещества — глюкоза (сахароза), калия фосфат одновалентный, фосфорная кислота 0,1 М, калия гидроксид 0,1 М (для коррекции pH).  
**Формы выпуска:** белый или почти белый лиофилизированный порошок.  
**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство.  
**Код АТХ:** L01CD01.

**Показания к применению:** рак яичников, рецидивирующий после терапии на основе производных платины, Йонделис® применяется в комбинации с пегилированным липосомальным доxorубицином (далее по тексту — комбинированная терапия).

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; активная серьезная или неконтролируемая инфекция; беременность и период кормления грудью.

**С осторожностью:** при нарушениях функции печени и/или почек, при повышении уровня креатинин-фосфоатазы, при угнетении функции костного мозга.

**Способ применения и дозы.** Для терапии рецидивирующего рака яичников Йонделис® назначается в комбинации с пегилированным липосомальным доxorубицином (например, препаратом Феликс) каждые 3 недели. Йонделис® вводится в дозе 1,1 мг/м<sup>2</sup> в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения пегилированного липосомального доxorубина в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> в виде 60-минутной внутривенной инфузии.

Всем пациентам следует проводить профилактику токсичности с целью профилактики рвоты, а также возможных гепатотоксических действий. При необходимости могут применяться дополнительные профилактические средства. Препарат рекомендуется вводить через центральную венозную катетер.

Йонделис® можно вводить только при следующих лабораторных показателях абсолютного содержания нейтрофилов (АСН)  $\geq 1500$ /мкл; содержание тромбоцитов  $\geq 100$  000/мкл; уровень гемоглобина  $\geq 9$  г/дл; концентрации билирубина, не превышающей верхнюю границу нормы; активности щелочной фосфатазы (не связанной с поражением костной системы), не превышающей более чем в 2,5 раза верхнюю границу нормы (при повышении активности щелочной фосфатазы, возможно, связанной с поражением костной системы, необходимо определить активность печеночных изоферментов 5-α-глютатилтрансаминаз (АЛТ) и 5-α-глютамилтрансаминаз (АСТ); активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), не превышающих более чем в 2,5 раза верхнюю границу нормы; содержания альбумина  $\geq 25$  г/л; при концентрации сывороточного креатинина  $\leq 1,5$  мг/дл ( $\leq 132,6$  мкмоль/л) или клиренсе креатинина  $\geq 60$  мл/мин; активности креатининфосфоатазы (КФК), не превышающей более чем в 2,5 раза верхнюю границу нормы. Повторные инфузии препарата Йонделис® также можно проводить только при соблюдении вышеперечисленных критериев.

**Коррекция дозы в ходе лечения.** До начала лечения, ежедневно в течение первых 2 циклов и затем 1 раз в течение каждого следующего цикла следует проводить полный анализ крови, включая тромбоциты и лейкоцитарную формулу. Дозу препарата при следующей инфузии снижают до 0,9 мг/м<sup>2</sup> в комбинированной терапии при появлении в любое время между инфузиями хотя бы одного из следующих явлений: нейтропения  $< 500$ /мкл, сохраняющейся более 5 дней или сопровождающейся лихорадкой или инфекцией; тромбоцитопения  $< 25$  000/мкл; повышение концентрации билирубина выше верхней границы нормы; любое нежелательное явление 3 или 4 степени тяжести (например, тошнота, рвота, слабость); повышение активности щелочной фосфатазы (не связанной с поражением костной системы), более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы; повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза выше верхней границы нормы, не нормализовавшееся к 21 дню цикла. Дозировка пегилированного липосомального доxorубина также должна быть снижена до 25 мг/м<sup>2</sup>. После снижения дозы из-за токсичности ее обратное повышение в последующих циклах не рекомендуется. Если кака-либо из токсических реакций вновь появляется в последующих циклах, а лечение идет благоприятный клинический эффект, дозу может быть далее снижена до 1 мг/м<sup>2</sup> при монотерапии препаратом Йонделис® или до 0,75 мг/м<sup>2</sup> при применении Йонделис® в комбинированной терапии. Если дозу нужно снизить еще, то следует рассмотреть возможность отмены лечения. Колонистимулирующие факторы могут быть введены для коррекции гематологической токсичности в последующих циклах.

**Особые категории больных**  
**Дети.** Безопасность и эффективность трабектедина у детей в настоящее время не установлена. Поэтому Йонделис® не следует применять у детей, пока не будут получены дополнительные данные.

**Пожилые больные.** Значимых отличий показателей безопасности или эффективности у этой категории больных с разным типом опухоли не обнаружено. Коррекция дозы, исходя из возраста, обычно не требуется.

**Больные с нарушением функции печени.** У больных с нарушением функций печени риск токсичности может быть повышен. При лечении таких больных следует проявлять особую осторожность. Возможна коррекция дозы с целью уменьшения риска гепатотоксичности. Йонделис® нельзя применять при повышенной концентрации билирубина.

**Больные с нарушением функции почек.** Исследования с участием больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин, при комбинированной терапии  $< 60$  мл/мин) не проводилось, поэтому Йонделис® нельзя применять у этих категорий больных. Слабое или умеренно выраженное нарушение функций почек, скорее всего, не влияет на фармакокинетику трабектедина.

**Рекомендации по приготовлению раствора:** см. полную инструкцию по применению препарата. После растворения и разведения раствор химически и физически стабилен в течение 30 часов при 25 °С. После введения инфузионного раствора пегилированного липосомального доxorубина и перед введением препарата Йонделис® система для внутривенного введения должна быть тщательно промыта 5% водным раствором декстрозы. Пегилированный липосомальный доxorубин нельзя смешивать с 0,9% раствором натрия хлорида.

Йонделис® не проявляет несовместимости с поливинилхлоридом и полиэтиленовыми инфузионными мешками и трубками, а также с титаном внутрисосудистых катетеров.

**Побочное действие**  
 Самыми распространенными нежелательными явлениями любой степени тяжести были нейтропения, тошнота, рвота, повышение активности АСТ/АЛТ, анемия, слабость, тромбоцитопения, анорексия, диарея.

Летальный исход в результате нежелательных явлений зафиксирован у 1,9% пациентов при монотерапии и у 0,9% пациентов при комбинированной терапии. Смерть обычно наступала в результате комбинации неблагоприятных явлений, включая панцитопению и фебрильную нейтропению; некоторые случаи включали сепсис, поражение почек, почечную недостаточность и рабдомиолиз.

Ниже перечислены нежелательные явления, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением Йонделис® и которые наблюдались более чем в  $\geq 1\%$  случаев. Частоту возникновения побочных явлений стандартизировали как очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $< 1/10$  до  $\geq 1/100$ ) и нечасто ( $< 1/100$  до  $\geq 1/1000$ ). В описках указана частота возникновения побочных явлений (%).

Изменения лабораторных показателей: очень часто — увеличение активности сывороточной КФК (3-4 степени — 4%), увеличение концентрации креатинина, уменьшение концентрации альбумина в сыворотке крови; часто — уменьшение массы тела. Повышение уровня КФК любой степени наблюдалось у 23–26% пациентов. Повышение уровня КФК в сочетании с рабдомиолизом имели менее 1% больных.

**Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:** очень часто — нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения; часто — фебрильная нейтропения. Нейтропения — наиболее частое проявление гематологической токсичности. Нейтропения 3 и 4 степени наблюдалась соответственно в 19% и 8% циклов. Нейтропения была обратной и редко сопровождалась лихорадкой или инфекцией. Тромбоцитопения 3 и 4 степени отмечалась в 3% и  $< 1\%$  циклов, соответственно. Связанное с тромбоцитопенией кровотечение имели  $< 1\%$  больных при лечении в режиме монотерапии. Анемия выявляла у 93% и 94% больных при монотерапии и комбинированной терапии, соответственно. Анемия 3 и 4 степени зарегистрирована в 3% и 1% циклов, соответственно.

**Со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто — рвота (3-4 степени — 6,5%), тошнота (3-4 степени — 6%), запор (3-4 степени —  $< 1\%$ ); часто — диарея (1-4 степени —  $< 1\%$ ), стоматит (3-4 степени —  $< 1\%$ ), анорексия (3-4 степени —  $< 1\%$ ), боль в животе, диспепсия, боль в верхнем отделе ЖКТ.

**Со стороны гепатобилиарной системы:** очень часто — гипербилирубинемия (3 степени — 1%), повышение активности АЛТ (3 степени — 38%, 4 степени — 3%), АСТ (3 степени — 44%, 4 степени — 7%), щелочной фосфатазы, гамма-ГТ. Преходящее повышение активности АСТ и АЛТ 3 степени отмечалось, соответственно, в 12% и 20% циклов, 4 степени — соответственно, в 1% и 2% циклов. Максимальная среднее значение максимальной активности АСТ и АЛТ составило 5 дней. В большинстве случаев эта токсичность снижалась до 1 степени или исчезала к 14–15 дню, и только в  $< 2\%$  циклов для ее нормализации требовалось более 25 дней. Увеличение количества инфузий наблюдалась тенденция к уменьшению активности АСТ и АЛТ. Максимальная концентрация билирубина достигала примерно через 7 дней после начала повышения его концентрации, и через неделю после этого концентрация билирубина нормализовывалась. Частота желтухи, гепатомегалии и боли в области печени не превышала 1%. Смертность больных из-за поражения печени не превышала 1%.

**Со стороны периферической и центральной нервной системы:** очень часто — головная боль; часто — периферическая сенсорная нейтропатия, раздражение вкуса, головвокружение, парестезия, бессонница.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:** часто — снижение артериального давления, «приливы» крови.  
**Со стороны органов дыхания:** часто — одышка (3-4 степени — 2%), кашель.

Одышка 3-4 степени, расцененную как связанную с применением трабектедина, имели 2% больных.

**Со стороны кожи и мягких тканей:** часто — alopecia (наблюдалась примерно у 3% пациентов при монотерапии).

1 Йонделис® применяется в комбинации с пегилированным липосомальным доxorубицином

2 Poveda A et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. Annals of Oncology Advance Access published July 19, 2010.

3 Monk B et al. Trabectedin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin in Recurrent Ovarian Cancer. J Clin Oncol 2010; 28(19): 3107-3114.

4 Krasner C et al. A Phase II study of trabectedin single agent in patients with recurrent ovarian cancer previously treated with platinum-based regimens. British Journal of Cancer 2010; 97: 1618 – 1624.

**Со стороны костно-мышечной системы:** часто — миалгия, артралгия, боль в пояснице.

**Метаболические нарушения:** часто — обезвоживание, гипонатриемия.

**Прочие:** очень часто — слабость (3-4 степени — 9%), повышенная утомляемость (3-4 степени — 1%); часто — присоединение вторичной инфекции, повышение температуры тела, периферические отеки, реакции в месте введения препарата. Данные постмаркетингового наблюдения: зарегистрировано несколько случаев проникновения трабектедина в ткани с развитием некроза и необходимостью хирургического вмешательства.

**Передозировка**

Данные об эффектах передозировки трабектедина очень ограничены. Основной ожидаемой токсичностью является желудочно-кишечная токсичность, угнетение костного мозга и гепатотоксичность. В настоящее время специфичного antidota для трабектедина нет. В случае передозировки следует контролировать состояние больного и, при необходимости, проводить симптоматическую поддерживающую терапию.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Одновременное применение потенциальных ингибиторов изофермента CYP3A4, например, кетоконазола, флуконазола, ритонавира, кларитромицина или апрепитанта, может повышать концентрацию трабектедина в крови. При необходимости применения такой комбинации следует тщательно контролировать развитие токсичности. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что концентрация трабектедина увеличивается на 19% при одновременном применении с дексаметазоном. Применение индукторов изофермента CYP3A4, например, рифампицина, фенобарбитала, препаратов зверобоя продырявленного, может еще больше увеличивать клиренс трабектедина. Следует проявлять осторожность при одновременном применении трабектедина и ингибиторов P-гликопротеина, например, циклоспорины и верапамиды. При одновременном применении трабектедина с фенитоином может снижаться абсорбция фенитоина, приводящая к обострению судорог. Не рекомендуется одновременное применение трабектедина с фенитоином. При применении трабектедина следует избегать применения алкоголя ввиду гепатотоксичности.

**Особые указания**

Йонделис® следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии. В комбинированной терапии очень часто отмечалась лейкопения 3 или 4 степени. Нижняя граница нормы числа нейтрофилов наблюдалась медианой 15 дней и восстанавливалась в течение недели.

Рабдомиолиз отмечался редко, серьезное повышение активности КФК имели 4% и 2% при монотерапии и комбинированной терапии соответственно, обычно при наличии миелотоксичности, тяжелого нарушения функции печени или почечной недостаточности. Поэтому при появлении любой из этих форм токсичности, а также мышечной слабости или боли в мышцах, следует контролировать состояние больного. В случае рабдомиолиза следует немедленно начать поддерживающую терапию, например, нагрузку жидкостью, заведение мочи и диализ в зависимости от показаний.

Применение препарата Йонделис® прекращают до полного разрешения рабдомиолиза. Следует проявлять осторожность при применении трабектедина одновременно с препаратами, способными вызвать рабдомиолиз, например, статинами. Настоятельно рекомендуется проводить инфузию через центральную венозную катетер. При введении трабектедина в периферические вены может развиться потенциально тяжелые реакции в месте инъекции. Отмечалось несколько случаев проникновения трабектедина в ткани с развитием некроза и необходимостью хирургического вмешательства.

Применение трабектедина во время беременности может вызвать серьезные врожденные дефекты. Мужчины и женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективными методами контрацепции в период лечения и в течение 3 (мужчины) или 5 (женщины) месяцев после окончания лечения. При наступлении беременности женщины должны немедленно известить об этом лечащего врача.

Трабектедин может оказывать незначительное действие. Перед началом лечения следует проконсультироваться с врачом о целесообразности контрацепции спермы из-за возможности развития бесплодия при применении препарата Йонделис®.

Йонделис® — это цитостатическое противоопухолевое средство, и, как и в случае с другими цитостатическими веществами, при обращении с ним нужно проявлять осторожность. Следует соблюдать правила обращения и утилизации для цитостатических препаратов.

При случайном попадании препарата на кожу, слизистые оболочки или в глаза следует немедленно промыть место контакта большим количеством воды.

**Условия хранения.** Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности:** 3 года. Не применять после истечения срока годности.

**Производитель**

Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка: Бакстер Биолоджики ИмбХ, Капштадтсвег 2, 33790 Халле/Вестфален, Германия  
 Вторичная упаковка и выпускочный контроль: Янссен Фармацевтика НВ, Беерсе, Турноувестеге 30, B-2340, Бельгия  
 Держатель регистрационного удостоверения: 000 «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2



9. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2149–57.
10. Carducci MA, Jimeno A. Targeting bone metastasis in prostate cancer with endothelin receptor antagonists. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6296–300.
11. Chi KN, Hotte SJ, Yu E et al. A randomized phase II study of OGX-011 in combination with docetaxel and prednisone or docetaxel and prednisone alone in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC). *J Clin Oncol* 2007; 25. Abstr. 5069.
12. Curwen J, Hughes G, Hickinson M et al. The impact of ZD4054, a specific endothelin A receptor antagonist, on tumor blood supply, invasion, and the bone microenvironment. *Mol Cancer Ther* 2007; 6 (Suppl.): 153–4.
13. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS et al. Phase II multicentre study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1496–501.
14. Ellis GK, Bone HG, Cblebowski R et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4875–82.
15. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with castration resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28. Abstr. LBA4507.
16. Fossa SD, Slee PH, Brausi M et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 62–71.
17. George DJ, Halabi S, Shepard TF et al. Prognostic significance of plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B 9480. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1932–6.
18. Heath EI, Hillman DW, Vaisbampayan U et al. A phase II trial of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7940–6.
19. Isambert N, Freyer G, Zanetta S et al. A phase I dose escalation and pharmacokinetic (PK) study of intravenous aflibercept (VEGF Trap) plus docetaxel (D) in patients (pts) with advanced solid tumors: Preliminary results. *J Clin Oncol* 2008; 26. Abstr. 3599.
20. Jain RK, Tong RT, Munn LL. Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis: insights from a mathematical model. *Cancer Res* 2007; 67: 2729–35.
21. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–22.
22. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271: 1734–6.
23. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OR et al. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3550–5.
24. McVicar GR, Kuzel TM, Curti BD et al. An open-label, multicenter, phase I–II study of AT-101 in combination with docetaxel (D) and prednisone (P) in men with hormone refractory prostate cancer (HRPC). *J Clin Oncol* 2008 (Suppl). Abstr. 16043.
25. Miyake H, Tolcher A, Gleave ME. Chemosensitization and delayed androgen-independent recurrence of prostate cancer with the use of antisense Bcl-2 oligodeoxynucleotides. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 34–41.
26. Miyake H, Nelson C, Rennie PS, Gleave ME. Testosterone-repressed prostate message-2 is an antiapoptotic gene involved in progression to androgen independence in prostate cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 170–6.
27. Nam S, Kim D, Cheng JQ et al. Action of the Src family kinase inhibitor, dasatinib (BMS-354825), on human prostate cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 9185–9.
28. Nelson JB, Love W, Chin JL et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008; 113: 2478–87.
29. Picus J, Halabi S, Rini B et al. The use of bevacizumab (B) with docetaxel (D) and estramustine (E) in hormone refractory prostate cancer (HRPC): initial results of CALGB 90006. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22. Abstr. 1578.
30. Robertson CN, Roberson KM, Padilla GM et al. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 908–17.
31. O'Day S, Hodi FS, McDermott DF et al. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study comparing monotherapy with ipilimumab or gp100 peptide vaccine and the combination in patients with previously treated, unresectable stage III or IV melanoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 7.
32. Schellhammer P. Combined androgen blockade for the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Urology* 1996; 47: 622–8.
33. Small EJ, Fratesi P, Reese DM et al. Immunotherapy of hormone refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3894–903.
34. Snoek R, Cheng H, Margiotti K et al. In vivo knockdown of the androgen receptor results in growth inhibition and regression of well-established, castration-resistant prostate tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 39–47.
35. Sternberg CN, Dumez H, Van Poppel H et al. Docetaxel plus oblimersen sodium (Bcl-2 antisense oligonucleotide): an EORTC multicenter, randomized phase II study in patients with castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2009; 20 (7): 1264–9.
36. Warren R, Liu G. ZD4054: a specific endothelin A receptor antagonist with promising activity in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Exp Opin Invest Drugs* 2008; 17: 1237–45.
37. Tsujimoto Y, Cossman J, Jaffe E, Croce CM. Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma. *Science* 1985; 228: 1440–3.
38. Yamanaka K, Rocchi P, Miyake H et al. A novel antisense oligonucleotide inhibiting several antiapoptotic Bcl-2 family members induces apoptosis and enhances chemosensitivity in androgen-independent human prostate cancer PC3 cells. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 1689–98.
39. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an antivascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–34.
40. Zhang H, Kim JK, Edwards CA et al. Clusterin inhibits apoptosis by interacting with activated Bax. *Nat Cell Biol* 2005; 7: 909–15.
41. Small EJ et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: A phase III trial (CALGB 9583). *J of Clinical Oncology* 2004; 22 (6).
42. De Bono J et al. *The new England J of Medicine* 2011; 364 (21).

\*  
—————

# Рак желудка: современное состояние проблемы и новые возможности эндоскопической диагностики

Б.К.Поддубный<sup>1</sup>, С.В.Кашин<sup>2</sup>, И.О.Иваников<sup>3</sup>

<sup>1</sup>РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва;

<sup>2</sup>Ярославская государственная медицинская академия;

<sup>3</sup>ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ

## Резюме

Рак желудка занимает 4-е место в мире в структуре заболеваемости и 2-е место по смертности от онкологических заболеваний, несмотря на то что в течение последних 50 лет заболеваемость и смертность от этой патологии снижается, особенно в экономически развитых странах. Из всех методов диагностики высококвалифицированное эндоскопическое исследование желудка – гастроскопия – является наиболее эффективным в диагностике предопухоловой патологии и рака на ранних стадиях развития опухолевого процесса. В связи с этим вопросы совершенствования эндоскопических методик диагностики рака этой локализации, повышения качества эндоскопического исследования остаются по-прежнему в центре внимания широкого круга онкологов, гастроэнтерологов, эндоскопистов. Современная гастроскопия, проводимая с целью диагностики предраковых изменений и ранних форм рака, предполагает использование всех современных технологий, позволяющих выявлять патологические образования даже самых небольших размеров: хромоскопии, узкоспектральной эндоскопии и новейшей диагностической методики – аутофлуоресцентной эндоскопии. Клиническое применение современных диагностических методик и детальная визуализация самых незначительных патологических изменений в толстой кишке возможны только при методичности исследования. Важным условием обеспечения эффективного применения новых эндоскопических методик в клинической практике отделения эндоскопии Ярославской онкологической клиники стало использование в рутинной практике и совершенствование современного диагностического алгоритма, что позволило улучшить результаты диагностики и повысить популярность этой методики у пациентов, подлежащих скринингу. Однако основным путем к снижению распространенности рака желудка является диагностика и своевременная терапия предопухоловой патологии, прежде всего хронического атрофического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*.

**Ключевые слова:** рак желудка, атрофический гастрит, кишечная метаплазия, скрининг, хромоскопия, узкоспектральная эндоскопия, аутофлуоресцентная эндоскопия, увеличительная эндоскопия.

## Gastric cancer: state-of-the-art and new endoscopic diagnostic possibilities

В.К.Поддубный<sup>1</sup>, С.В.Кашин<sup>2</sup>, И.О.Иваников<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical Academy;

<sup>3</sup>Central Clinical Hospital with Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation

## Summary

Gastric cancer ranks fourth in morbidity and second in mortality due to cancer in the world despite the fact that in the past 50 years, its morbidity and mortality have declined in economically developed countries in particular. Out of all diagnostic methods, the high-quality gastric endoscopic study gastroscopy is most effective in diagnosing precancer and early cancer. In this connection, to improve endoscopic procedures used to diagnose cancer at this site and to increase their quality remain to be the focus of the attention of a wide circle of oncologists, gastroenterologists, and endoscopists. Up-to-date gastroscopy intended to diagnose precancerous changes and early cancer envisages the application of all current technologies that can identify abnormal masses of even the smallest sizes, such as chromoscopy, narrow-band imaging endoscopy, and the newest diagnostic technique autofluorescence endoscopy. The clinical use of current diagnostic techniques and detailed imaging of the most insignificant colonic abnormalities are possible only when methodically conducted. The employment of the present-day diagnostic algorithm in routine practice and its improvement have become an important condition for the effective clinical use of the new endoscopic techniques by the Department of Endoscopy, Yaroslavl Cancer Clinic, which could improve diagnostic results and increase popularity of this procedure for patients to be screened. However, the diagnosis and timely therapy of pretumor diseases, mainly chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori*, is a main way to reduce the incidence of gastric cancer.

**Key words:** gastric cancer, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, screening, chromoscopy, narrow-band imaging endoscopy, autofluorescence endoscopy, magnifying endoscopy.

## Сведения об авторах

Поддубный Борис Константинович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Кашин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, доц, каф. онкологии Ярославской государственной медицинской академии, зав. отд-нием эндоскопии ГУЗ ЯО Клиническая онкологическая больница. E-mail: s\_kashin@mail.ru

Иваников Игорь Олегович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием гастроэнтерологии ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ

Рак желудка является одной из самых важных социально-экономических проблем мирового и отечественного здравоохранения и характеризуется высокой долей смертей в течение первого года после установления диагноза, что свидетельствует о поздней выявляемости, а также о том, что это наиболее агрессивная по течению и прогнозу злокачественная эпителиальная опухоль человека. По мнению М.И.Давыдова и Е.А.Аксель, анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, понимание причин и механизмов развития опухолевого процесса, а также определение наиболее эффективных методов диагностики и лечения предопухоловой патологии и ранних форм рака имеют боль-

шее значение для определения всего комплекса противоопухольных мероприятий [1]. Рак желудка в мире занимает 4-е место в структуре заболеваемости и 2-е место по смертности от онкологических заболеваний. Ежегодно регистрируется 798 тыс. (9,9%) новых случаев и 628 тыс. (12,1%) смертей. Согласно данным проекта GLOBOCAN 2008, результаты которого были представлены в 2010 г. Международным агентством исследований рака, самая высокая заболеваемость и смертность по-прежнему регистрируется в странах Восточной Азии. Около 40% случаев выявляется в Китае, где рак желудка – самая частая форма опухоли у лиц обоего пола. Высока заболеваемость в Японии (77,9 у мужчин и 33,3 у женщин на 100 тыс. населения, мировой

стандарт), Восточной Европе и тропической части Южной Африки. В США и Западной Европе эти показатели заметно ниже (рис. 1) [2, 3].

В России по показателям заболеваемости (оба пола) рак желудка устойчиво занимает 3-е ранговое место (8,0%) после рака кожи (11,9%, с меланомой – 13,5%), трахеи, бронхов и легкого (11,3%) и молочной железы (10,8%), а по показателям смертности – 2-е место (12,2%) после опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,7%) (рис. 2) [4].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак желудка занимает 2-е место (9,8%) после опухолей трахеи, бронхов и легкого (19,9%), а среди женского населения – 4-е место (6,4%) после молочной железы (20,1%), новообразований кожи (13,7%, с меланомой – 15,6%) и тела матки (7,3%). Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов рака желудка в 2009 г. составило 22 936 у мужчин и 17 387 у женщин. В течение последних 50 лет заболеваемость и смертность от этой патологии снижается, особенно в экономически развитых странах. Это подтверждается и данными российской федеральной онкологической статистики (форма №7) «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями в 2009 г.» (табл. 1) [5].

Причинами снижения заболеваемости раком желудка являются улучшение социально-экономических условий, питания, сокращение употребления веществ, обладающих канцерогенным действием, а также снижение уровня заболеваемости *Helicobacter pylori* ассоциированным гастритом. Менее очевидна связь тенденции к уменьшению заболеваемости и смертности от рака желудка, по мнению И.С.Стилиди, с повышением эффективности лечения и с улучшением результатов диагностики [1]. Несмотря на рост диагностических возможностей, оснащенные медицинскими учреждениями высокоэффективным диагностическим оборудованием, развитие новых диагностических методик, доля активно выявленных больных и доля больных, заболевание у которых выявлено на ранней стадии опухолевого процесса, остаются достаточно низкими. В России рак желудка более чем в 70% случаев выявляется в III–IV стадии заболевания, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения и плохой прогноз (табл. 2), и лишь около 5–10% рака желудка диагностируется врачами-эндоскопистами на ранней стадии несмотря на современные возможности эндоскопии [6].

Диагностика и своевременная терапия предопухоловой патологии – основной путь к снижению заболеваемости и смертности, а выявление рака желудка на ранних стадиях и его адекватное лечение улучшают прогноз. По мнению В.Т.Ивашкина, основной причиной для оптимизма по по-

воду возможности предотвращения рака желудка является то, что это заболевание имеет достаточно продолжительный латентный период. Карциногенез – длительный процесс, на протяжении которого дискретные клеточные изменения прогрессивно ведут к формированию более автономных клеточных процессов, укладывающихся на первых порах в характерную картину предракового заболевания. Это дает врачу время и инструмент для выявления тех процессов, которые с высокой вероятностью в будущем

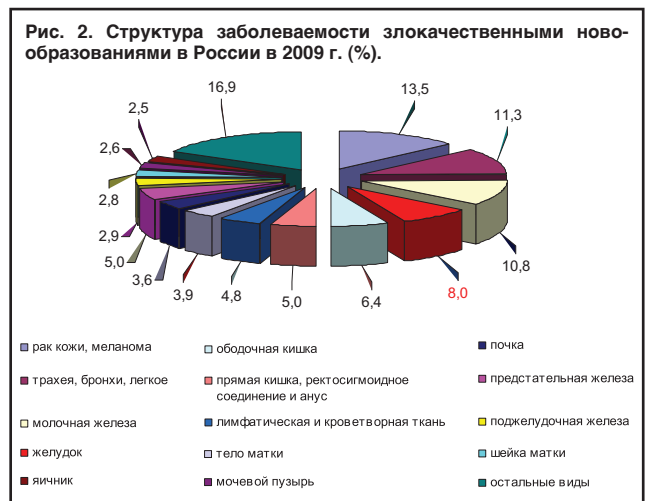
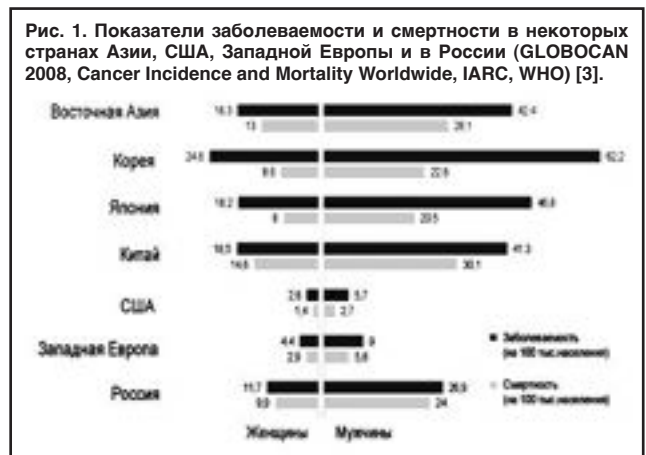


Таблица 1. Динамика заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями в 1999–2009 гг.

Локализация рака	Годы											Среднегодовой темп прироста, %	Прирост, %
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009		
<b>Оба пола («грубые» показатели на 100 000 населения)</b>													
Желудок	33,45	33,22	32,66	32,38	31,40	30,99	30,56	29,43	29,51	28,61	28,41	-1,75	-16,15
<b>Мужчины («грубые» показатели на 100 000 населения)</b>													
Желудок	40,67	40,41	40,09	39,93	38,74	37,85	37,54	35,96	36,19	34,83	34,94	-1,71	-15,84
<b>Женщины («грубые» показатели на 100 000 населения)</b>													
Желудок	27,09	26,89	26,13	25,77	25,02	25,03	24,52	23,78	23,75	23,26	22,80	-1,73	-15,98

Таблица 2. Показатели состояния онкологической помощи больным раком желудка в России в 2009 г. [5]

Показатель	Рак желудка
Выявляемость на профосмотрах (% к новым больным)	5,2
Распределение вновь выявленных больных по стадиям процесса, %	
I–II стадии	26,3
III стадия	27,2
IV стадия	42,3
Стадия не установлена	4,2
Летальность на первом году с момента установления диагноза, %	53,3



приведут к развитию рака, а также шанс прервать эти изменения, а значит, предупредить развитие рака, заставить его на самой ранней стадии предрака или неинвазивного роста [7]. В этой связи основным механизмом диагностики таких патологических процессов является проведение скрининговых исследований, позволяющих обнаружить опухоль на ранней стадии у лиц, не имеющих специфических симптомов онкологического заболевания. По определению Всемирной организации здравоохранения, скрининг – это идентификация заболевания или дефекта с помощью тест-исследований, которые могут проводиться быстро и в массовом порядке [8]. Одна из самых известных программ скрининга рака желудка проводится в Японии. Она является общенациональной программой с 70-х годов прошлого столетия и состоит из 3 этапов:

- крупнокадровая флюорография;
- эндоскопическое исследование в группах пациентов с подозрением на предраковые заболевания и/или опухолевой патологией;
- выполнение биопсии с морфологическим исследованием патологических изменений слизистой оболочки желудка.

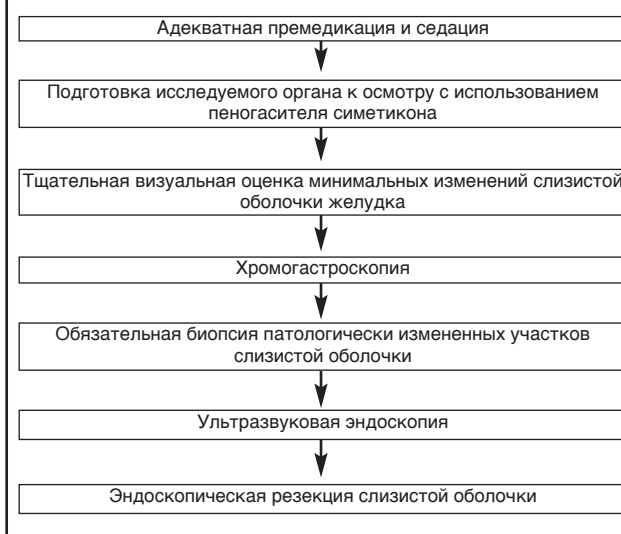
В результате такой программы, организованной и проведенной японской группой под руководством S.Hisamichi, рак желудка удалось выявить у 16 человек из 1 тыс. обследованных пациентов, не имеющих специфической симптоматики онкологического заболевания, в 65% случаев рак был выявлен на ранней стадии (T1) [9]. Гастрофлюорография – методика, лежащая в основе этих скрининговых программ в Японии, позволила снизить смертность от рака желудка на 40%. Однако гастроскопия с использованием современных технологий повысила выявляемость ранних форм рака желудка (T1) более чем в 2 раза, что позволяет считать эндоскопическое исследование с биопсией патологических участков слизистой оболочки желудка одним из наиболее перспективных [10]. Но от того, как врач-эндоскопист проведет такое исследование, сможет не только обнаружить мельчайшие структурные изменения слизистой оболочки, но и правильно их интерпретировать, а также выполнить прицельную биопсию, и зависит успех диагностики и своевременного лечения предопухолевой патологии и раннего рака. В конечном итоге от этого зависит судьба пациента. Нами был разработан диагностический алгоритм, позволяющий проводить квалифицированное эндоскопическое исследование, улучшить диагностику ранних форм рака и предраковых изменений желудка. Этот алгоритм в настоящее время лежит в основе современной модели организации эндоскопического исследования и включает в себя последовательные этапы выполнения эндоскопического исследования желудка, детальное описание всех диагностических манипуляций, а также условия и техническое обеспечение их проведения (рис. 3) [7].

Первый этап диагностического алгоритма – выполнение адекватной премедикации, седации и анестезии, что предполагает:

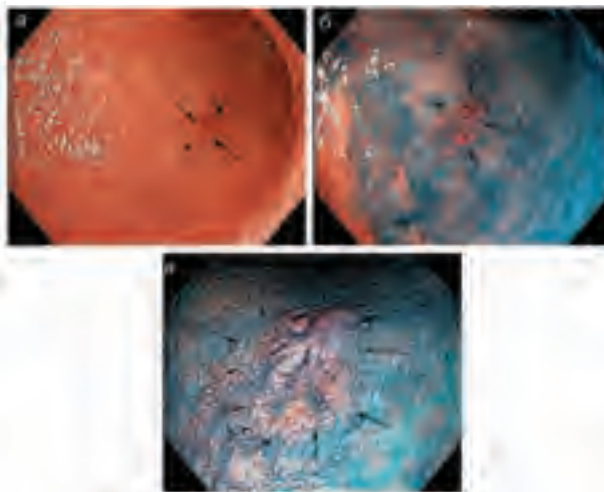
- использование препаратов, снижающих тонус, перистальтику и секрецию исследуемого органа;
- местную анестезию, включающую 3 вида анестетиков в форме раствора, аэрозоля и геля;
- применение препаратов седативного действия, что позволяет пациенту спокойно перенести длительное по времени детальное исследование.

Подготовка исследуемого органа к осмотру с использованием пеногасителей (симетикон) необходима для очищения поверхности слизистой оболочки желудка от пенистого секрета как перед началом эндоскопического исследования, так и во время его. Это позволяет проводить тщательную визуальную оценку минимальных структурных изменений слизистой оболочки. В случаях обнаружения очаговых патологических участков или нарушения рельефа складок слизистой оболочки желудка необходимо выполнение хромогастроскопии с обязательной прицельной (при необходимости послышной) биопсией каждого из них, составлением видео- и фотодокументации. С целью идентификации обсемененности слизистой оболочки *Helicobacter pylori* и типирования фонового состояния

**Рис. 3. Основные этапы и методики эндоскопической диагностики предопухолевой патологии и раннего рака желудка (диагностический алгоритм).**



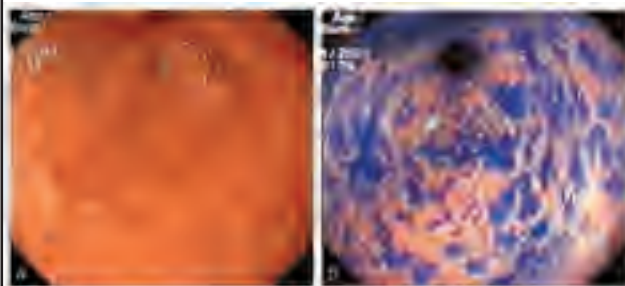
**Рис. 4. Хромоскопия 0,2% раствором красителя индиго карминового.**



Примечание. Хромоскопия 0,2% раствором красителя индиго карминового повышает визуальный контраст в зоне границ раннего рака антрального отдела желудка и окружающей слизистой оболочки, позволяет детально изучить структуру поверхности образования и определить его размеры: а) стандартный осмотр в белом свете – определяется патологический участок антрального отдела в виде очага гиперемии; б) после окраски размеры патологического участка значительно больше определяемых при обычном осмотре (границы опухоли отмечены стрелками); в) структура поверхности патологического участка характерна для раннего рака типа IIa+IIc (плоский, приподнятый над поверхностью окружающей слизистой оболочки и имеющий углубления).

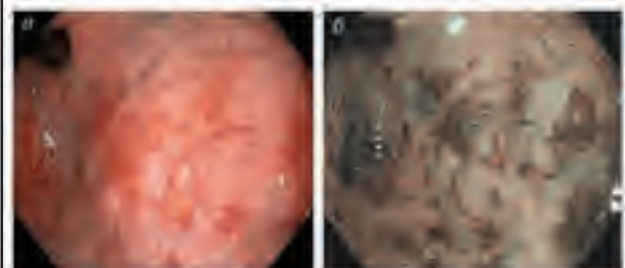
(тип гастрита) слизистой оболочки вне зоны визуальных очаговых изменений, подвергаемых окраске, проводится изъятие биоптатов слизистой оболочки желудка в стандартных точках антрального отдела и тела желудка. В сложных диагностических случаях целесообразно применение эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка из зоны ее патологических изменений, позволяющей получить достаточно большой фрагмент ткани для достоверного морфологического исследования. И наконец, заключительный этап – создание и заполнение стандартного протокола выполненного эндоскопического исследования, базирующегося на минимальной стандартной терминологии, и схематичного отображения локализации и нумерации патологических участков, подвергаемых окраске и биопсии.

**Рис. 5. Слизистая оболочка антрального отдела желудка при осмотре.**



Примечание. Слизистая оболочка антрального отдела желудка при осмотре без применения красителей: а) очаги кишечной метаплазии визуализируются нечетко, имеют вид пятен бледно-розового цвета на фоне окружающей слизистой оболочки ярко-розового цвета; б) эндоскопическая картина после окраски 0,5% раствором метиленового синего (краситель распыляется на поверхность эпителия специальным катетером, после 3-минутной экспозиции неабсорбированный патологическими участками слизистой оболочки, отмывается дистиллированной стерильной водой); очаги кишечной метаплазии абсорбируют (поглощают) краситель и имеют вид пятен синего цвета. Окраска позволяет не только визуализировать патологические участки, но и определить их границы, площадь метаплазии и выполнить прицельную биопсию.

**Рис. 6. Хронический атрофический гастрит с множественными очагами кишечной метаплазии.**



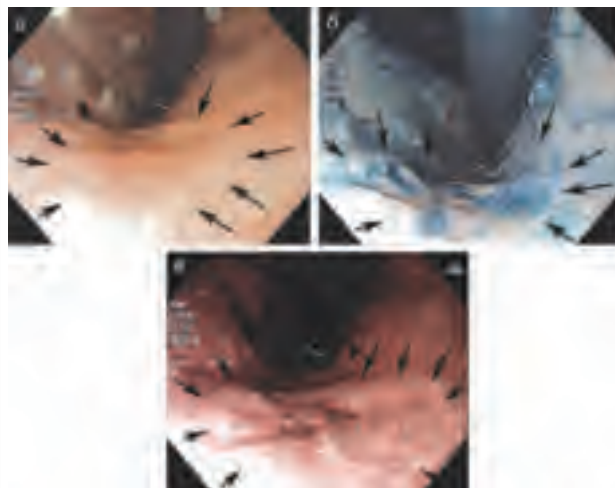
Примечание. Хронический атрофический гастрит с множественными очагами кишечной метаплазии: а) осмотр в белом световом режиме – очаги метаплазии бледно-розового цвета на фоне более ярких участков слизистой оболочки антрального отдела желудка; б) узкоспектральный режим позволяет получить контрастное изображение с более четкими границами патологических участков метаплазии, участки слизистой оболочки с повышенным кровоснабжением имеют вид темных пятен, очаги кишечной метаплазии имеют серый оттенок.

В основе диагностического алгоритма лежит хромогастроскопия – методика окраски слизистой оболочки желудка во время эндоскопического исследования [11].

**Хромокопия** предполагает проведение окраски слизистой оболочки пищеварительного тракта с помощью специальных красителей и является базовой методикой диагностики предраковых изменений и раннего рака желудка. В клинической практике используются 2 основных красителя: индиго карминовый и метиленовый синий, позволяющие создавать визуальный контраст между неизменными участками слизистой оболочки и патологическими очагами, подчеркивать структуру эпителия и границы обнаруженных изменений. Хромокопия с использованием 0,2% раствора красителя индиго карминового, который не поглощается клетками эпителия, а растекается по его поверхности и покрывает тонким слоем все неровности рельефа, позволяет диагностировать даже самые незначительные структурные изменения слизистой оболочки желудка (рис. 4 а, б, в) [12].

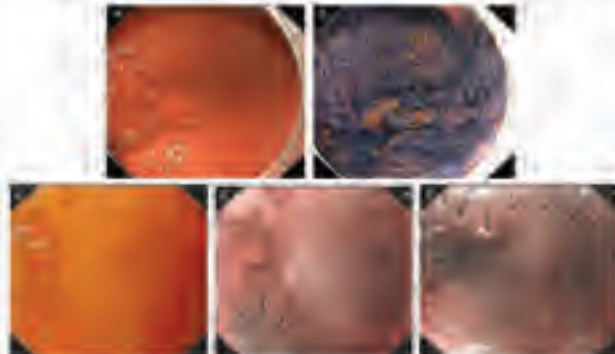
Методика окраски 0,5% раствором метиленового синего основана на абсорбции красителя в измененных участках эпителия желудка, в первую очередь в очагах кишечной метаплазии (рис. 5 а, б), а также в зонах с эрозиями и язвенными поражениями (в том числе и в очагах дисплазии эпителия и рака желудка) [13]. Подобный принцип окраски используется у пациентов с пищеводом Баррета для диагно-

**Рис. 7. Ранний рак тела желудка типа IIa-IIc.**



Примечание. Ранний рак тела желудка типа IIa-IIc: а) осмотр в белом световом режиме – структура поверхности опухоли, окружающей слизистой оболочки и границы раннего рака определяются нечетко; б) хромогастроскопия (0,2% краситель индиго карминовый) позволяет получить более контрастное изображение границ раннего рака, образование имеет большие размеры после окраски; в) узкоспектральный режим позволяет получить контрастное изображение с более четкими границами и дополнительную информацию о визуальной оценке размеров опухоли.

**Рис. 8. Ранний рак границы нижней трети тела желудка и антрального отдела (большая кривизна желудка) типа IIa-IIc.**



Примечание. Ранний рак границы нижней трети тела желудка и антрального отдела (большая кривизна желудка) типа IIa-IIc: а) первый этап диагностики раннего рака – осмотр в белом световом режиме и после окраски поверхности 0,2% раствором индиго карминового: патологическое образование имеет приподнятые края и углубление в центральной части, которое трудно дифференцировать от изъязвления; в) увеличительная эндоскопия с 115-кратным оптическим увеличением изображения – следующий этап уточняющей диагностики (проводится после удаления красителя с поверхности слизистой оболочки): виден разрушенный рисунок поверхности слизистой оболочки, нет признаков наличия язвы, сосудистый рисунок виден нечетко; г, д) в центральной части раннего рака определяется разрушенный рисунок поверхности с появлением патологических извитых сосудов и нерегулярным сосудистым рисунком, нет язвенного дефекта и фибрина, определяется четкая граница опухоли (показана стрелками) и окружающей слизистой оболочки (комбинированная методика исследования – узкоспектральная эндоскопия с оптическим увеличением изображения (x115).

стики очагов кишечного эпителия в сегменте цилиндрической метаплазии дистального отдела пищевода [14].

За последнее десятилетие в нашей стране появилась новая эндоскопическая техника, позволяющая повысить как диагностические возможности первичного поиска предраковой патологии и раннего рака желудка, так и проводить уточняющие исследования этих патологических состояний, их дифференциальную диагностику. Инновационные методики диагностики, такие как узкоспектральная, увеличительная и аутофлуоресцентная эндоскопия, могут стать важными составляющими ранее созданного диагностического алгоритма.



**Узкоспектральная эндоскопия** (Narrow band imaging – NBI) – это новая эндоскопическая диагностическая методика, основанная на использовании специальных оптических фильтров, расположенных на выходе светового потока, который выходит из эндоскопического осветителя и освещает поверхность слизистой оболочки. Эти фильтры суживают спектр световой волны и изменяют цвет и контраст получаемого изображения. Обычные эндоскопические системы используют практически весь видимый световой спектр от 400 до 800 нм. Новая система использует преимущества в основном 2 световых волн длиной 415 и 445 нм в диагностике сосудистых структур слизистой оболочки пищеварительного тракта, так как эти световые волны хорошо поглощаются гемоглобином. Это позволяет получить без специальной окраски контрастное изображение поверхности слизистой оболочки и сосудистого рисунка, выявить изменения, характерные для патологических участков воспалительного генеза, а также для предопухолевой патологии и ранних форм рака (рис. 6 а, б).

Новая эндоскопическая система повышает контрастность изображения, что создает эффект «виртуальной хромокопии», который может быть использован для точной оценки границ патологического образования (рис. 7 а, б, в).

Увеличительная эндоскопия (High-Magnification Endoscopy) проводится с помощью специальных эндоскопов, имеющих на дистальном конце оптическую линзу и позволяющих детально изучить патологический участок с оптическим увеличением более чем в 100 крат, оценить его структуру, точные границы. Совместное применение увеличительной и узкоспектральной эндоскопии дает возможность более детально оценить ямочный и сосудистый рисунок исследуемого участка (рис. 8 а, б, в, г, д). Высокая специфичность и чувствительность этих методов в диагностике структурных изменений тканей при ранних формах рака и предраковых изменениях эпителия желудка позволяют считать эти методики «оптической биопсией» [15].

**Аутофлуоресцентная эндоскопия** (Autofluorescence imaging – AFI) является относительно новой для нашей страны и перспективной методикой эндоскопической диагностики онкологических заболеваний пищеварительного тракта и внедряется в клиническую практику в рамках Национальной онкологической программы, направленной на совершенствование организации оказания медицинской помощи онкологическим больным [16]. Методика основана на выявлении феномена аутофлуоресценции некоторых структур слизистой оболочки и подслизистого слоя – эндогенных флуорофоров (коллаген, эластин, флавин и др.). При освещении веществ-флуорофоров светом с короткой длиной волны (395–475 нм) эти структуры излучают свечение с большей длиной волны. Этот феномен называется аутофлуоресценцией. Обнаружение патологических участков с помощью этой методики основано на определении изменений в аутофлуоресценции тканей. Эти изменения связаны с многими факторами: изменения концентрации и глубины распределения эндогенных флуорофоров, нарушения тканевой микроархитектоники (таких, как толщина слизистой оболочки и нарушение структуры различных ее слоев), степень васкуляризации (концентрация гемоглобина), измененный уровень обмена веществ в ткани. Все эти изменения влияют на интенсивность и спектр флуоресцентного свечения, что выявляется различием в окраске патологических участков в сравнении с нормальной тканью на эндоскопических изображениях. В режиме аутофлуоресценции при освещении слизистой оболочки используется возбуждающий свет (длина волны 395–475 нм) для индукции феномена аутофлуоресценции и узкий зеленый спектр света (G-спектр, длина волны 500 нм) для фиксации отраженного изображения. С помощью двух непрерывно вращающихся фильтров последовательно формируется излучение света этих двух спектров. Естественная флуоресценция тканей и отраженный зеленый свет фиксируются специальной сверхчувствительной ПЗС-матрицей, которая располагается на дистальном конце эндоскопа. Перед матрицей установлен барьерный фильтр, пропускающий свет с длиной волны 490–625 нм. При излучении отраженного G-спектра

## Уникальная КЛЕЕВАЯ композиция фибриногена, тромбина и коллагена для БЫСТРОЙ обработки тканей операционной раны



### Это ПРОСТОЕ и эффективное решение в СЛОЖНОЙ ситуации

- Быстрый и надежный окончательный гемостаз за 3–5 минут
- Обеспечивает герметизацию, непроницаемую для жидкости и воздуха
- Подвергается естественной биодegradации за 12–24 недели
- Готов к применению, не требует никакой подготовки

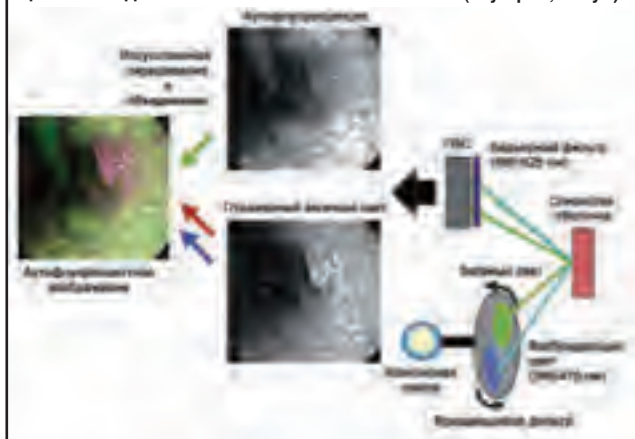


[www.tachocomb.ru](http://www.tachocomb.ru)  
[www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)

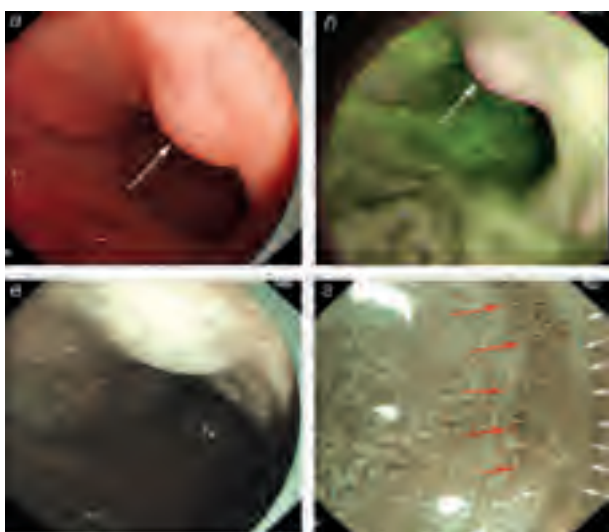




**Рис. 9. Основные принципы работы современной аутофлуоресцентной эндоскопической системы Lucera 260 (Olympus, Токуо).**



**Рис. 10. Полип нижней трети тела желудка (малая кривизна).**



Примечание. Полип нижней трети тела желудка (малая кривизна): а) первый этап диагностики – осмотр в белом световом режиме: патологическое образование незначительно выступает в просвет желудка, не имеет четких границ; б) осмотр в режиме аутофлуоресценции (AFI): на зеленом фоне, соответствующем слизистой оболочке желудка, определяется пятно темно-розового цвета, имеющее более четкие по сравнению с первоначальным осмотром границы, – зона пятна соответствует полипу желудка; в) осмотр в узкоспектральном режиме (NBI): на фоне окружающей слизистой оболочки темно-коричневого цвета полип имеет вид приподнятого участка с белесоватой поверхностью; г) комбинированный осмотр в узкоспектральном режиме с оптическим 115-кратным увеличением изображения: структуры аденомы имеют белесоватую поверхность с типичным для аденомы рисунком поверхности и четкой границей (граница обозначена стрелками красного цвета), часть полипа представлена гиперпластическими структурами (расположена между стрелками красного и белого цвета), граница основания полипа обозначена белыми стрелками.

фиксируется полученное изображение. При этом электронная система искусственно окрашивает аутофлуоресцентное изображение в зеленый цвет, изображение, полученное при отражении зеленого спектра, – в красный цвет и синий цвет. Полученные изображения суммируются и отображаются на экране (рис. 9) [17, 18]. Поскольку аутофлуоресценция хорошо поглощается как опухолевой тканью, так и гемоглобином, выявление только аутофлуоресцентного свечения обладает низкой чувствительностью. В связи с этим в современных эндоскопических системах для создания эндоскопического изображения, помимо аутофлуоресцентного спектра, используется отраженный зеленый спектр.

Излучение, получаемое при флуоресценции ткани, не достаточно интенсивное, поэтому в эндоскопических си-

стемах существуют специальные технологии обработки и усиления сигнала. В связи с этим разрешение и качество получаемого изображения получается ниже по сравнению с эндоскопией в белом свете, поэтому эта методика (методика «красных флагов») применяется для общего обзора слизистой оболочки пищеварительного тракта с целью определения патологических очагов, требующих биопсии или использования дополнительных уточняющих диагностических эндоскопических методик, позволяющих детально изучить характер изменений в обнаруженном патологическом участке (рис. 10 а, б, в, г) [19].

Комбинированная первичная и уточняющая диагностика позволила обнаружить полип желудка и определить, что его структура неоднородна и содержит элементы гиперпластического полипа и аденомы. Четкая диагностика границ полипа позволяет выполнить его радикальное эндоскопическое удаление.

Применение режима аутофлуоресценции в изучении пищеварительного тракта возможно при использовании специальных эндоскопических систем, таких как Lucera 260 (Olympus, Япония) [20].

### Заключение

Несмотря на стабильное снижение показателей заболеваемости и летальности рак желудка по-прежнему остается актуальной проблемой здравоохранения, занимает 4-е место среди самых распространенных онкозаболеваний и 2-е место среди причин смерти от онкопатологии в мире. Ежегодно диагностируется около 1 млн новых случаев рака желудка. Прогноз зависит от стадии заболевания: 5-летняя выживаемость больных раком желудка составляет 25–30%, однако этот показатель у больных ранним раком желудка после оперативного лечения достигает 95%. Основная задача современной эндоскопии – диагностика предопухолевой патологии и рака на ранних стадиях опухолевого процесса [21].

Современные эндоскопические системы используют оптические технологии, повышающие диагностическую ценность исследований желудка. Такие системы позволяют проводить осмотр в различных световых режимах, получать всестороннюю оценку характеристик слизистой оболочки и являются удобным инструментом для эндоскопического скрининга предопухолевой патологии и рака желудка. Сочетание различных оптических технологий и режимов осмотра (в белом световом режиме, аутофлуоресцентном и узкоспектральном режимах) носит название тримодальной эндоскопии [22, 23]. Каждой новой оптической технологии отводится определенная роль:

- Аутофлуоресцентная методика может применяться для первичного поиска любых патологических участков, имеющих различия в окраске, создаваемые оптической системой на мониторе эндоскопического комплекса в зависимости от их структуры, количественных показателей наличия веществ, способных излучать аутофлуоресценцию, что отводит ей роль методики «красных флагов» (red flag technique), которыми врач-эндоскопист условно отмечает любые изменения в структуре слизистой и подслизистого слоя стенки желудка вне зависимости от их гистологической структуры для последующего детального изучения этих изменений с применением уточняющих методик диагностики.
- Узкоспектральная методика создает возможности для изучения сосудистого рисунка слизистой оболочки и патологических образований, позволяет определить участки с более и менее выраженным кровоснабжением, что крайне важно для диагностики аденокарциномы, всегда имеющей отличия в кровоснабжении по сравнению с окружающей слизистой оболочкой, не пораженной опухолью. Кроме того, эта методика помогает получить более контрастное изображение поверхностных структур слизистой оболочки, подчеркивает все неровности рельефа и создает четкие границы между неизмененным эпителием и патологическими очагами, что позволяет считать узкоспектральную эндоскопию «оптической или виртуальной хромоскопией».

• Увеличительная эндоскопия в сочетании с хромо- и узкоспектральной эндоскопией служит для детального исследования структуры патологически измененных участков слизистой оболочки желудка и других отделов пищеварительного тракта, в сочетании с узкоспектральной эндоскопией позволяет оценить сосудистый рисунок и обеспечивает условия для проведения дифференциальной диагностики не только между неизменными участками эпителия и имеющими патологические изменения, но и между патологическими очагами, имеющими различный генез и морфологическую структуру. С помощью оптического более чем 100-кратного увеличения изображения в процессе проведения эндоскопического исследования эта методика создает возможности для осмотра эпителия желудка, близкие к стандартному микроскопическому исследованию, проводимому морфологом. Это позволяет считать осмотр с применением увеличительной эндоскопии «оптической биопсией».

Аутофлуоресцентная, узкоспектральная и увеличительная эндоскопия могут быть включены в ранее созданный диагностический алгоритм современного эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительной системы, дополнить его как на этапах первичной, так и уточняющей диагностики. Эффективное применение новых эндоскопических оптических технологий требует специальной подготовки врачей-эндоскопистов, приобретение ими дополнительных знаний и навыков. Внедрение в клиническую практику этих методик опытными специалистами позволит улучшить диагностику предопухоловой патологии и рака желудка на ранних стадиях (T1), результаты эндоскопического малоинвазивного лечения предрака и раннего рака желудка, обеспечит решение сложных задач современной гастроэнтерологии и онкологии на новом, более высоком уровне и создаст условия для улучшения ситуации, связанной с высоким уровнем заболеваемости раком желудка и смертности от этой патологии.

#### Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов МИ, Ушакова ТИ. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции. *Соврем. онкология*. 2001; 3 (4).
2. Correa P. Is gastric cancer preventable? *Gut* 2004; 53: 1217–9.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. *GLOBOCAN 2008. Int J Cancer* 2010.
4. Чиссов ВИ, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность). М: МНИОИ им. П.А.Герцена Минздрава России, 2011; с. 4–145.
5. Стилиди И.С., Неред С.Н., Рябов АБ. Рак желудка. *Проблемы клин. медицины*. 2005; 4; 16–20.
6. Поддубный Б.К., Кувшин Ю.Л., Кашиин С.В. и др. Современные эндоскопические методики диагностики и лечения предопухоловой

- патологии и раннего рака желудка. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002; 3 (12): 52–6.
7. Ивашикин В.Т. Современная гастроэнтерология и предопухоловые заболевания пищеварительной системы. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002; 3 (12): 4–7.
  8. Wilson JMG, Jungner J. *The Principles and Practice of Screening for Disease. Public Health Paper 34. Geneva, Switzerland: World Health Organization* 1968; p. 11–4.
  9. Hisamichi S, Fukao A. *Epidemiological characteristics of cancer in Asia. Gan To Kagaku Kyokai* 1993; 20 (15): 2269–75.
  10. Chisato H, Daisuke S. *The Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. Jpn J Clin Oncol* 2008; 38 (4): 259–67.
  11. Агамов А.Г., Кашиин С.В., Политов Я.В. и др. Результаты клинического применения алгоритма эндоскопической диагностики предопухоловой патологии и ранних форм рака желудка. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (Прил.)*. 2006; 56 (16).
  12. Pasechnikov V, Chukov S, Kasbin S. *Advances in Early Diagnosis of Gastric Cancer. In: Research Focus on Gastric Cancer. Nov Science Publish* 2008; p. 21–55.
  13. Березняковский А.А., Кашиин С.В., Евгеньева Е.В. и др. Опыт применения хромоэндоскопии в группе пациентов с ранее выявленной дисплазией и метаплазией слизистой оболочки желудка. *Клин. эндоскопия*. 2005; 1: 32–3.
  14. Кашиин С.В., Ивашикин И.О. Пищевод Баррета: принципы эндоскопической диагностики и медикаментозной терапии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006; 6: 73–7.
  15. Kwon RS, Sabani DV, Brugge WR. *Gastrointestinal cancer imaging: deeper than the eye can see. Gastroenterol* 2005; 128 (6): 1538–53.
  16. Чиссов ВИ, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 г. М: МНИОИ им. П.А.Герцена Минздрава России, 2011; с. 3–4.
  17. Kato M, Uedo N, Isibihara R et al. *Analysis of the color patterns of early gastric cancer using an autofluorescence imaging video endoscopy system. Gastric Cancer* 2009; 12: 219–24.
  18. Kasbin S, Pavlov A, Gono K, Nadezbin A. *Endoscopic Diagnosis of Early Gastric Cancer and Gastric Precancerous Lesions. In: Gastric Cancer: Diagnosis, Early Prevention, and Treatment. Nov Science Publish* 2010; p. 197–233.
  19. Кашиин С.В., Куваев Р.О., Закревская Е.Л., Завьялов Д.В. Скрининг и тактика ведения больных ранним раком желудка. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 21 (2): 43–9.
  20. Uedo N, Iishi H, Tatsuta M et al. *A novel videoendoscopy system by using autofluorescence and reflectance imaging for diagnosis of esophagogastric cancers. Gastrointest Endosc* 2005; 62: 521–8.
  21. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака желудка. *Практ. онкология*. 2009; 10 (1): 1–7.
  22. Kato M, Kaise M, Yonezawa J et al. *Trimodal imaging endoscopy may improve diagnostic accuracy of early gastric neoplasia: a feasibility study. Gastrointestinal Endoscopy* 2009; 70: 899–906.
  23. Filip M, Iordache S, Saftoiu A et al. *Autofluorescence imaging and magnification endoscopy. World J Gastroenterology* 2011; 17 (1): 9–14.

# Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения на фоне препаратов, стимулирующих эритропоэз. Дискуссия продолжается

Е.В.Ройтман

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии  
Минздравсоцразвития РФ, Москва

## Резюме

Анемия и венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения – состояния неспецифические для какой-либо одной нозологии. Сегодня для коррекции анемии широко применяются эритропоэз-стимулирующие препараты. Однако повышение гемоглобина/гематокрита неоднозначно позитивно, поскольку потенциально способно усиливать склонность к тромбообразованию в венозном русле. При различных заболеваниях и состояниях эта тенденция выражена по-разному. Мнения о эритропоэз-стимулирующих препаратах как о реальных факторах риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений также различаются. Тем не менее адекватным результатом действия эритропоэз-стимулирующих препаратов является только баланс между их антигипоксическим эффектом (выгода) и отсутствием развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (риски). Дополнительно для адекватного назначения эритропоэз-стимулирующих препаратов следует оценивать соотношение «затраты/эффект».

**Ключевые слова:** анемия, тромбоз, гемоглобин, эритропоэз-стимулирующие препараты, вязкость крови, затраты.

## Venous thromboembolism and erythropoiesis stimulating agents. The discussion proceeds

E.V.Roitman

Federal Research and Clinical Center on Children's Hematology, Oncology and Immunology, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

## Summary

Anaemia and venous thromboembolism (VTE) are nonspecific conditions for any one nosology. For day erythropoiesis-stimulating agents (ESA) are widely applied to anaemia therapy. However hemoglobin/hematocrit increase is ambiguously positive because it promotes potentially the blood clot formation in veins. Such tendency is expressed differently for various diseases and disorders. The specialists looks differs too ESA is real risk factor for VTE development. Nevertheless both antihypoxic effect and VTE absence are to one required effect of ESA as good benefit/risk ratio. In additional, good ESA administration should take into account the «cost/effectiveness» ratio too.

**Key words:** anemia, thrombosis, hemoglobin, erythropoietin stimulating agents, blood viscosity, cost.

## Сведения об авторе

Ройтман Евгений Витальевич – д-р биол. наук, зав. лабораторией физиологии и патофизиологии гемостаза ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития РФ, президент научного общества «Клиническая гемостазиология». E-mail: roitman@bemostas.ru

## Введение

Лекарственные средства, стимулирующие эритропоэз, нашли широкое применение в практике. Связано это с тем, что анемия – состояние неспецифическое для какой-либо одной нозологии. Она может быть врожденной, обусловленной в силу разных причин недостаточностью красного ростка и/или выработки эритропоэтина, или развиваться на фоне того или иного заболевания и/или состояния, связанного с угнетением эритропоэза, дефицитом эритропоэтина, кровопотерей или, например, сочетанием этих причин.

Количество кислорода, доставляемого органам, зависит от трех факторов: кровотока и его распределения, концентрации гемоглобина и экстракции кислорода в тканях. Анемия компенсируется негемодинамическими и гемодинамическими реакциями: первые – это увеличенное производство эритропоэтина для стимуляции эритропоэза и увеличение экстракции кислорода. Повышение производительности сердца – основной гемодинамический фактор, опосредованный снижением постнагрузки, увеличением преднагрузки, а также положительными инотропными и хронотропными эффектами.

Кроме того, при анемии увеличивается частота сердечных сокращений вследствие стимулирующего влияния гипоксии на хеморецепторы и увеличения симпатической активности. Однако в долгосрочной перспективе эти гемодинамические изменения приводят к постепенному развитию дилатационной кардиомиопатии с гипертрофией левого желудочка.

Эритропоэтин – основной регулятор эритропоэза – стимулирует образование эритроцитов из поздних клеток-предшественников и повышает выход ретикулоцитов

из костного мозга. Гликопротеидный гормон эритропоэтин у взрослых вырабатывается главным образом почками. Небольшое количество эритропоэтина синтезируется в печени. Продукция эритропоэтина зависит от соотношения между потребностями тканей в кислороде и его доставкой: почки и печень секретируют эритропоэтин в ответ на гипоксию.

Эритропоэтин способствует пролиферации и дифференцировке клеток эритроидного ростка, а также препятствует их апоптозу. Для выполнения последней функции концентрация эритропоэтина должна поддерживаться на определенном, постоянном для каждого человека уровне. До тех пор пока не нарушена оксигенация тканей, концентрация эритропоэтина, так же как и объем циркулирующих эритроцитов, остается постоянной.

Эритропоэтин – чрезвычайно активный гормон (он оказывает свое действие в пиколярных концентрациях), небольшие колебания его концентрации в крови приводят к существенным изменениям скорости эритропоэза, а нормальный диапазон его концентраций довольно широк (4–26 МЕ/л). Поэтому до тех пор пока концентрация гемоглобина не станет ниже 105 г/л, концентрация эритропоэтина не выходит за указанный диапазон и выявить ее повышение невозможно (если только не знать ее исходные значения). По мере дальнейшего снижения уровня гемоглобина продукция эритропоэтина экспоненциально возрастает [1].

Поэтому закономерно, что сегодня к наиболее часто применяемым эритропоэз-стимулирующим препаратам (ЭСП) следует отнести рекомбинантный препарат эпоэтин альфа – гликопротеид, специфически стимулирующий



**Риск развития ВТЭО при целевом значении гемоглобина (показания для прекращения терапии ЭСП) [11]**

Концентрация гемоглобина (г/л)	Относительный риск развития ВТЭО	Уровень 95% ДИ
<120	не поддается оценке	не поддается оценке
120–130	0,70	0,29–1,67
130–140	1,71	1,23–2,40
140–150	1,92	1,22–3,02
150–160	1,66	1,08–2,54

щий эритропоэз, активирующий митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. Рекомбинантная технология его производства позволила добиться того, что по своему составу, биологическим и иммунологическим свойствам эпоэтин альфа практически идентичен природному эритропоэтину человека. Как следствие, введение этого препарата приводит к повышению концентрации гемоглобина и величины гематокрита, что закономерно способствует улучшению кровоснабжения тканей.

Поэтому основными показаниями для применения ЭСП являются:

- анемии, вызванные дефицитом эритропоэтина (например, у больных с хронической почечной недостаточностью – ХПН);
- анемии, связанные с онкологическими заболеваниями и проводимой химио- и радиотерапией;
- анемии, обусловленные иммунными (аутоиммунными) процессами;
- анемии как результат массивной кровопотери вследствие хирургического вмешательства, травмы и т.п.;
- анемии беременных.

Стоит отметить, что назначение ЭСП достаточно привлекательно для тех состояний, которые могут сопровождаться гипоксическими осложнениями. Однако рассматривая этот список, нельзя не отметить, что для тех же состояний и заболеваний характерен повышенный риск развития тромбозов глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболий в бассейне легочной артерии (ТЭЛА), т.е. венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). ВТЭО занимают 3-е место по частоте развития после ишемической болезни сердца и инсульта [2]. К основным факторам риска развития ВТЭО относят обширные травмы и хирургические вмешательства, онкологические заболевания и химиотерапию, нефротический синдром, варикозное расширение вен, возраст старше 40 лет, беременность и послеродовой период, метаболические и иммунные расстройства, продолжительное стояние венозного катетера, сердечно-сосудистые заболевания, а также ряд других факторов [3].

Частота развития и побочные эффекты ЭСП разнятся по данным различных авторов. Несколько исследований недавно выдвинули на первый план проблему увеличенной тенденции к прогрессированию опухоли, увеличению смертности и частоты развития ВТЭО. Несомненно и то, что биологический фон, лежащий в основе протромботических эффектов ЭСП, весьма многогранен (полицилемия/синдром гипервязкости, гипертония, тромбоцитоз, тромбоцитарная гиперактивность, активация свертывания крови). А это, в свою очередь, не дает возможности однозначно оценить терапию ЭСП как выгодную или нет для пациентов с анемией. Поэтому, считает G.Lippi и соавт. (2010 г.), такие препараты не должны рутинно использоваться как альтернатива переливанию крови до тех пор, пока будущие исследования не подтвердят (или опровергнут) их клиническую выгоду [4].

В связи с этим целесообразно рассмотреть проблему развития ВТЭО на фоне приема ЭСП при разных заболеваниях и состояниях.

**Проблема ЭСП и ВТЭО при онкологических заболеваниях**

Для онкологических заболеваний характерно одновременное наличие тенденций к развитию как анемии, так и ВТЭО. Поэтому вопросам использования ЭСП уделяется так много внимания именно у онкологических больных.

В 2007 г. было опубликовано обновление рекомендаций Европейской организации изучения и лечения рака (Euro-

pean Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) по использованию эритропоэтинов у онкологических пациентов с анемией [5].

В них отмечается, что уровень доказательности I получен в отношении позитивного влияния ЭСП на концентрацию гемоглобина у онкопациентов с анемией, вызванной химиотерапией, сопутствующими хроническими заболеваниями или хирургическим вмешательством. Начинать терапию ЭСП у таких больных следует уже при содержании гемоглобина 90–110 г/л, основываясь в таких случаях именно на наличии (клинических) признаков анемии, а не на результатах лабораторного определения концентрации гемоглобина. Целевой концентрацией гемоглобина считается 120–130 г/л, при достижении которой поддерживающие дозы ЭСП должны выбираться индивидуально.

Однако авторы не рекомендуют профилактическое назначение ЭСП пациентам, проходящим курс/курсы химио- или радиотерапии, при наличии у них нормального уровня гемоглобина. В свою очередь, для пациентов, у которых содержание гемоглобина ниже 90 г/л, в первую очередь необходимо оценить потребность в гемотрансфузиях, которые потенциально могут сопровождаться введением ЭСП.

Анализ конечных точек в многочисленных исследованиях не выявил отчетливой связи между использованием ЭСП и выживанием онкологических больных, но продемонстрировал у них повышение на фоне химиотерапии риска ВТЭО (уровень доказательности I).

Существует множество и других доказательств в пользу применения ЭСП для лечения анемии (достижения уровня гемоглобина 110–120 г/л) у онкологических пациентов. Еще в 1990-е годы введение ЭСП таким пациентам проявило себя существенной альтернативой переливаниям крови [6]. Однако несколько недавних исследований поставили вопросы о безопасности ЭСП в связи с увеличением количества ВТЭО, снижением выживаемости и возможным влиянием этих препаратов на прогрессирование опухоли. Это привело к пересмотру роли ЭСП в лечении онкологических больных с анемией. Тем не менее пока остается общепринятым мнение, что в пределах текущих рекомендаций ЭСП можно все еще считать безопасным для пациентов, получающих химиотерапию, но при условии выполнения взвешенной оценки соотношения отдельных рисков [7].

Одновременно онкологические пациенты обладают высоким риском развития ВТЭО (частота встречаемости около 15%) [8]. Факторы риска развития ВТЭО включают в себя вид лечения онкозаболевания, наличие и природу сопутствующих заболеваний и пожилой возраст, а также степень и разновидность злокачественного новообразования. Причинами развития ВТЭО являются гиперкоагуляция, индуцированная продуктами жизнедеятельности раковых клеток, оперативные вмешательства (особенно повторные процедуры и вмешательства на органах таза и брюшной полости), влияние непосредственно самой химиотерапии, применение постоянных центральных венозных катетеров и длительная иммобилизация таких пациентов.

В качестве примера приводится ретроспективный анализ случаев солидных опухолей (King Khalid University Hospital, 2000–2010), который показал, что ВТЭО развились у 43 из 306 пациентов. У 39 пациентов был выявлен проксимальный ТГВ, а у 4 – ТЭЛА без клинических проявлений ТГВ. У 40 из этих 43 пациентов была III или IV стадия болезни на момент развития ВТЭО. Эритропоэтин (40 000 МЕ/нед) использовали у 39 больных, из которых у

25 концентрация гемоглобина была выше, чем 120 г/л. В качестве антитромботической профилактики все пациенты получали низкомолекулярные гепарины или варфарин в течение минимум 6 мес. Полученные результаты продемонстрировали, что применение ЭСП для профилактики анемии у онкологических больных следует относить к ведущим факторам риска развития ВТЭО даже в тех случаях, в которых используется специфическая антитромботическая профилактика [9].

Анализируя данное исследование, следует отметить 2 факта:

- 1) вполне очевидная неадекватность подбора режима антитромботической профилактики, поскольку ВТЭО (суммарно ТГВ и ТЭЛА) развились у 14% больных;
- 2) профилактическое назначение эритропоэтина больным с гемоглобином выше 120 г/л (т.е. величина гематокрита составляла не менее 38%).

В последнем случае возникает вопрос о целесообразности назначения эритропоэтина. С одной стороны, максимальная кислородная емкость крови достигается уже при величине гематокрита 27–29%, т.е. при содержании гемоглобина 90–95 г/л. Такие значения гематокрита и гемоглобина рассматриваются как триггерные: выявление у пациента меньших величин может уже расцениваться как анемия и предполагать использование специфических средств ее коррекции (гемотрансфузии, ЭСП, железосодержащие препараты и т.п. в зависимости от причин и типа анемии). С другой стороны, именно у больных (а не здоровых людей!) при гематокрите свыше 36–39% начинает преобладать прокоагулянтная тенденция и повышается вязкость цельной крови, которые во многом являются результатом гемоконцентрации [10]. Следствием становится резкое нарастание риска развития ВТЭО.

Несколько позднее, в 2006 г. были получены сходные данные о том, что уровень гемоглобина, по достижению которого лечение с помощью ЭСП может быть прекращено, связан с относительным риском развития ВТЭО (см. таблицу) [11].

Как можно видеть, у онкологических больных риск развития ВТЭО резко возрастает (до 1,71) уже при концентрации гемоглобина 130–140 г/л (приблизительная величина гематокрита 41–44%) и продолжает увеличиваться с повышением концентрации гемоглобина, достигая наибольших значений при гематокрите более 48–50%.

Поэтому назначение ЭСП при онкологических заболеваниях предполагает обязательную оценку их целесообразности в конкретной клинической ситуации: оценка соотношения «выгода (коррекция анемического состояния и гипоксии) / риски (развитие ВТЭО)».

### Проблема ЭСП и ВТЭО у пациентов с ХПН

Прогрессирующая почечная недостаточность почти всегда сопровождается умеренной или тяжелой гипорегенераторной анемией, причем нарастание почечной недостаточности, как правило, сопровождается и нарастанием анемии. Когда азот мочевины крови достигает 36 ммоль/л, а сывороточная концентрация креатинина превышает 265–442 мкмоль/л, концентрация гемоглобина падает ниже 70 г/л. Это обусловлено сразу двумя причинами: резким укорочением срока жизни эритроцитов на фоне уремии и снижением выработки эритропоэтина вследствие поражения почек [12].

Для нарушений функции почек также характерно одновременное присутствие тенденций к геморрагическим диатезам и гиперкоагуляции. Склонность к гипокоагуляции усиливается совместно с прогрессированием ХПН вследствие усиления уремии. Однако такая гипокоагуляция обратима при адекватной терапии ХПН и коррекции сопутствующей анемии применением ЭСП. В отличие от этого с тенденцией к гиперкоагуляции обычно сталкиваются у пациентов с нефротическим синдромом в сочетании с выраженной гипоальбуминемией (<20 г/л) и критически нарушенным фибринолизом [13].

Поэтому повышение концентрации гемоглобина за счет применения ЭСП пациентами с ХПН ставит вопрос о риске развития у них ВТЭО. A.Christensson и соавт. [14] изучили изменения гемостазиологических показателей че-

рез 3 и 12 мес постоянного приема ЭСП для достижения субнормального уровня гемоглобина у пациентов с терминальной стадией ХПН. Из всего достаточно большого спектра гемостазиологических показателей достоверные изменения (снижение, демонстрирующее протромботическую тенденцию) были отмечены только для активности протеина S через 3 мес терапии ЭСП. А через 12 мес подобные отличия уже не выявлялись. На этом основании авторы делают вывод об отсутствии протромботической тенденции у пациентов с ХПН после нормализации уровня гемоглобина препаратами, стимулирующими эритропоэз [14].

Дискуссионность проблемы риска ВТЭО у таких больных демонстрирует исследование K.Ludat и соавт. [15]. Авторы справедливо утверждают, что нормализация гематокрита, предполагающая улучшение состояния пациентов с ХПН путем приема ЭСП, нередко отклоняется как терапевтическая цель из-за возможных побочных эффектов в связи с увеличением вязкости крови. Справедливо и то, что у таких больных с исходно нормальным гематокритом гемодиализ способен вызвать острую гемоконцентрацию. Обследовав 39 пациентов, авторы установили, что процедура гемодиализа сопровождается достоверным увеличением гематокрита, гемоглобина, индекса эритроцитарной агрегации, концентрации фибриногена. Наиболее существенные повышения были выявлены для величин вязкости плазмы и вязкости цельной крови (для последней – особенно при низких скоростях сдвига). Но несмотря на полученные результаты, K.Ludat и соавт. делают фантастически (!) парадоксальный вывод о том, что «реологической точки зрения маловероятно, что нормализация гематокрита способствует увеличению риска тромбообразования или развития ВТЭО у гемодиализных пациентов». Подобное противоречие вызывает искреннее удивление.

Тем не менее факты развития ВТЭО у пациентов с ХПН хорошо известны. Однако P.Pergola и соавт. в 2010 г. не выявили значимых различий в частоте развития ВТЭО и других осложнений при различных режимах дозирования ЭСП у пациентов при ХПН III и IV стадии [16].

В 2010 г. G.Strippoli и соавт. анонсировали исследование, предполагающее оценить влияние дозы ЭСП на развитие сердечно-сосудистых осложнений, качество жизни и затраты у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе по поводу терминальной стадии почечной недостаточности, поскольку подобных результатов не было получено до сих пор ни в одном рандомизированном исследовании [17]. Одной из целей данной работы является поиск подтверждения или, напротив, опровержения тезиса о том, что именно доза ЭСП, а не целевая концентрация гемоглобина, является причиной увеличенного риска неблагоприятных сосудистых осложнений.

### Проблема ЭСП и ВТЭО при других заболеваниях и состояниях

Анемия при беременности, определяемая как уровень гемоглобина ниже 100 г/л, является следствием качественного и/или количественного дефицита гемоглобина или циркулирующих эритроцитов, что приводит к снижению кислород-транспортной функции крови. Компенсационные механизмы реализуются увеличением сердечного выброса, РаО<sub>2</sub>, содержания 2,3-дифосфоглицерата (сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо), уменьшением величины вязкости крови и высвобождением почечного эритропоэтина. Однако при выраженной анемии женщины с сопутствующими заболеваниями или с острой кровопотерей могут декомпенсироваться, что способно привести к внезапной остановке сердца, стенокардии или стойкой гипоксемии тканей [18].

Вообще гематологические нарушения при беременности достаточно распространены. Несомненно, что существуют и рекомендации по профилактике ВТЭО при беременности. Однако, как справедливо замечает в своем полемическом обзоре R.Burrows (2003 г.), в значительной степени они экстраполированы от «не-беременных». Причина в том, что рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, строятся по результатам рандо-

мизированных клинических исследований, для которых беременность а priori является критерием исключения. Поэтому автор отмечает всего лишь несколько исследований, посвященных терапии анемии беременных с использованием ЭСП, и обращает внимание на их дискуссионный характер [19].

Выраженная анемия (концентрация гемоглобина менее 40–50 г/л) способна привести к внезапной остановке сердца. На фоне кардиологических заболеваний анемия усиливает стенокардию и способствует увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений [20]. Однако до настоящего времени ни одно из клинических исследований, связанных с коррекцией анемии ЭСП, не продемонстрировало улучшения результатов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и сосудистого тромбоза. Даже умеренное повышение концентрации гемоглобина (например, до 130 г/л) в результате использования эритропоэтина ассоциировалось со значительным увеличением риска тромботических и сердечно-сосудистых осложнений, а также остановки сердца [21]. Например, острый инфаркт миокарда с повышением сегмента ST сегодня считается ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире. На экспериментальных моделях инфаркта миокарда такого типа было показано, что эритропоэтин уменьшал размер инфарктной зоны и улучшал функцию левого желудочка. S.Najjar и соавт. в 2011 г. проанализировали выборку из 222 пациентов с острым инфарктом миокарда с повышением сегмента ST, часть (125 человек) которых получила эпоэтин альфа болюсно в дозе 60 000 МЕ через 4 ч после чрескожной коронарной ангиопластики. По результатам исследования размер зоны инфаркта на 2 и 6-й дни не различался у пациентов, получивших и не получивших эпоэтин альфа. Для пациентов старше 70 лет (21 человек), получивших дозу эпоэтина альфа, величина инфарктной зоны оказалась больше. Суммарное количество неблагоприятных исходов и осложнений, включая острый тромбоз, составило 4% в группе больных, получивших этот препарат, тогда как у пациентов с плацебо подобных результатов выявлено не было. Таким образом, использование эпоэтина альфа для профилактики гипоксии у пациентов с острым инфарктом миокарда с повышением сегмента ST способно повышать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, включая тромбоз [22].

В этой связи важны критерии, по которым возможно оценивать соотношение «польза/риск» ЭСП. Интересный подход был предложен S.Jeong и соавт. (2010 г.): на основе объяснения биофизических причин увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получивших терапию ЭСП, авторы предложили метод оценки соотношения «польза/риск» по величине вязкости крови.

Известно, что вязкость цельной крови – ключевая детерминанта работы сердца, а повышенная вязкость крови – достоверный предиктор сердечно-сосудистых заболеваний и важный патофизиологический фактор в развитии атеротромбоза. Также известно, что донорство снижает величину вязкости крови. Сравнив частоту развития инфарктов миокарда, стенокардии, инсультов, потребности в чрескожной коронарной ангиопластике и аорто-коронарном шунтировании у доноров и недоноров, авторы предложили рассматривать контроль вязкости крови как часть оценки степени риска сердечно-сосудистых событий. Особенно в тех случаях, когда такой повышенный риск выявлен у пациентов, которым проводится коррекция анемического состояния [21].

Практически любая операция также повышает риск развития ВТЭО. Также верно, что большинство хирургических вмешательств связано с кровопотерей и риском развития анемии. Поэтому ЭСП нашли широкое применение в хирургии как средства коррекции и профилактики интра- и послеоперационной кровопотери.

Одно из последних исследований посвящено простатэктомии – одной из операций, для которых характерна значительная кровопотеря. Анализ историй болезни 1308 пациентов продемонстрировал, что после простатэктомии концентрация гемоглобина падает в среднем на 59 г/л. У мужчин, получивших дооперационно ЭСП, риск

**Эральфон®**  
эпоэтин альфа

**Эра новой жизни!**



Препарат рекомбинантного эритропоэтина человека  
Средство для профилактики и лечения анемии:



**Онкология**



**cotekc**  
www.sotex.ru

**Рецепт**  
года



Регистрационный номер: ЛСП-006663/08 от 15.08.2008, ЛСП-008793/10 от 26.08.2010  
Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией



сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений составил 0,55 и 0,45% соответственно. Более важно то, что риск сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений не зависел ни от величины дооперационного гематокрита, ни от величины его снижения после операции [23].

### Применение ЭСП: цена вопроса

В 2008 г. S.Borg и соавт. представили результаты анализа рентабельности применения ЭСП для лечения анемии у онкопациентов, проходящих курс химиотерапии в Швеции. Если целевая концентрация гемоглобина была выбрана 120 г/л (согласно шведской практике), то затраты снижались на 40% по сравнению с затратами на достижение концентрации гемоглобина в 130 г/л, которая рекомендуется обновленными международными руководствами. В свою очередь, увеличение уровня гемоглобина выше 130 г/л значительно повышало общую стоимость терапии и оказалось нерентабельным по сравнению с достигнутой (клинической) выгодой [24].

### Заключение

Сегодня современная фармацевтическая промышленность, и зарубежная, и отечественная, предлагает широкий арсенал лекарственных средств. Если не иметь в виду контрафактную продукцию, то в подавляющем большинстве выпускаемые препараты хорошо очищены и имеют высокую эффективность. Поэтому в случае развития побочных эффектов, осложнений и т.п. на фоне использования того или иного препарата мнение о том, что препарат – «плохой», в корне неверно. Не хотелось бы никого обидеть, но в подавляющем большинстве подобных случаев «плохим» оказывается именно врач, который оказался недостаточно информированным, готовым к работе с лекарственным препаратом.

В полной мере это относится и к ЭСП, выгодам и рискам их применения. Синтез препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина обеспечил новые терапевтические возможности лечения пациентов с различными формами анемии, обусловленными ХПН, неопластическими заболеваниями, гематологическими расстройствами, преждевременными родами и синдромом приобретенного иммунодефицита. Многие вопросы применения ЭСП на сегодняшний день остаются дискуссионными. Но можно утверждать, что эти препараты несомненно оказывают положительное влияние на качество жизни пациента. В контексте рассматриваемой темы важно, что адекватным результатом действия ЭСП является только баланс между их антигипоксическим эффектом (выгода) и отсутствием развития ВТЭО (риски).

### Литература

1. База знаний по биологии человека. <http://bumbio.ru/bumbio/bar/00699104.htm>
2. Hawkins D. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 179–83.
3. Schulman S. In: Lugassy et al. *Martin Dunitz, London* 2000; p. 37–51.
4. Lippi G, Franchini M, Falavaro EJ. *Thrombotic complications of erythropoiesis-stimulating agents. Semin Thromb Hemost* 2010; 36 (5): 537–49.
5. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly*.

6. *EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer* 2007; 43 (2): 258–70.
6. Boblius J, Wilson J, Seidenfeld J et al. *Recombinant human erythropoietin's and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 708–14.
7. Sheikh S, Littlewood TJ. *Erythropoiesis-stimulating agents for anemic patients with cancer. Expert Rev Hematol* 2010; 3 (6): 697–704.
8. Escalante CP, Manzullo E, Weiss M et al. *Oncologic emergencies and paraneoplastic syndromes. In: Paz-dur R, Hoskins WJ, Coia LR et al. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, 9th Ed. Melville, NY: The Oncology Group, FA. Davis Company* 2005; p. 982–6.
9. Diab H. *Cancer-related venous thromboembolism: insight into underestimated risk factors. Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2010; 3 (4): 191–5.
10. Ройтман Е.В. *Гемореология при операциях на сердце и магистральных сосудах с применением искусственного кровообращения. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2003.*
11. Agency for Healthcare Research and Quality. *Comparative Effectiveness of Epoetin and Darbepoetin for Managing Anemia in Patients Undergoing Cancer Treatment* 2006. <http://effect.ive-healthcare.abrqgov>
12. База знаний по биологии человека. <http://bumbio.ru/bumbio/bar/00061e20.htm#00699104.htm>
13. Assouad M, Eknayan G. *Does the choice of renal replacement therapy adversely affect the hypercoagulability associated with renal disease? Am J Nephrol* 1998; 18 (3): 175–8.
14. Christensson AG, Danielson BG, Lethagen SR. *Normalization of haemoglobin concentration with recombinant erythropoietin has minimal effect on blood haemostasis. Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (2): 313–9.
15. Ludat K, Paulitschke M, Riedel E, Hampl H. *Complete correction of renal anemia by recombinant human erythropoietin. Clin Nephrol* 2000; 53 (Suppl. 1): 42–9.
16. Pergola PE, Gartenberg G, Fu M et al. *A randomized controlled study comparing once-weekly to every-2-week and every-4-week dosing of epoetin alfa in CKD patients with anemia. Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (4): 598–606.
17. Strippoli GF. *Clinical Evaluation of the Dose of Erythropoietins Study Group (C.E. DOSE). Effects of the dose of erythropoiesis stimulating agents on cardiovascular events, quality of life, and health-related costs in hemodialysis patients: the clinical evaluation of the dose of erythropoietins (C.E. DOSE) trial protocol. Trials* 2010; 11: 70.
18. Grewal A. *Anaemia and pregnancy: Anaesthetic implications. Indian J Anaesth* 2010; 54 (5): 380–6.
19. Burrows RF. *Haematological problems in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15 (2): 85–90.
20. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP et al. *Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. Nephrol Dial Transplant* 2000; 3 (Suppl. 15): 14–8.
21. Jeong SK, Cho YI, Duey M, Rosenson RS. *Cardiovascular risks of anemia correction with erythrocyte stimulating agents: should blood viscosity be monitored for risk assessment? Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24 (2): 151–60.
22. Najjar SS, Rao SV, Melloni C et al. *Intravenous erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: REVEAL: a randomized controlled trial. JAMA* 2011; 305 (18): 1863–72.
23. Lepor H, Lipkin M, Slova D. *The preoperative use of erythropoietin stimulating proteins prior to radical prostatectomy is not associated with increased cardiovascular or thromboembolic morbidity or mortality. Urology* 2010; 75 (6): 1424–8.
24. Borg S, GlenngMrd AH, Osterborg A, Persson U. *The cost-effectiveness of treatment with erythropoietin compared to red blood cell transfusions for patients with chemotherapy induced anaemia: a Markov model. Acta Oncol* 2008; 47 (6): 1009–17.

————— \* —————

# Эффективность затрат на бендамустин в терапии хронического лимфоцитарного лейкоза

А.В.Рудакова

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия

## Резюме

В последние годы выявлена высокая эффективность алкилирующего препарата бендамустина в терапии хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ).

**Цель работы:** оценка эффективности затрат на бендамустин в терапии ХЛЛ.

**Методы.** Использовано марковское моделирование на основе результатов клинических испытаний III фазы. При расчете использованы максимальные зарегистрированные цены на лекарственные препараты с учетом НДС и тарифы ОМС по Санкт-Петербургу на 2011 г.

**Результаты.** Бендамустин обеспечивает существенное улучшение прогноза пациентов с ХЛЛ.

При терапии 1-й линии ХЛЛ эффективность дополнительных затрат на бендамустин по сравнению с хлорамбуцилом – 956,4 тыс. руб./QALY – quality-adjusted life year (расчет для 60-летних мужчин на период дожития).

При терапии рецидивов ХЛЛ эффективность дополнительных затрат на бендамустин – 1061,4 тыс. руб./QALY по сравнению с флударабином (расчет для 60-летних мужчин на период дожития).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ для назначения в рамках бюджетного здравоохранения затраты на 1 дополнительный год жизни пациента с учетом качества не должны превышать утроенной величины валового внутреннего продукта на душу населения в той или иной стране. Таким образом, для РФ приемлемый уровень данного коэффициента в 2011 г. – около 980 тыс. руб./QALY.

**Выводы.** Бендамустин характеризуется высокой клинической эффективностью в терапии ХЛЛ и приемлемой эффективностью дополнительных затрат (особенно при назначении в 1-й линии терапии). В связи с этим включение бендамустина в стандарт лечения ХЛЛ является оправданным с клинической и фармакоэкономической точек зрения.

**Ключевые слова:** бендамустин, хронический лимфоцитарный лейкоз, анализ «затраты/полезность», марковская модель.

## Cost-effectiveness of bendamustine in the therapy of chronic lymphocytic leukemia

AV Rudakova

St.-Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy

## Summary

The alkylating drug bendamustine has been recently found to be highly effective in the therapy of chronic lymphocytic leukemia (CLL).

**Objective:** to estimate the cost-effectiveness of bendamustine in the therapy of CLL.

**Methods.** The Markov modeling was based on the results of Phase III clinical trials. The maximum registered prices for drugs were used for this calculation, by taking into account the value added tax and compulsory medical insurance rates in Saint Petersburg in 2011.

**Results.** Bendamustine provides a substantial improvement in the prognosis of patients with CLL. For the first-line therapy of CLL, the effectiveness of additional cost for bendamustine versus chlorambucil was 956.4 thousand rubles/quality-adjusted life year (QALY) (calculated for 60-year males for the period of survival). For the therapy of recurrent CLL, that for bendamustine versus fludarabine was 1061.4 thousand rubles/QALY (calculated for 60-year males for the period of survival). In the budget of public health service, the cost of one additional quality-adjusted life year should not triple gross domestic product per capita in a country, as recommended by the WHO. Therefore, its acceptable figure for Russia in 2011 is about 980 thousand rubles/QALY.

**Conclusion.** Bendamustine shows a high clinical effectiveness in the therapy of CLL and an acceptable one of additional cost (in its first-line therapy in particular). In this connection, the incorporation of bendamustine into the standard therapy of CLL is clinically and pharmacoeconomically warranted.

**Key words:** bendamustine, chronic lymphocytic leukemia, cost-utility analysis, Markov model.

## Сведения об авторе

Рудакова Алла Всеволодовна – д-р фарм. наук, проф. каф. МФТВ Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии.  
E-mail: rudakova\_a@mail.ru

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – одна из наиболее серьезных проблем в области онкогематологии (заболеваемость – около 3 случаев на 100 тыс. населения в год; 5-летняя выживаемость – 73%) [1]. В связи с этим не прекращается поиск новых схем лечения, характеризующихся высокой эффективностью, хорошей переносимостью и приемлемой эффективностью затрат. Одно из достижений в данной области – выявление роли алкилирующего препарата бендамустина, применяемого в настоящее время в терапии ХЛЛ в США и Германии [2].

Цель исследования – фармако-экономическая оценка применения бендамустина (Рибомустина) в терапии ХЛЛ.

## Терапия 1-й линии ХЛЛ

Эффективность бендамустина в 1-й линии терапии ХЛЛ у пациентов, не являющихся кандидатами для комбинированной терапии, включающей флударабин, оценивалась в ходе многоцентрового исследования III фазы, включавшего 319 пациентов (средний возраст 64 года). Пациенты получали бендамустин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1 и 2 или хлорамбуцил в дозе 0,8 мг/кг перорально в дни 1 и 15. Терапия включала до 6 циклов (в среднем 4,9 цикла).

Частота общего ответа была существенно выше в группе бендамустина (67 по сравнению с 30%,  $p < 0,0001$ ). При этом частота полного ответа в группе бендамустина составила 30%, тогда как в группе хлорамбуцила – 2%. Медиана беспрогрессивной выживаемости на бендамустине была равна 21,5 мес по сравнению с 8,3 мес на хлорамбуциле ( $p < 0,0001$ ) [3].

Анализ общей выживаемости показал, что отношение шансов для бендамустина – 1,3 по отношению к хлорамбуцилу [4].

Наиболее частым побочным эффектом бендамустина 3–4-й степени тяжести являлась миелосупрессия: нейтропения/гранулоцитопения (23% по сравнению с 10,6% на хлорамбуциле), тромбоцитопения (11,8% по сравнению с 7,9%), анемия (2,5% по сравнению с 0%), лейкопения (14,3% по сравнению с 1,3%) и лимфопения (6,2% по сравнению с 0%). Гранулоцитарно-колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) потребовались 3% пациентов в группе бендамустина и 0,3% в группе хлорамбуцила. Предполагали, что коррекция нейтропении с помощью Г-КСФ предполагает введение 5 доз филграстима по 48 млн ЕД [5]. Тошнота, рвота и кожные реакции 3–4-й степени тяжести отмечались у незначи-

тельного количества пациентов (не более 2,5% в каждой из групп сравнения). Тяжелые госпитальные инфекции отмечались у 8% пациентов, получавших терапию бендамустином, и у 3% пациентов в группе хлорамбуцила [3].

Анализ эффективности затрат проведен с использованием марковского моделирования (рис. 1). Предполагали, что после перехода к прогрессированию прогноз пациентов в группах сравнения не различался, а летальный исход, обусловленный ХЛЛ, был возможен только при прогрессировании заболевания. Вероятность смерти от других причин как при стабильном заболевании, так и при прогрессировании соответствовала опубликованным данным по РФ за 2008 г. [6].

Предполагали, что при переходе к прогрессированию пациенту требуется госпитализация 2 раза в год. Затраты на госпитализацию соответствовали тарифам ОМС по Санкт-Петербургу на 2011 г. (14 902,44 руб.) [7].

В соответствии с мнением экспертной группы NICE предполагали, что в обеих группах сравнения при прогрессировании заболевания пациентам осуществляли гемотрансфузию 1 раз в 4 нед на протяжении последних 6 мес жизни [8].

Затраты на терапию и коррекцию побочных эффектов рассчитывались на основе максимальных зарегистрированных цен с учетом НДС. Цена бендамустина при расчете соответствовала цене прайс-листа производителя с учетом НДС (100 мг во флаконе – 22 573,1 руб.; 25 мг во флаконе – 5643 руб.).

Затраты и продолжительность жизни дисконтировались на 3,5% в год.

В базовом варианте оценка проводилась для 60-летних мужчин на весь период дожития пациентов. При проведении анализа чувствительности оценивали влияние на эффективность затрат временного горизонта исследования (дополнительно оценивалась эффективность затрат при продолжительности исследования, равной 10 и 20 годам). Поскольку в реальной практике средний возраст пациентов с ХЛЛ существенно выше, чем в большинстве клинических исследований (медиана – 72 года [9]), при проведении анализа чувствительности оценивали также эффективность затрат для 65- и 70-летних мужчин и 60-, 65- и 70-летних женщин.

Анализ эффективности затрат проводился с учетом назначения при прогрессировании 50% пациентов режима FCR – комбинации флударабина (25 мг/м<sup>2</sup>) и циклофосфамида (250 мг/м<sup>2</sup>) в дни 2–4 на 1-м цикле и в дни 1–3 на циклах 2–6, а также ритуксимаба в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в день 1 на 1-м цикле и 500 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–3 на циклах 2–6. Подобный подход к выбору терапии 2-й линии в данной ситуации использовался и зарубежными специалистами [8]. Предполагали, что вероятность достижения общего ответа при терапии FCR – 74% (из них полный ответ – у 30% пациентов) [10].

Поскольку цена на оригинальный препарат флударабина (Флудару) во флаконах для внутривенного введения не зарегистрирована, в базовом варианте при расчете использовалась зарегистрированная цена генерического препарата (Флугарды). При этом исходили из допущения, что эффективность и переносимость оригинального и генерического препаратов не различаются. Стоимость оригинального препарата флударабина, использованная при проведении анализа чувствительности, соответствовала данным Aston Consulting за 2010 г. (флакон 50 мг №5 – 33 898,73 руб.).

Качество жизни пациентов с ХЛЛ в стабильном состоянии было принято равным 0,78, при прогрессировании – 0,68 [11].



Результаты оценки эффективности затрат представлены в табл. 1.

В соответствии с результатами моделирования недисконтированная продолжительность жизни в группе бендамустина увеличивается по сравнению с хлорамбуцилом на 0,604 года (8,058 по сравнению с 7,454 года).

Что касается затрат, в группе бендамустина основную их долю составляют затраты на сам препарат (47,7%), тогда как в группе хлорамбуцила затраты на него составляют лишь 1,0%, а наибольший их объем приходится на терапию пациентов на стадии прогрессирования (56,7%). Затраты на коррекцию побочных эффектов при этом минимальны в обоих случаях: 2,1% в группе бендамустина и 1,8% в группе хлорамбуцила. Минимальная доля затрат на коррекцию побочных эффектов химиотерапии в общем объеме затрат была продемонстрирована и в Великобритании [8].

Один из наиболее важных вопросов – какая именно величина коэффициентов «затраты/эффективность» и «затраты/полезность» приемлема для российского бюджетного здравоохранения.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения допустимый уровень коэффициента «затраты/полезность» – утроенная величина валового внутреннего продукта на душу населения в той или иной стране [12]. По данным за 2010 г., эта величина в РФ составляет около 314 тыс. руб. (www.gks.ru). Согласно прогнозам Минэкономразвития России в 2011 г. предполагается рост ВВП на 4,2%. Таким образом, в общем случае приемлемый уровень коэффициента «затраты/полезность» – около 980 тыс. руб./QALY.

Однако необходимо учитывать, что данный показатель нельзя использовать механистически, без учета тяжести заболевания. Так, например, анализ, проведенный в Канаде, показал, что предельный коэффициент «затраты/полезность» для препаратов, расходы на которые возмещаются из бюджета, в онкологии выше, чем в других областях медицины [13]. Аналогична и позиция онкологов США, которые считают приемлемым гораздо более высокий коэффициент по сравнению с распространенными нозологиями [14].

Коэффициент «затраты/полезность» для ряда препаратов, затраты на которые возмещаются в РФ, также достаточно высок и существенно превосходит общепринятые предельные величины (в качестве последней в данной работе рассматривалась величина 1062,51 тыс. руб./QALY) [15].

Очевидно, что для 60-летних пациентов коэффициент «затраты/полезность» для бендамустина сопоставим с утроенной величиной ВВП на душу населения в РФ. Замена генерического флударабина (Флугарды) на оригинальный препарат (Флудара) не влечет за собой существенного изменения коэффициентов «затраты/эффективность» и «затра-

**Таблица 1. Эффективность затрат на монотерапию бендамустином в 1-й линии терапии пациентов с ХЛЛ по сравнению с хлорамбуцилом (дисконтирование – 3,5% в год) (базовый вариант – 60-летние мужчины, анализ на период дожития)**

Показатели	Бендамустин	Хлорамбуцил
Затраты на терапию, тыс. руб.	811,1	438,1
Продолжительность жизни, лет	6,661	6,197
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY	4,690	4,300
Дополнительные затраты в группе бендамустина, тыс. руб.		373,0
Дополнительная продолжительность жизни в группе бендамустина, лет		0,464
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества в группе бендамустина, QALY		0,390
Затраты/эффективность, тыс. руб./1 дополнительный год жизни		803,8
Затраты/полезность, тыс. руб./QALY		956,4



# Одно действие Двойная сила



- Двойной механизм действия: алкилирующий агент и антиметаболит <sup>1</sup>
- Высокая эффективность в первой линии терапии хронического лимфолейкоза: <sup>2,3</sup>
- Рибомустин – менее токсичная и более эффективная альтернатива СНОР в 1-й линии терапии индолентных НХЛ <sup>4</sup>
- Рибомустин эффективен у предлеченных больных индолентными НХЛ. Частота ремиссий высока даже после многих линий предшествующей терапии, в том числе при рефрактерности к Ритуксимабу <sup>5-7</sup>
- Низкий профиль токсичности, хорошая переносимость, в том числе у предлеченных пациентов с рефрактерностью к Ритуксимабу <sup>5,7</sup>

Ссылки:

1. Gandhi V. Semin Oncol 2002; 29:4-11
2. Knauf JA, et al. J Clin Oncol 2009; 27(26):4378-4384
3. Fischer K et al., Blood 2009; 114:Abs #205
4. Rummel MJ et al. Blood 2009;114:Abs 405
5. Friedberg et al., J Clin Oncol 2008
6. Rummel MJ et al., J Clin Oncol 2005;23:3383-9
7. Cheson BD et al. Blood 2009;114:Abs 2681

**ОНКОЛОГИЯ**



**Рибомустин**  
бендамустин

**Таблица 2. Эффективность затрат на монотерапию 1-й линии бендамустином и хлорамбуцилом пациентов с ХЛЛ в зависимости от временного горизонта (60-летние мужчины)**

Параметры	Продолжительность исследования – 10 лет	Продолжительность исследования – 20 лет	Анализ на период дожития (базовый вариант)
Затраты/эффективность, тыс. руб./1 дополнительный год жизни	1075,4	815,6	803,8
Затраты/полезность, тыс. руб./QALY	1217,0	970,6	956,4

**Таблица 3. Влияние возраста и пола пациентов на эффективность дополнительных затрат на бендамустин по сравнению с хлорамбуцилом в 1-й линии терапии ХЛЛ (анализ на период дожития)**

Показатели	60 лет		65 лет		70 лет	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Затраты/эффективность, тыс. руб./1 дополнительный год жизни	803,8	751,7	953,4	839,9	1092,9	954,7
Затраты/полезность, тыс. руб./QALY	956,4	907,2	1119,9	968,9	1244,8	1109,5

ты/полезность» (они снижаются в последнем случае до 803,4 тыс. руб./1 дополнительный год жизни и 955,9 тыс. руб./QALY соответственно).

Существенное влияние на результаты фармакоэкономического исследования оказывает его временной горизонт, т.е. тот период времени, в течение которого организаторы здравоохранения готовы ожидать возвращения инвестированных средств в систему здравоохранения. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Очевидно, что эффективность затрат несколько снижается при снижении временного горизонта, но уже 20-летний период ожидания возвращения средств обеспечивает вполне приемлемый уровень фармакоэкономических показателей.

Существенное влияние на эффективность затрат оказывают возраст и пол пациентов (табл. 3).

Очевидно, что с увеличением возраста пациентов коэффициенты «затраты/эффективность» и «затраты/полезность» также имеют тенденцию к увеличению. Объясняется это снижением периода дожития. Так, для 65- и 70-летних мужчин ожидаемое увеличение продолжительности жизни без дисконтирования составляет 0,530 и 0,420 года соответственно. В то же время очевидно, что данное увеличение не столь драматично, чтобы можно было говорить о возможности жесткого ограничения доступа пожилых пациентов с ХЛЛ к химиотерапии бендамустином.

Что касается гендерных различий, в связи с более низкими показателями смертности женщин по сравнению с мужчинами, дополнительная продолжительность жизни без дисконтирования у 60-, 65- и 70-летних женщин несколько выше и составляет 0,652, 0,586 и 0,487 года соответственно. Вследствие этого эффективность затрат на бендамустин у женщин выше по сравнению с мужчинами.

**Терапия рецидивов ХЛЛ**

Помимо назначения бендамустина в качестве терапии 1-й линии ХЛЛ препарат может использоваться и при рецидивах заболевания. В данном отношении весьма пока-



зательно исследование III фазы, включавшее 89 пациентов, которые получали не более трех различных режимов химиотерапии, не включавших флударабин. Пациентам назначали бендамустин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1 и 2 каждые 28 дней или флударабин в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> в дни 1–5 каждые 28 дней. Частота общего ответа на терапию в группе бендамустина – 78%, в группе флударабина – 65%; частота полного ответа – 29 и 10% соответственно. Медиана беспрогрессивной выживаемости имела тенденцию к увеличению в группе бендамустина: при терапии бендамустином она составила 20 мес, при терапии флударабином – 15 мес. Частота инфекционных осложнений 3–4-й степени тяжести в группах сравнения не различалась (15%) [16].

Результаты моделирующего фармакоэкономического исследования (рис. 2), базирующегося на приведенных данных, представлены в табл. 4.

Результаты моделирования показывают, что в случае терапии рецидива ХЛЛ бендамустин улучшает прогноз пациентов по сравнению с флударабином (недисконтированное увеличение продолжительности жизни составит от 0,287 года у 70-летних пациентов до 0,408 года у 60-летних). Что касается эффективности дополнительных за-

**Таблица 4. Эффективность затрат на бендамустин у пациентов с рецидивом ХЛЛ (сравнение с флударабином; дисконтирование – 3,5% в год)**

Дополнительные затраты на бендамустин по сравнению с флударабином, тыс. руб.		Дополнительная продолжительность жизни, лет	Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY	Затраты / эффективность, тыс. руб./1 дополнительный год жизни		Затраты / полезность, тыс. руб./1 дополнительный QALY	
Флудара	Флугарда			Флудара	Флугарда	Флудара	Флугарда
<b>Возраст – 60 лет</b>							
261,5	270,6	0,308	0,255	849,0	878,7	1025,5	1061,4
<b>Возраст – 65 лет</b>							
260,5	269,6	0,272	0,228	957,6	991,3	1142,4	1182,6
<b>Возраст – 70 лет</b>							
260,1	269,3	0,225	0,193	1156,1	1196,8	1347,8	1395,3

трат, она максимальна для 60-летних пациентов, у которых коэффициент «затраты/полезность» сопоставим с предельно допустимыми значениями.

Впрочем, данное сравнение не лишено ограничений, в определенной степени снижающих надежность полученных результатов. К их числу относится использование при моделировании различающихся величин беспрогрессивной выживаемости на бендамустане и флударабине, несмотря на статистически недостоверные различия по результатам клинического испытания, положенного в основу при разработке модели ( $p=0,35$ ).

В целом проведенный анализ показал, что терапия бендамустином пациентов с ХЛЛ характеризуется высокой клинической эффективностью и приемлемой эффективностью дополнительных затрат (особенно при назначении в 1-й линии терапии), поскольку коэффициент «затраты/полезность» сопоставим со стандартными пороговыми величинами для Российской Федерации. В связи с этим целесообразно его включение в стандарт лечения данного заболевания.

#### Литература

1. Jemal A, Clegg LX, Ward E et al. Annual report to the nation on the status of cancer 1975–2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004; 101: 3–27.
2. Ujjani C, Cheson B. Bendamustine in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10 (9): 1353–6.
3. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A et al. Bendamustine versus chlorambucil in B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL): an updated analysis from an international Phase III study. *Blood* 2008; 112. Abstr. 2091.
4. Knauf W, Lissitchkov T, Aldaoud A et al. Bendamustine induces higher remission rates, prolongs progression free survival as well as time to next treatment, and improves overall survival for patients in complete remission without compromising quality of life when compared to chlorambucil in first line treatment of chronic lymphocytic leukemia. 52 ASH Annual Meeting Abstracts. Orlando 2010. Abstr. 2449.
5. Приказ МЗиСР от 28.12.2006 г. №882 об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хроническим лимфоцитарным лейкозом (при оказании специализированной помощи).
6. Life tables for WHO Member States. Russian Federation 2008. <http://www.who.int>
7. Приложение к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условия оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2011 г. <http://www.spboms.ru>
8. Hoyle M, Cratborne L, Jones-Hughes T, Stein K. Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (Binet stage B or C) in patients for whom fludarabine combination chemotherapy is not appropriate: a critique of the submission from Napp 2010. University of Exeter (Report).
9. Altekruse S, Kosary C, Krapch M et al. SEER Cancer Statistics Review 1975–2007. Bethesda MD: National Cancer Institute 2009.
10. Badoux X, Keating M, Wang X et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemotherapeutic treatment is highly effective for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011; 117: 3016–24.
11. Beusterien KM, Davies J, Leach M et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010; 8 (1): p. 50.
12. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization 2001.
13. Rocchi A, Menon D, Verma S, Miller E. The role of economic evidence in Canadian oncology reimbursement decision-making: to lambda and beyond. *Value Health* 2008; 11 (4): 771–83.
14. Nadler ES, Eckert B, Neumann P. Do oncologists believe new cancer drugs offer good value? ASCO Meeting Abstracts 2005; 23. Abstr. 6011.
15. Язудина РИ, Куликов АЮ, Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Соврем. фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011; 4 (1): 7–12.
16. Niederle N, Balleisen L, Heit W et al. Bendamustine vs fludarabine as second-line treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia – first interim results of a randomized study. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl. 4). Abstr. 379.

# Клинический случай применения лапатиниба в комбинации с капецитабином у пациентки с церебральным метастазом HER-2-позитивного рака молочной железы

А.В.Давыденков, Ю.С.Овчинникова  
Областной онкологический центр, Мурманск

#### Резюме

Индивидуальный подход к выбору оптимальной терапевтической тактики в современных условиях позволяет значительно улучшить результаты лечения больных с HER-2-позитивным раком молочной железы, в том числе и с распространенными стадиями. В арсенале онкологов существуют 2 препарата направленного действия против HER-2-рецепторов: трастузумаб и лапатиниб. Лапатиниб, являясь малой молекулой, проникает через гематоэнцефалический барьер и обеспечивает высокий терапевтический эффект при метастазах рака молочной железы в ЦНС. В данной статье представлен клинический случай применения лапатиниба у пациентки 32 лет с метастазами HER-2-позитивного рака молочной железы в головной мозг. Комбинация лапатиниба с капецитабином позволила продлить пациентке период жизни без прогрессирования заболевания на 22+ мес. Несмотря на локализацию метастатического очага в ЦНС, постоянный прием противоопухолевой терапии, пациентка вернулась к своей работе и полностью социально адаптирована.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, HER-2, метастазы в ЦНС.



**Lapatinib in combination with capecitabine in patient with brain metastases of HER-2+ breast cancer. Case report**

AV.Davydenkov, JS.Ovchinnikova  
Regional Oncology Center, Murmansk

**Summary**

Individual treatment strategy can significantly improve treatment outcomes in patients with HER2+ breast cancer (BC), including advanced stages. There are two targeted agents, actually approved for the treatment of HER2+ BC: trastuzumab and lapatinib. Lapatinib is a small molecule which was shown to be able to cross the blood-brain barrier. This makes lapatinib efficient in treatment of patients with brain metastases. In this report we present a case of the 32-year-old female with HER2+ BC and brain metastases, who received a combination of lapatinib and capecitabine. This combination resulted in the increase of time to progression for up to 22+ months. It also significantly improved the QoL and social adaptation of the patient and enabled her to work.

**Сведения об авторах**

А.В.Давыденков – врач-онколог, зам. гл. врача Областного онкологического центра, Мурманск  
Ю.С.Овчинникова – врач-онколог, зав. дневным стационаром Областного онкологического центра, Мурманск.  
E-mail: rus51onco@gmail.com

Несмотря на значительные успехи онкофармакологии, диссеминированный рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день продолжает оставаться неизлечимым заболеванием. Однако последовательное назначение противоопухолевых агентов и их комбинаций позволяет в ряде случаев не только пролонгировать жизнь пациенток с данной патологией, но и улучшать ее качество. Важным фактором в назначении адекватного лечения является индивидуальный подход, основанный главным образом на молекулярно-генетической диагностике, позволяющей определить мишени для целенаправленной терапии [1].

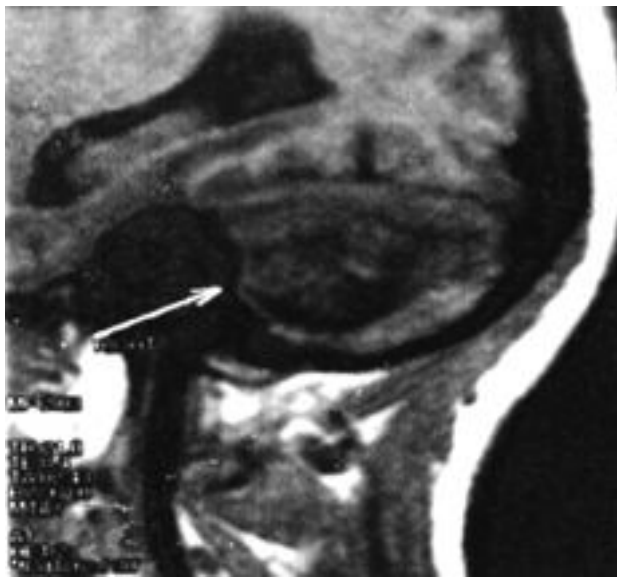
Появление в конце 90-х годов прошлого века препарата направленного действия против HER-2-рецептора – трастузумаба – изменило прогноз для пациенток с HER-2-позитивным РМЖ в сторону значимого улучшения. Препарат доказал свою эффективность как при распространенном, так и при раннем РМЖ [2–4]. Однако около половины пациенток с HER-2-позитивным РМЖ остаются исходно не чувствительными к трастузумабу, или у них развивается резистентность к этому препарату в процессе терапии [5, 6].

С 2008 г. в России разрешен к применению еще один препарат направленного действия, эффективный для лечения пациентов с HER-2-позитивным РМЖ даже при прогрессировании на трастузумабе – лапатиниб (Тайверб®) [7]. Лапатиниб способен блокировать на внутриклеточном уровне не только рецептор HER-2, но и рецептор EGFR (ErbB1). Реализация эффекта на внутриклеточном уровне – блокада тирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста 1 и 2-го типов (EGFR, HER-2) во многих случаях позволяет преодолеть резистентность опухоли к трастузумабу. Это было неоднократно доказано как в многоцентровых клинических исследованиях [8], так и в повседневной клинической практике. Кроме того, являясь малой молекулой, лапатиниб способен проникать через гематоэнцефалический барьер, что обеспечивает его противоопухолевую активность при метастатическом поражении головного мозга – локализации, весьма характерной для HER-2-позитивного РМЖ.

В настоящей статье представлен клинический случай применения лапатиниба в комбинации с капецитабином у пациентки с прогрессированием РМЖ на терапии трастузумабом в адъювантном режиме.

Пациентка Я., 32 лет, обратилась в Мурманский ООД в октябре 2007 г. с жалобами на наличие опухоли в правой молочной железе. На момент постановки диагноза менструальная функция была сохранена. По данным маммографии в верхненаружном квадранте правой молочной железы визуализировалось образование 4,4×3 см с лучистыми контурами и микрокальцинатами, кожа над ним была утолщена. В подмышечной области справа определялся лимфоузел до 3 см в диаметре. Гистологический тип опухоли: железистый рак с умеренной дифференцировкой клеток. Рецепторный статус опухоли по данным иммуногистохимического анализа: наличие экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, HER-2-рецепторов – 3+. Диагноз при постановке на учет: «рак правой молочной железы T2N1M0, II-B стадии (вторичная отечно-инфильтративная форма)».

**Рис. 1.** МРТ головного мозга без контрастирования от 09.06.2009 г.



С учетом наличия отечно-инфильтративного компонента было принято решение начать лечение с неoadъювантной химиотерапии по схеме доксорубин/паклитаксел (АТ). На фоне 4 циклов терапии размеры первичной опухоли сократились до 2,5 см, подмышечный лимфоузел справа – до 1 см в диаметре, что было расценено как частичная регрессия. В январе 2008 г. выполнена радикальная мастэктомия по Магдену. В послеоперационном периоде пациентка получила 2 цикла адъювантной терапии по схеме АТ и лучевую терапию на послеоперационный рубец и зоны регионарного лимфооттока (СОД 46 и 50 Гр соответственно). С учетом наличия гиперэкспрессии HER-2-рецепторов пациентке в адъювантном режиме был назначен трастузумаб в дозе 440 мг каждые 3 нед, терапию которым она получила с мая 2008-го по май 2009 г.

В мае 2009 г. выявлено прогрессирование РМЖ – метастаз в центральную нервную систему (ЦНС) (правое полушарие мозжечка). Клинически отмечался выраженный неврологический дефицит в виде неустойчивости походки, заторможенности, по результатам МРТ без контрастирования от 09.06.2009 г. (рис. 1): в правом полушарии мозжечка образование 35×26×25 мм с наличием полостей распада и перифокальным отеком; 4-й желудочек компремирован, боковые и 3-й желудочек расширены. Заключение: объемное образование правого полушария мозжечка, признаки внутренней гидроцефалии.

По поводу метастаза в ЦНС пациентка получила курс лучевой терапии на головной мозг (СОД 32 Гр) и дополнительно на мозжечок (СОД 22 Гр) с параллельным приемом темозоломида в стандартной дозе.

С сентября 2009 г. пациентке на фоне приема дексаметазона в дозе 4 мг/сут была начата терапия лапатинибом





Рис. 2. МРТ головного мозга от 03.03.2010 г.

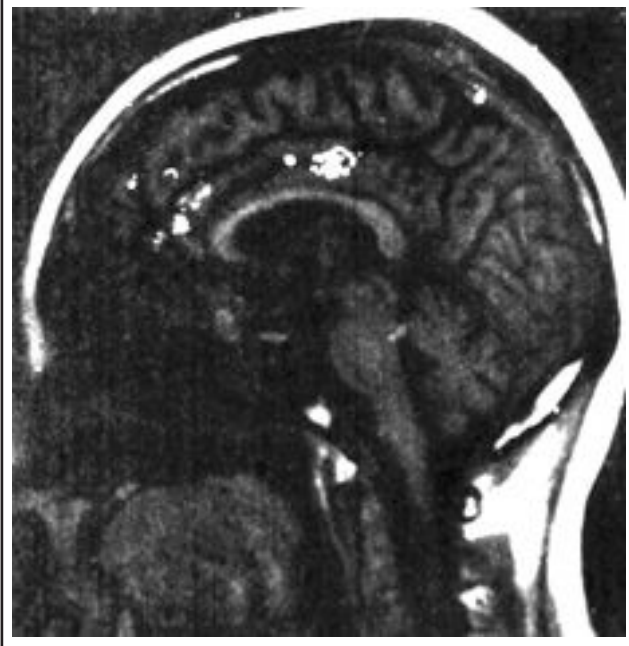
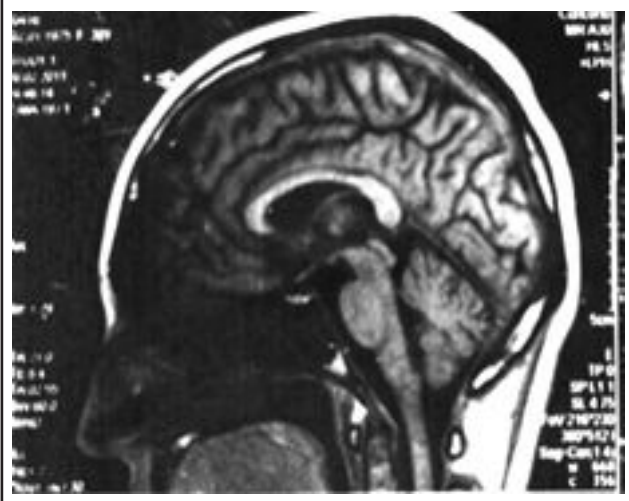


Рис. 3. МРТ головного мозга от 16.02.2011 г.



1250 мг/сут непрерывно в комбинации с капецитабином в дозе 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 14 дней повторяющегося 21-дневного цикла. К 5-му курсу терапии (в конце ноября 2009 г.) у больной развился ладонно-подошвенный синдром 3-й степени. Лечащий врач принял решение снизить дозу капецитабина на 15%, суточная доза лапатиниба осталась прежней – 1250 мг. Коррекция дозы позволила продолжить терапию.

Контрольное исследование – МРТ головного мозга от 13.01.2010 г. выявило лишь очагово-кистозные изменения в правом полушарии мозжечка со слабым накоплением контраста. Лечение было продолжено.

В феврале 2010 г. на очередном контрольном визите в связи с усугублением тяжести ладонно-подошвенного синдрома было принято решение снизить дозу капецитабина до 2000 мг/сут (57% от начальной дозы – 3500 мг/сут). Лапатиниб продолжен в дозе 1250 мг/сут.

МРТ головного мозга в марте 2010 г., т.е. через 6 мес от начала терапии лапатинибом с капецитабином, выявило, что размеры зоны кистозно-атрофических изменений остались прежними, участок накопления контраста не-

сколько уменьшился и контуры его стали еще менее четкими (рис. 2). Лечение продолжено в тех же дозах.

С мая 2010 г. проявления ладонно-подошвенного синдрома вновь начали нарастать, в связи с чем было принято решение снизить дозу капецитабина до 500 мг/сут (на 85% от исходной). Дозу лапатиниба не снижали. После регрессии нежелательных явлений пациентка продолжила прием капецитабина в суточной дозе 1000 мг, а затем и 2000 мг. В июне 2010 г. отмечалась полная регрессия ладонно-подошвенного синдрома.

При контрольном обследовании в октябре 2010 г. данных за прогрессирование заболевания выявлено не было.

После проведения 14-го курса капецитабин был отменен; лечение лапатинибом продолжено в дозе 1250 мг/сут.

Вновь появившиеся в ноябре 2010 г. трещины на кистях рук и в январе 2011 г. сыпь на теле как проявления кожной токсичности 1-й степени не потребовали отмены или редукции дозы лапатиниба.

Плановое МРТ с контрастированием в феврале 2011 г. определило в правом полушарии мозжечка образование размерами 11×10×7 мм на фоне кистозно-атрофических изменений, что было расценено как стабилизация (рис. 3).

Пациентка продолжает лечение лапатинибом (Тайверб®) в полной терапевтической дозе 1250 мг/сут с сентября 2009 г. по настоящее время (август 2011 г.) – 24 мес. На момент написания статьи (август 2011 г.) пациентка жива, клинических признаков прогрессии не выявлено. Неврологической симптоматики нет.

### Выводы

Данный клинический пример наглядно показывает высокую эффективность комбинации капецитабина и препарата направленного действия против тирозинкиназных рецепторов HER-2 и EGFR – лапатиниба (Тайверб®) после прогрессии HER-2-позитивного РМЖ на трастузумабе.

- Комбинация лапатиниба с капецитабином продлила пациентке период жизни без прогрессирования заболевания на 22+ мес.
- Невысокая и управляемая токсичность комбинации (сыпь 1-й степени и ладонно-подошвенный синдром 3-й степени) позволила получать этот вид лечения в течение значительного промежутка времени.
- Таблетированная форма обоих препаратов, входящих в комбинацию, дала возможность проводить терапию в амбулаторном режиме. Несмотря на локализацию метастатического очага в ЦНС, постоянный прием противоопухолевой терапии, пациентка вернулась к своей работе (казначей), полностью обслуживает себя, социально адаптирована и не нуждается в листе нетрудоспособности.

### Литература

1. Douse M, Ellis I et al. Assessment of HER2/neu status in breast cancer: why, when and who? *Eur J Cancer* 2000; 36: 170–6.
2. Harari D, Yarden Y. Molecular mechanism underlying ErbB/HER2-activation in breast cancer. *Oncogene* 2000; 19: 6102–14.
3. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–72.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–92.
5. Amar S, Moreno-Aspitia A, Perez EA. Issues and controversies in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109 (1): 1–7.
6. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells 2006; p. 1630–9.
7. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733–43.
8. Leyland-Jones B. Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5278–86.





# XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23 - 27 апреля 2012 года • Москва

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

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

**Организационные формы:** пленарные доклады, активные 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 Пульмонология (междисциплинарная Школа)
- Гастроэнтерология
- Гепатология
- Химиотерапия и антибиотики
- Инфекционные болезни
- Эндокринология
- Клиническая фармакология
- Стоматология (для врачей общей практики)
- Наркология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гематология (клиническая гемостазиология)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

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

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

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

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

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 11	30. 12. 11
Тезисы	01. 09. 11	15. 12. 11
Конкурсные работы	01. 09. 11	20. 01. 12
Регистрационные карты	01. 09. 11	13. 04. 12
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 11	16. 03. 12

## КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)  
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)  
E-mail: [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы)  
[reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (регистрационные карты)  
[trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)  
[stend@medlife.ru](mailto: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»

# Медиа Медика



**«CONSILIUM MEDICUM»**  
 • для кардиологов, терапевтов,  
 • 12 номеров в год,  
 • главный редактор: Владимир  
 Владимирович Шенников,  
 • тираж 20 000 экз.



**«Педиатрические  
 новости»**  
 • для педиатров, детских  
 неврологов,  
 • 12 номеров в год,  
 • тираж 40 000 экз.



**«Семейный врач»**  
 • для кардиологов,  
 • 6 номеров в год,  
 • гл. редактор: И.В. Мухомов,  
 • тираж 20 000 экз.



**«Журнал для врачей»**  
 • для кардиологов,  
 • 1 номер в год,  
 • гл. редактор: И.В. Мухомов,  
 • тираж 1 000 экз.



**«Журнал для врачей»**  
 • для кардиологов, терапевтов,  
 неврологов, педиатров,  
 • 1 номер в год,  
 • тираж 20 000 экз.



**«CardioSomatica»**  
 • для кардиологов,  
 неврологов, педиатров,  
 • 1 номер в год,  
 • тираж 20 000 экз.



**«Хирургия»**  
 • для хирургов, травматологов,  
 • 1 номер в год,  
 • тираж 4 000 экз.



**«Гинекология»**  
 • для гинекологов,  
 • 4 номера в год,  
 • тираж 4 000 экз.



**«Семейный врач»**  
 • для кардиологов,  
 • 6 номеров в год,  
 • гл. редактор: И.В. Мухомов,  
 • тираж 20 000 экз.



**«Журнал для врачей»**  
 • для кардиологов,  
 • 1 номер в год,  
 • гл. редактор: И.В. Мухомов,  
 • тираж 1 000 экз.



**«Дерматология»**  
 • для дерматологов,  
 • 1 номер в год,  
 • тираж 4 000 экз.



**«Неврология  
 ревматология»**  
 • для неврологов,  
 ревматологов,  
 • 1 номер в год,  
 • тираж 4 000 экз.



**«Гинекология»**  
 • для гинекологов,  
 • 4 номера в год,  
 • гл. редактор: И.В. Мухомов,  
 • тираж 20 000 экз.



**«Современная онкология»**  
 • для онкологов,  
 • 1 номер в год,  
 • гл. редактор: И.В. Мухомов,  
 • тираж 2 000 экз.



**«Психиатрия  
 психоневрология»**  
 • для психиатров,  
 психоневрологов,  
 • 6 номеров в год,  
 • гл. редактор: И.В. Мухомов,  
 • тираж 20 000 экз.



**«Журнал для врачей»**  
 • для кардиологов, терапевтов,  
 неврологов, педиатров,  
 • 1 номер в год,  
 • гл. редактор: И.В. Мухомов,  
 • тираж 20 000 экз.



**«Психические расстройства  
 в общей педиатрии»**  
 • для педиатров, психиатров,  
 • 4 номера в год,  
 • гл. редактор: Г.И. А.Б. Сидорова,  
 • тираж 10 000 экз.



**«Dental Tribune»**  
 • для стоматологов,  
 • 6 номеров в год,  
 • тираж 10 000 экз.



**«Стратегия провизора»**  
 • для провизоров, фармацевтов,  
 • 1 номер в год,  
 • тираж 10 000 экз.



**«Первый Ступенька»**  
 • для педиатров и неврологов,  
 • 12 номеров в год,  
 • тираж 50 000 экз.



**«ЖКТ»**  
 • для гастроэнтерологов,  
 • 1 номер в год,  
 • тираж 10 000 экз.



**«Мануальная терапия»**  
 • для мануальных терапевтов,  
 • 1 номер в год,  
 • тираж 10 000 экз.



**«Выпуклый педиатр»**  
 • для педиатров,  
 • 1 номер в год,  
 • тираж 10 000 экз.



**«ДАТА»**  
 • для кардиологов,  
 неврологов, педиатров,  
 • 1 номер в год,  
 • тираж 10 000 экз.



# КОНТРОЛЬ над болезнью

## При рецидиве или прогрессировании гормонопозитивного рака молочной железы у женщин в постменопаузе\*


\*Фазлодекс® показан для лечения метастатического РМЖ с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе при прогрессировании после или на фоне терапии антиэстрогенами (инструкция по медицинскому применению препарата Фазлодекс®)

**ФАЗЛОДЕКС®**  
фулвестрант

Фазлодекс® – антиэстроген **нового** типа с **уникальным** механизмом действия, обеспечивающий **эффективный контроль** заболевания при **хорошей переносимости** лечения

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз» по адресу: 125284 Москва, улица Багряная, д. 3, стр. 1. Тел.: (495) 789 5696, факс: (495) 789 5698

Препарат имеет торговое название. Пожалуйста, обращайтесь за любой информацией по применению ФАЗЛОДЕНСА® только тем, кто знает название его болезни.

АстраЗенка   
**ОНКОЛОГИЯ**  
Генераторы энергии. В отличие от других препаратов.





# HER2-положительный рак молочной железы? ГЕРЦЕПТИН.

Герцептин снижает  
риск смерти на 34%\*

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

## Показания

Метастазический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

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

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

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

## Противопоказания

Повышенная чувствительность к трастузумабу или любому другому компоненту препарата.

С осторожностью применять при:

Ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сопутствующим заболеваниям венки или метастаза в легкое, предшествующей терапии кардиотоксичными лекарственными средствами, а т.л. антрациклинами/циклофосфамидами.

## Побочное действие

Следующие нежелательные реакции описаны с препаратом «Герцептин», а также у  $\leq 10\%$  пациентов:

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

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению: РУТН035932/01, ПН012038/01

 **Герцептин®**  
трастузумаб  
Точность • Сила • Развитие

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн – Ла 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](http://www.roche.ru)

