АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЖЕЛУДКА С.А. Тюляндин

стр. 1

БИОСИМИЛЯРЫ: НОВЫЕ возможности И.В. Поддубная

стр. 3

В ФОКУСЕ -РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

стр. 7-12

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧ-НЫЙ РАК ЛЕГКОГО М.Б. Бычков

CTD. 3

Кожная токсичность ингибиторов EGFR

стр. 3



RUSSCO

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Официальная газета общества І Выпуск 10 • 2012

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ **KOH**[PECC 2012

XVI Российский онкологический конгресс объединяет

Российский онкологический конгресс является крупнейшим в России онкологическим мультидисциплинарным мероприятием, в котором ежегодно участвует более двух тысяч человек. В этом году на конгресс зарегистрировалось 3000 специалистов из разных городов России (79%), Украины и Беларуси (12%), других стран (9%). Большинство участников - онкологи, 15% - врачи других специальностей, исследователи в области фундаментальной онкологии, медицинские сестры.

Основным организатором онкологического конгресса 2012 выступает Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина. Конгресс проводится при участии профессиональных общественных организаций: Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO, Россия), Американского общества клинической онкологии (ASCO, США), Европейского общества медицинской онкологии (ESMO, EC), Европейского общества онкологической гинекологии (ESGO, EC), а также при участии Медико-генетического научного центра РАМН (Россия). В сессиях и симпозиумах задействованы ведущие российские и иностранные специалисты из различных учреждений. Общее число лекторов достигает 160, и это без учета выступающих на сателлитных симпозиумах, приуроченных к онкокон-

Как и ранее, конгресс проводится 3 дня, с 13 по 15 ноября, в Конгресс-центре Центра Международной Торговли.

В каких мероприятиях принять участие?

Программа РОК весьма насыщенная и включает пленарные лекции, научные сессии, совместные симпозиумы, мастер-классы, сателлитные симпозиумы, практические занятия.

13 ноября до открытия конгресса (9:00-11:30) состоится 5 параллельных сессий.

Вопросы лечения раннего рака молочной железы - хирургические аспекты, стандарты предоперационного обследования и мониторинга, рекомендации по неоадьювантной терапии раннего гормонозависимого, HER-2-зависимого и тройного-негативного РМЖ рассмотрят в зале «Амфитеатр». Кроме того, в этой сессии сделает доклад на тему: «Клиническое значение циркулирующих опухолевых клеток при РМЖ» д-р. Ricardo Alvarez из онкологического института MD Anderson (Хьюстон,

Результаты российских исследований в области онкологии будут доложены в зале «Валдай». Формат сессии предусматривает доклад исследователя и последующее обсуждение независимого экс-

В «Пресс-зале» состоится сек-

ция по саркомам. Акцент будет сделан не просто на лечение заболевания, а, главным образом, на ошибки и осложнения лечения сарком. Председателем секции выступает академик РАН и РАМН Алиев Мамед Джавадович. 7 докладчиков имеют степени докторов наук. Также с докладом выступит координатор Восточно-Европейской группы по изучению сарком, д-р А.А.

Название сессии «Рак почки с метастатическим поражением головного мозга», которая пройдет в «зале А», говорит само за себя. Докладчики детально рассмотрят проблему, начиная от молекулярных механизмов метастазирования в головной мозг, и заканчивая инновационными подходами к лечению и разбором клинических случаев.

Особое значение в российских условиях имеет фармакоэкономика в онкологии. Есть ли перспектива клинико-экономического анализа в онкологии? Какая должна быть структура затрат? Как повысить доступность новых методов лечения и таргетных препаратов? На эти и другие вопросы участники получат ответы в зале «Сели-

В 11:40 участников приглашают на Торжественное Открытие Конгресса в зал «Амфитеатр». Академик РАН и РАМН, директор РОНЦ им. Н.Н. Блохина, председатель конгресса, проф. Давыдов Михаил Иванович выступит с приветственным словом. Лекцию памяти академика Н.Н. Блохина сделает заместитель директора РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, председатель Общества онкологовхимиотерапевтов, проф. Тюляндин Сергей Алексеевич.

После открытия с 14:10 до 16:50 начнется интенсивная работа на сессиях и симпозиумах.

В рамках конгресса в зале «Валадай» состоится совместный мультидисциплинарный симпозиум ASCO и RUSSCO. В этом году он посвящен раку предстательной железы (РПЖ). Председателями симпозиума являются известный в мире специалист по лекарственному лечению РПЖ проф. Philip Kantoff (директор группы по изучению онкоурологических заболеваний онкологического института Dana-Farber, профессор Гарвардского университета, Бостон, США) и ведущий специалист в области хирургического лечения РПЖ, заведующий отделением урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, президент Российского общества онкоурологов, проф. Матвеев Всеволод Борисович (Москва).

Продолжение на стр. 2



Начало на стр. 1 («Российский Онкологический Конгресс 2012 ...»)

Параллельно, в зале «Амфитеатр», состоится обсуждение спорных вопросов лекарственного лечения злокачественных новообразований. Участникам будет предложено несколько тем. Один докладчик будет выступать в пользу подхода к лечению в рамках данной темы, другой докладчик - против этого подхода. Где истина определят сами участники.

В подобном формате пройдет в зале «Селигер» секция «Спорные вопросы лечения рака толстой кишки». Почти 20 докладчиков обсудят с аудиторией важнейшие проблемы.

Специалистов в области опухолей головы и шеи будут ждать в «Пресс-зале», где состоится секция, посвященная актуальной проблеме - рецидивам плоскоклеточного рака головы и шеи, под председательством трех известных ученых: проф. Матякина Е.Г., проф. Кропотова М.А. и проф. Решетова И.В.

Еще одно нововведение конгресса этого года - мастер-классы. В зале А пройдет 3 последовательных мастер-класса, на которых участники могут получить практические знания.

14 ноября начнется с совместного симпозиума ESMO-RUSSCO в зале «Амфитеатр» (<u>09:00-11:40</u>). Это первый симпозиум двух обществ в России. Темой является индивидуализация лекарственного лечения. Председателями выступят от ESMO - проф. Fortunato Ciardiello (Италия), от RUSSCO проф. Тюляндин С.А. (Россия). Доклады сделают проф. R.Rosell (Испания) - главный исследователь нескольких крупных исследований по раку легкого; национальный представитель ESMO в России, ведущий специалист по лекарственному лечению, проф. Моисеенко В.М. (Россия) и проф. Имянитов Е.Н., являющийся лидером в молекулярной биологии нашей страны. Также доклад об основных принципах и перспективах персонализации лечения сделает проф.

В это же время в зале «Валдай» в необычном видео-формате с комментариями докладчиков пройдет секция по хирургическому лечению опухолей печени и желчных протоков. Серьезной проблеме вирусных гепатитов у онкогематологических больных будет посвящена секция в зале А.

В течение дня (09:00-11:40; 14:10-16:50) будут работать секшии «Молекулярно-генетические аспекты развития опухолей (зал «Селигер») и «Актуальные вопросы детской онкологии» («Прессзал»). На первой секции докладчики из Москвы, Томска, Новосибирска, США поднимут вопросы устойчивости опухоли к лекарственной терапии, генетики в профилактике опухолей, значения прогностических биомаркеров и циркулирующих опухолевых клеток, гетерогенности различных опухолей. Важными представляются сообщения и о микроРНК, и о биочипах - новом направлении в онкологии. Эта сессия организуется вместе с Медико-генетическим научным центром РАМН и будет интересна не только представителям фундаментальной медицины, но и практическим онкологам.

С <u>12:00 до 12:45</u> в различных

залах пройдут пленарные лекции.

Руководитель крупных клинических исследований по раку молочной железы, проф. Francisco Esteva из Онкологического института MD Anderson (Хьюстон, США) представит последние результаты таргетной терапии рака молочной железы (зал «Амфитеатр»). Тема будет продолжена в этом же зале на вечерней секции по лечению метастатического рака молочной железы.

В настоящее время можно смело говорить о прорыве в лекарственном лечении метастатической меланомы кожи. Если раньше возможности терапии были ограничены цитокинами и дакарбазином - в монорежиме или в сочетании с другими химиопрепаратами, то сейчас зарегистрированы по-настоящему таргетные препараты, блокирующие специфические мишени. Об этом в своей лекции расскажет проф. Демидов Л.В. («Пресс-зал»).

Достижения генной терапии продемонстрирует проф. Якубовская Р.И. (Зал «Селигер»).

В течение последнего года появились новые сведения по лечению ГИСТ. «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении ГИСТ» - так называется лекция проф. Коппа М.В. (Зал А).

С 14:10 до 16:50 в зале А пройдет первая часть Сестринской секции, из года в год собирающая большое количество участников.

В <u>09:00</u> 15 ноября в зале «Амфитеатр» начнется совместный симпозиум ESGO-RUSSCO «Рак и фертильность». Известные российские и зарубежные ученые, такие как проф. Vesna Kesic (Serbia), проф. Урманчеева А.Ф. (Санкт-Петербург), проф. Dominik Denschlag (Германия), д.м.н. Пароконная А.А. (Москва), проф. Fedro Peccatori (Италия), расскажут насколько важна проблема, какие подходы, направленные на сохранение фертильности, существуют, как соотносятся гинекологический рак, рак молочной железы и беременность. Стоит признать, в России проблеме уделяется недостаточное внимание. После симпозиума его участники бесплатно получат книгу «Рак и репродукция» под ред. А.А. Пароконной (Москва, 2011, 208 стр.). В ней представлены основные научные исследования, связанные с изучением, сохранением и восстановлением репродуктивной функции онкологических больных.

Еще одно интересное направление в онкологии - это циторедуктивная хирургия. В зале «Селигер» (<u>09:00-11:15</u>) состоится обсуждение места и возможностей метода. В обсуждении принимают участие д.м.н. Тер-Ованесов М.Д.(Москва), проф. Дерако М. (Италия), д-р Гущин В. (США), д-р Волкова М.И. (Москва), проф. Хайленко В.А. (Москва), д-р Ярэма (Львов). Результаты Российского исследования по профилактике и лечению кожной токсичности у пациентов с колоректальным раком, получающими блокаторы EGFR рецепторов, проект российских рекомендаций по лечению анемии у онкологических больных, новое в стандартах профилактики тошноты и рвоты после химиотерапии, а также в лечении метастазов в кости будут представлены на сессии «Поддерживающая терапия» в Пресс-зале.

Как иммуногистохимия помогает поставить диагноз злокаче-

ственной опухоли или какова роль морфологических факторов прогноза, можно узнать, посетив утреннюю секцию «Современная патоморфология - онкологической практике» в зале А.

12:00-12:45 - время пленарных лекций. Онкогинекологам будет интересна лекция д-ра Давыдовой И.Ю. «Лечение пограничных опухолей яичников» (зал «Амфитеатр»). Проф. Семиглазов В.Ф. сделает лекцию «Ранний рак молочной железы» в зале «Валдай», а проф. Дмитриева Н.В. лекцию, посвященную проблеме внутрибольничных инфекций в «Пресс-зале».

О прогрессе в лекарственном лечении злокачественных новообразований можно узнать из лекции д-ра Жукова Н.В. (зал «Селигер»). Уже долгие годы активно обсуждаются подходы к стимуляции иммунитета. Обсудить их можно вместе с проф. Свирщевской Е.В. в зале А.

После обеда (14:10-16:50) состоится сессия «Современные возможности профилактики, ранней диагностики и лечения рака шейки матки» (зал «Амфитеатр»). В ней примут участие известные ученые: член-корр. РАМН, проф. Ашрафян Л.А., проф. Новикова Е.Г., проф. Максимов С.Я., член-корр.РАМН, проф. В.И. Киселев, проф. Ульрих Е.А, проф. Добровольская Н.Ю. и д.м.н. Антонова И.Б.

Параллельно в зале «Валдай» пройдет секция по лучевой терапии, на которой будут рассмотрены вопросы лечения редких форм новообразований, что представляется весьма интересным и необычным.

Внутрибольничные инфекции продолжат обсуждать в Пресс-зале. И, наконец, в зале А под руководством проф. Орел Н.Ф., стар. мед. сестер РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН Цветковой Л.К и Гедро Н.Н. состоится вторая часть Сестринской сессии.

Интересная научная программа с участием ведущих российских и иностранных лекторов будет представлена на сателлитных симпозиумах.

Очевидно, что каждый участник Российского онкологического конгресса 2012найдет для себя полезные доклады и лекции.

Выставка

Выставка фармацевтических компаний, профессиональных обществ, медицинских печатных и электронных изданий разверну-

лась на 2 этаже центра. Там же можно приобрести медицинскую литературу.

В рамках выставки на стенде «Программа молекулярной диагностики» RUSSCO можно получить сведения о национальной программе Общества онкологовхимиотерапевтов «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики с целью повышения эффективности противоопухолевой терапии». В рамках этой программы любой онколог может бесплатно выполнять тестирование «целевых» мутаций, например, EGFR при немелкоклеточном раке легких или KRAS при колоректальном раке. На стенде будет открыта регистрация в программу.

На стенде RUSSCO все участники получат материалы конгресса, полную информацию об Обществе онкологов-химиотерапевтов, сведения о членстве, а действительные члены общества - памятные значки и сертификаты.

Впервые на выставке будет представлено международное общество - Европейское общество медицинской онкологии (ESMO). На стенде представители ESMO расскажут о преимуществах членства в организации и помогут вступить в члены.

Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей

В этом году экспертный соонкологов-Общества химиотерапевтов разработал «Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей», которые основаны на принципах доказательной медицины. В таком виде рекомендации по лекарственному лечению издаются впервые. Сборник охватывает большинство злокачественных опухолей, составлен на 200 страницах. Все участники конгресса получат рекомендации в качестве материалов.

Специальная сессия «Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей RUSSCO» состоится 15 ноября (14:10-16:50) в зале «Селигер».

Открытое заседание Совета правления RUSSCO

14 ноября в зале В (14:10-16:50) состоится Открытое заседание Совета правления RUSSCO с участи-

ем председателей региональных отделений. Любой участник конгресса может присутствовать на данном мероприятии. В это время Общество анонсирует программы 2013 года, обсудит стратегию развития, наградит наиболее активных чле-

Видео докладов и лекций конгресса

В рамках проекта WEB-RUSSCO Общество онкологовхимиотерапевтов проводит видеозапись докладов и лекций Российского онкологического конгресса 2012. Записи будут находиться в свободном доступе на сайте www. rosoncoweb.ru

16 ноября - Конгресс продолжит Конференция «Гепатоцеллюлярная карцинома от «А» до «Я»

Общество онкологовхимиотерапевтов рекомендует посетить научно-практическую конференцию «Гепатоцеллюлярная карцинома от «А» до «Я»: Россия, год 2012», организуемую ФГБУ РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН при участии профессионального Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO), научного общества торако-абдоминальных онкологов (МОТО), Российского общества по изучению печени (РОПИП), общества интервенционных онкорадиологов России и Ассоциации хирургов-гепатологов. Конференция состоится 16 ноября 2012 г. в Москве по адресу: Краснопресненская наб., 12, Центр Международной торговли, зал «Амфитеатр».

Эта первая ежегодная конференция проводится в рамках создания Национальной междисциплинарной программы по диагностике и лечению гепатоцеллюлярного рака. Ведущие гепатологи и онкологи России и стран Европы затронут актуальные вопросы и нерешенные проблемы диагностики и лечения гепатоцеллюлярной карциномы, вирусных гепатитов и цирроза печени. Вам будут представлены лечебно-диагностические алгоритмы ведения больных ГЦК, многоцентровая программа наблюдательного исследования, принципы взаимодействия специалистов, разработанные междисциплинарной научной группой РОНЦ по исследованию гепатоцеллюлярного рака.



АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА

ЖЕЛУДКА: НАСТАЛО ЛИ ЕЕ ВРЕМЯ?



С.А. ТЮЛЯНДИН Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Несмотря на то, что до настоящего времени хирургическое лечение остается главным методом лечения ранних стадий рака желудка, становится все более очевидным, что в большинстве случаев он представляет собой системное заболевание. Системность подтверждается неудовлетворительными результатами хирургического лечения больных I-III стадиями. Более чем у 50% из них после радикальной операции в последующем отмечается прогрессирование заболевания в основном за счет развития отдаленных метастазов. Примерно у 30% больных раком желудка I-II стадий определяются циркулирующие опухолевые клетки в периферической крови и/или микрометастазы в костном мозге, наличие которых значимо увеличивает шанс развития отдаленных метастазов после операции. Все это делает обоснованным желание использовать системную терапию, в частности химиотерапию, на предоперацинном или послеоперационном этапе у больных операбельным раком желудка для улучшения отдаленных результа-

Для оценки эффективности адъювантной терапии рака желудка в конце 1990-х – начале 2000-х г.г. было проведено несколько рандомизированных исследований, однако немногочисленность больных, включенных в эти исследования, и противоречивость их результатов не позволили сделать однозначного заключения о клини-

HR, 0.669; 95% CI, 0.540 to 0.828

Время от рандомизации (годы)

A

100

Общая выживаемость (%)

0

ческой целесообразности подобного подхода. Вместе с тем, проведенный мета-анализ этих исследований все же свидетельствовал о том, что проведение адъювантной терапии с включением фторпиримидинов может увеличивать 5-летнюю общую выживаемость на

4,8% (с 49,5% в группе хирургического лечения до 55,3% в группе комбинированного лечения (HR=0,82, p<0,001) [1].

Однако адъювантная терапия до сегодняшнего дня не является стандартным подходом в лечении больных раком желудка. И для этого есть несколько причин. Основной причиной является отсутствие эффективных препаратов и комбинаций для лечения рака желудка. Сегодня ни одна из используемых комбинаций для лечения метастатического рака желудка не позволяет достигнуть медианы продолжительности жизни >12 месяцев, что ставит под сомнение эффективность этих же комбинаций при использовании их в адъювантом режиме (с целью увеличения шанса на излечение). Следствием этого является отсутствие единого мнения о стандарте проведения первой линии химиотерапии. В некоторых странах это комбинация цисплатина и капецитабина или инфузий 5-фторурацила, другие использую режим ЕСГ (эпидоксорубицин, цисплатин, капецитабин) или ЕСГ (эпидоксорубицин, цисплатин, капецитабин). Остается популярным назначение комбинации ТСГ (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил). Все большую популярность завоевывает режим САРОХ (капецитабин+оксалиплатин).

Другая важная причина непопулярности адъювантной терапии является плохое общее состояние больных после перенесенной гастрэктомии, часто или всегда сопровождаемой лимфодиссекцией в разных объемах. На момент начала терапии большинство подобных больных имеют серьезный дефицит веса, который продолжает нарастать после операции в связи с нарушениями всасывания и развитием у части больных демпингсиндрома. Проведение химиотерапии на этом фоне сопровождается

В

частым развитием тяжелых осложнений, требующих снижения доз препаратов, увеличения интервалов или отказом от дальнейшего лечения. Все это приводит к потере потенциальной пользы от проведения адъювантной терапии больных раком желудка.

Однако результаты последних

исследований заставляют по новому оценить возможности адъювантной химиотерапии рака желудка. В исследовании японских авторов больным раком желудка II-III стадий выполняли гастрэктомию с лимфодиссекцией D2 с или без добавления в послеоперационном периоде препарат S-1 (комбинированный препарат, состоящий из фторафура и ингибиторов фермента дигидропиримидиндегидрогеназы, разрушающего фторпиримидины) в течение года [2]. В исследование было включено 1059 больных и на сегодняшний день известны результаты 5-летнего наблюдения. Общая 5-летняя выживаемость в группе, получившей только хирургическое лечение, составила 61,1%, а в группе адъювантной терапии - 71,7% (снижение относительного риска смерти на 33%, HR=0,67, p<0,05), 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 53,1% и 65,4% соответственно (снижением относительного риска прогрессирования заболевания на 35%, HR=0,65, p<0,05). Лечение S-1 переносилось хорошо, основным проявлением токсичности было снижение аппетита. Нежелательные явления 3-4 степени выраженности наблюдалась лишь у 5% больных. Закончили 12-месячный прием препарата 66% больных, из них у половины потребовалось снижения дозы. Подгрупповой анализ показал, что улучшение результатов лечения при назначение адъювантной терапии наблюдалось вне зависимости от стадии заболевания, морфологии опухоли, возраста и пола больных. На основании этих данных авторы сделали вывод о том, что годичная адъювантная терапия пероральным фторпиримидином S-1 улучшает результаты лечения больных раком желудка II-III стадии, подвергнутых гастрэктомии с лимфодиссекцией D2.

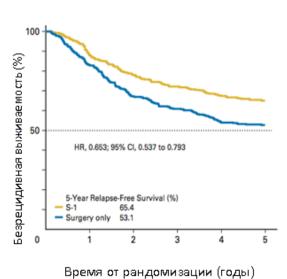


Рис. 1. Общая (A) и безрецидивная (B) выживаемость больных раком желудка после радикального хирургического лечения с или без адъювантной терапии S-1 [1].

А — Хирургическое лечение — Капецитабин + Оксалиплатин ове в разволять об в в разволять

Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных раком желудка после хирургического лечения с или без проведения адъювантной терапии комбинацией CAPOX [2].

Другое исследование (CLASSIC) было также выполнено в странах Азии (Китай, Корея, Тайвань) у больных раком желудка после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 [3]. В этом исследовании, в которое было включено 1035 больных, в качестве адъювантной терапии использовали комбинацию САРОХ (оксалиплатин в дозе 130 мг/м2 1 день и капецитабин в дозе 1000 мг/м2 внутрь 2 раза в день 1-14 дни, каждые 3 недели 8 курсов лечения). При среднем сроке наблюдения 34 месяца 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 59% в группе только хирургического лечения и 74% в группе адъювантной терапии (снижение относительного риска прогрессирования на 44%, HR=0,56, p<0,0001). Назначение химиотерапии сопровождалось развитием нежелательных явлений 3-4 степени у 56% больных (наиболее часто наблюдали нейтропению (22%), тромбоцитопению (8%), тошноту (8%) и рвоту (8%), слабость). Частота развития сенсорной нейропатии 1-2 степени составила 10%, и лишь у 3 больных это осложнение достигло 3 степени выраженности. Все 8 курсов терапии получили 67% больных, однако почти все они потребовали снижения дозы. Токсичность была причиной прекращения терапии у 10% больных. Подгрупповой анализ показал, что польза от проведения адъювантной терапии отмечена у больных N1-2, мужчин и не зависела от стадии заболевания и возраста. Авторы данного исследования так же сделали вывод о том, что проведение адъювантной терапии после гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 уменьшает риск прогрессирования заболевания у больных раком желудка.

Картина адъювантых методов лечения рака желудка будет неполной без упоминания химиолучевой терапии. Американские коллеги в исследовании SWOG-0116 показали, что введение 5-фторурацила и лейковорина до, в процессе и после лучевой терапии на верхний этаж брюшной полости СОД 45 Гр улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости больных раком желудка Т3-4 и N+ после гастрэктомии и лимфодиссекции D0-1 [4]. Данная методика стала стандартной в США, где гастрэктомия зачастую не сопроволесообразность добавление лучевой терапии к адъювантной химиотерапии САРОХ у больных раком желудка после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 [5]. Добавление лучевой терапии не улучшило результаты адъювантного лечения, хотя в группе больных с метастазами в регионарные лимфоузлы и была отмечена тенденция к улучшению безрецидивной выживаемости. Была предпринята попытка улучшения результатов химиолучевой терапии за счет замены 5-фторурацила и лейковорина на режим ЕСГ [8]. Предварительный анализ показал отсутствие преимуществ при использовании более интенсивной химиотерапии.

ждается расширенной лимфодис-

секцией. Большинство комментаторов пришло к заключению, что проведение лучевой терапии в данном случае компенсирует недоста-

точный объем оперативного вмешательства. В другом, уже корейском исследовании (ARTIST) была предпринята попытка оценить це-

В России проведение химиолучевой терапии при раке желудка в целом (включая местнораспространенные, не операбельные опухоли) и в качестве адъювантной терапии в частности не пользуется популярностью. Во всяком случае, в моей практике не было ни одного больного, получившего данное лечение в нашей стране. Методика облучения верхнего этажа брюшной полости трудоемка, требует современных ускорителей и тщательного дозиметрического планирования. Поэтому я не берусь обсуждать перспективы химиолучевого лечения при раке желудка в нашей повседневной практике. Тем более, что в России отмечается тенденция к увеличению числа больных, у которых гастрэктомия сопровождается лимфодиссекцией D2, после которой проведение химиолучевой терапии не доказало своего преимущества.

Еще одним подходом, исследовавшимся при операбельном раке желудка, является проведение лекарсственного лечения до и после операции. Cunnignam et al., оценивали эффективность добавления к операции 3 курсов лечения в режиме ЕСГ предоперационно и 3 курсов адъювантно.[7] Потенциальными преимуществами предоперационной системной терапии являлось ожидаемое увеличение частоты R0 резекции вследствие уменьшения размеров опухоли, элиминация микрометастазов, уменьшение выраженности симптомов, обусловленных опухолевым процессом, и оценка чувствительности опухоли к проводимой химиотерапии. Комбинация ЕСГ предусматривала введение каждые 3 недели эпидоксорубицина в дозе 50 мг/м2 и цисплатина 60 мг/ м2 и постоянную инфузию 5-фторурацила в суточной дозе 200 мг/ м2 в течение 21 дня. В исследование было включено 503 больных с резектабельной аденокарциномой желудка и нижних отделов пищевода, рандомизированно распределявшиеся на проведение радикальной операции с или без дополнительного лекарсвтенного лечения. Больные, получившие предоперационную химиотерапию продемонстрировали хорошую переносимость, меньшую опухолевую распространенность и одинаковую частоту послеопераци-

онных осложнений. Из 250 больных, рандомизированных в группу химиотерапии, 215 (86%) получили 3 курса предоперационно и 104 (42%) закончили 6 курсов химиотерапии. По сравнению с больными, которым была выполнена только операция, проведение системной терапии уменьшило относительный риск прогрессирования на 34% (HR=0,66, p<0,001) и риск смерти на 25% (HR=0,75, p=0,009), что позволило увеличить 5-летнюю выживаемость с 23% до 36%.

Выражу свое субъективное мнение, что предоперационная терапия рака желудка в ближайшее время не будет востребована в России. Это потребует изменения психологии хирургов, к которым в первую очередь попадают больные операбельным раком желудка, и, которые рассматривают это заболевание как чисто хирургическую проблему. Системность рака желудка, как и всех других злокачественных опухолей, требует мультидисциплинарного подхода, обсуждения тактики лечения больного, в том числе и целесообразность выполнени операции или проведения системной терапии на первом этапе, онкологами различных специальностей сразу после постановки диагноза. Пока это не станет повседневной практикой в работе любого онкологического учреждения предоперационная системная терапия у операбельных больных не будет популярной. Однако, уже сегодня онкологи-химиотерпевты могли бы более активно использовать в своей практике назначение адъювантной системной терапии. За последние годы получены убедительные свидетельства, что проведение адъювантной химотерапии достоверно улучшает отдаленные результаты оперативного лечения рака желудка, в том числе и подвергнутого операциям с включением лимфодиссек-

ции D2. Комбинация САРОХ широко используется в нашей стране для лечения колоректального рака и большинство практикующих химиотерапевтом имеют личный опыт ее применения. С учетом 15% разницы в 3-летней безрецидивной выживаемости у нас нет оснований отказывать в проведении адъювантной химиотерапии САРОХ больным раком желудка, имеющим общее удовлетворительное состояние после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 (как минимум при наличии метастазов в удаленных лимфоузлах).

Литература.

- 1. GASTRIC Group, Paoletti X., Oba K., Burzykowsky T. et al. Benefit of Adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA 2010; 303: 1729-37.
- 2. Sasako M., Sakuromoto S., Katai H. et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. J. Clin. Oncol. 2011; 29:4387-93.
 - 3. Bang Y.-J., Kim Y.-W., Yang H.-K. et

- al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. Lancet 2012; 379: 315-21.
- 4. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. (2012) Updated analysis of SWOGdirected Intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol 30:2327-2333.
- 5. Lee J, Lim do H, Kim S, et al. (2012) Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. J Clin Oncol 30:268-273.
- 6. Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki et al. (2011) Postoperative adjuvant chemoradiation gastroesophageal junction adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. J Clin Oncol 29(suppl):256s, abstr 4003.
- 7. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med

БИОСИМИЛЯРЫ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Появление новых противоопухолевых препаратов существенно улучшило результаты лечения большинства злокачественных опухолей. В последние годы увеличение результативности лекарственной терапии обусловлено разработкой препаратов с новыми механизмами действия и новых технологий их получения. На смену синтетическим противоопухолевым агентам пришли биопрепараты. По прогнозам



И.В. ПОДДУБНАЯ ГБОУ ДПО РМАПО Минздрав соцразвития РФ Москва

Трудно переоценить успехи современной лекарственной терапии. Появление новых противоопухолевых препаратов существенно улучшило результаты лечения большинства злокачественных опухолей. В последние годы увеличение результативности лекарственной терапии обусловлено разработкой препаратов с новыми механизмами действия и новых технологий их получения. Современные методы лекарственной терапии ведут к снижению смертности от онкологических заболеваний, но влекут за собой увеличение расходов. Современная онкология – это область медицины, которая доказывает быстрые темпы развития и внедрения последних достижений в области фармакологии: только в США с 2005 по 2007 г. Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA) одобрено 53 новых показания у существующих 18 препаратов (новых молекул). По данным FDA, количество заявок на исследования, связанные с разработкой новых препаратов в онкологии, возросло на 50% за 5 лет (с 2003 по 2008 г.) и составило почти 1500 заявок в год.

Нельзя забывать, что постоян-

аналитиков, более 40% в обороте биофармацевтических средств составят воспроизведенные биологические препараты или биосимиляры - преемники оригинальных биологических препаратов, которые утратили свою патентную защиту и эксклюзивность, одобренные по специальным процедурам на основе строгих требований, предъявляемых к данным о сопоставимости с оригинальными (референтными) препаратами и произведенные в результате воспроизведения полного технологического цикла. но увеличивающийся рост онколо-В 1980 г. образованы первые коммерческие биотехнологические компании - Amgen, Biogen, Genentech,

гической заболеваемости и старение населения в развитых странах будут способствовать увеличению бремени онкологической патологии. Ожидается 1% ежегодный рост новых случаев и смертельных исходов с опережающим приростом в Китае, России и Индии. В Ирландии к 2020 г. ожидаемый прирост числа новых случаев рака – 90% в сравнении с началом XXI в., а для таких развивающихся стран Азии, как Саудовская Аравия число случаев рака вырастет в 8-10 раз за 20-летний период. Количество новых случаев в мире может возрасти до 27 млн в год к 2030 г., а смертельных случаев – до 17 млн. Однако есть надежда, что будет увеличиваться количество видов злокачественных опухолей с высокой чувствительностью к лекарственной терапии, особенно при применении новых лекарственных агентов. Разработка новых препаратов – долгий и дорогостоящий процесс. Это занимает в среднем 15 лет и стоит до 800 млн дол. США. Существует достаточно пессимистичная итоговая статистика: из 5-10 тыс. соединений в предварительных исследованиях лишь 0,1% агентов доходит до стадии клинических испытаний, в результате только 10-20% в конечном итоге оказываются успешными.

Уже достаточно давно на смену синтетическим противоопухолевым агентам пришли биофармацевтические препараты, которые поистине совершили революцию в современной медицине и несомненно продолжат ее в будущем. Основой этого успеха являются достижения молекулярной биологии за последние 50 лет: расшифрована молекула ДНК (1950 г.), взломан генетический код (1960 г.), запущены простейшие биотехнологии (1970 г.).

Applied Biosystems, a с 1990-х годов по настоящее время появляются лидирующие биотехнологические лекарства (Rituximab, Eprex, Aranesp, Herceptin, Avastin и др.), продолжается изучение генома, исследование стволовых клеток, развивается генная терапия.

Основным достоинством механизма действия биопрепаратов является точечное, адресное воздействие на опухолевую клетку.

Биологические препараты заняли достойное место в современной терапии тяжелых хронических заболеваний. Более 200 биофармацевтических препаратов уже представлены на рынке (не считая вакцин), более 300 находятся в разработке. Общий оборот биофармацевтических препаратов превышает 20% мирового фармацевтического рынка и достигает 100 млрд дол. США. По оценке экспертов эта группа препаратов будет развиваться опережающими темпами и через 5 лет составит уже 1/3 мирового оборота лекарств, преодолев рубеж в 150 млрд дол. США. По прогнозам аналитиков более 40% в обороте биофармацевтических средств составят воспроизведенные биологические препараты. Биопрепараты - это крупные белковые или полипептидные молекулы, продуцируемые живыми организмами, имеющие, в отличие от синтетических молекул, более сложное строение. Существенно различаются между собой также простые и сложные биопрепараты: простые биопрепараты (например, кальцитонин) имеют массу 3,455 Да и 32 аминокислоты, а у моноклональных антител, т.е. сложных биопрепаратов, масса – 150 тыс. Да, они

содержат почти в 100 раз больше аминокислот. Структуру этих молекул невозможно сравнивать с синтетическими веществами, масса которых менее 200 Да, а аминокислоты в структуре совсем отсутствуют.

Логичным представляется факт увеличения стоимости препаратов нового поколения, что ограничивает их доступность немалому числу пациентов. Расходы на медикаментозное лечение опухолевой патологии возрастают с каждым годом и уже преодолели рубеж в 50 млрд дол. США. По данным США, стоимость 1 дня лечения биопрепаратами приблизительно в 20 раз дороже, чем синтетическими агентами: стоимость лечения Герцептином в год при раке молочной железы составляет 37 тыс. дол. США, терапия ревматоидного артрита или болезни Крона требует 50 тыс. дол. США в год при использовании Хумиры, а применение Церезима при болезни Гоше – 200 тыс. дол. США в год. В США на 6 основных биопрепаратов приходится 43% бюджета государственного медицинского страхования пенсионеров.

рики используются в странах с любой экономической ситуацией. Программы в области здравоохранения многих развитых стран направлены на масштабное увеличение на фармацевтическом рынке доли генериковых лекарств. Несмотря на то, что использование этих препаратов экономически более выгодно, существует 2 очень серьезные проблемы в их продвижении: это защита патентных прав на оригинальный препарат и соответствие качества генерика качеству оригинального препарата. В современной медицине есть немало наглядных примеров несоблюдения этих требований при изготовлении генерика, что настораживает и требует поиска других путей решения. Хорошо известно, что для создания поистине взаимозаменяемых препаратов должны быть соблюдены следующие основные критерии: одинаковые количественный и качественный составы активных субстанций, лекарственная форма и биоэквивалентность, которая подразумевает сходство фармакокинетических параметров и одинаковые эффективность и безопас-

Для создания поистине взаимозаменяемых препаратов должны быть соблюдены основные критерии: одинаковые количественный и качественный составы активных субстанций, лекарственная форма и биоэквивалентность, которая подразумевает сходство фармакокинетических параметров и одинаковые эффективность и безопасность.

Достаточно давно одной из попыток решения проблемы обеспечения медицинской помощью большего числа пациентов была разработка воспроизведенных препаратов. Для лекарственных средств, полученных путем химического синтеза, используется термин «генерики». Гененость. Проблема взаимозаменяемости биофармацевтических препаратов стоит еще острее, и это обусловлено их сложностью. Для воспроизведенных биофармацевтических препаратов термин «генерик» не является адекватным, так как считается, что воспроизвести полностью идентичСопоставимость

ный препарат невозможно, но можно добиться достаточно высокой степени соответствия воспроизведенного препарата оригинальному. Проблему взаимозаменяемости биофармацевтических препаратов удается решить только при условии строгого контроля процесса создания и вывода на рынок воспроизведенных биопрепаратов, или биосимиляров. В последние годы в этой области достигнут ряд обнадеживающих результатов.

Что же такое биосимиляры, или биоаналоги (biosimilars, follow, onbiologics) и каковы требования к их производству?

В соответствии с общим определением, биосимиляры – это преемники оригинальных биологических препаратов, которые утратили свою патентную защиту и эксклюзивность. Положение в крайней степени ответственное. Не будет ли оно служить препятствием к формированию процесса производства биосимиляров? В целом, нет: известно, что большинство оригинальных биопрепаратов, формирующих современный фармакологический рынок, потеряют патентную защиту к 2015 г. Это разрешает проблему их воспроизведения. Но следует понимать, что это не просто воспроизведенные химические агенты, а более сложные препараты в связи с большим размером и комплексной структурой их молекулы и потому требующие специфической организации производственных процессов воспроизведения.

Более того, существуют следующие нормативные определения, одобренные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и действующие в странах Евросоюза, Канаде и Японии: биосимилярами могут считаться биопрепараты, одобренные по специальным процедурам, на основе строгих требований, предъявляемых к данным о сопоставимости с оригинальными (референтными) препаратами.

Для соблюдения этого подхода должен быть выдержан сравнительный подход, который надежными аналитическими методиками подтверждает высокий уровень доказательности аналогичности структуры молекулы, а сопоставимое качество, безопасность и эффективность подтверждается клиническими исследованиями, доказывающими терапевтическую эквивалентность. Понятия «биологический препарат», «биоаналогичный препарат» (или «биосимиляр») в действующем российском Федеральном Законе (ФЗ) №61 «Об обращении лекарственных средств» от-

По мнению экспертного сообщества, наиболее полными и современными являются следующие определения этих категорий лекарственных средств:

- Биологическое лекарственное средство лекарственное средство, действующим веществом которого является вещество белковой структуры, полученное или выделенное из биологического источника, в том числе при помощи одного или нескольких перечисленных биотехнологических метолов:
- технология рекомбинантной ДНК;
 контролируемая экспрессия генов, кодирующих выработку биологически активных белков;
 методы гибридизации и моноклональных антител.
- Биоаналогичный лекарственный препарат воспроизведенный биологический лекарственный препарат, сходный по параметрам качества, безопасности и эффективности с зарегистрированным на территории Российской Федерации референтным биологическим лекарственным пре-

паратом.

• Референтный биологический лекарственный препарат - оригинальный биологический лекарственный препарат, зарегистрированный на территории Российской Федерации, который используется в качестве препарата сравнения во всех доклинических и клинических исследованиях биоаналогичного лекарственного препарата. Регулирование обращения биосимиляров в разных странах мира неодинаково: позиция ВОЗ - руководство «Оценка биологически подобных лекарственных средств» принято в октябре 2009 г. и рекомендовано для применения. Существуют регулируемые рынки, на которых применяются руководства, регламентирующие обращение оригинальных биофармацевтических продуктов и биосимиляров: это все страны Евросоюза, Канада, Австралия, Япония, США (для отдельных препаратов), страны, имеющие регламенты в стадии разработки - США, Малайзия, Турция, Тайвань, Южная Корея, Сингапур, Аргентина, Саудовская Аравия, Бразилия. Россия в отношении биофармацевтических препаратов относится к нерегулируемым рынкам наряду с такими странами, как Индия и Китай. Отчетливые различия просматриваются и в требованиях к генерическому веществу и биосимиляру в объеме изначальных инвестиций, времени до выхода на рынок и необходимом количестве пациентов в клинических исследованиях.

Для биоаналогов важнее всего сопоставимость. Тщательность контроля этого требования объясняет тот факт, что в Европе было одобрено мало биоаналогов. Даже для такого несложного препарата, как инсулин сопоставимость не может считаться само собой разумеющимся фактом. Известно о фактах отказов Европейского медицинского агентства в регистрации некоторых инсулинов. Технология создания биопрепаратов обеспечивается сложным производственным процессом на основе генной инженерии. Вся система разработки и производства биосимиляров направлена на обеспечение эквивалентности референтному продукту. Этот процесс содержит несколько очень непростых и разных функциональных этапов:

- 1. Модификация клетки-хозяина (это могут быть бактерии, млекопитающие, дрожжи) для производства рекомбинантных протеинов.
- 2. Выращивание клетки в контролируемых условиях (ферментация).
 3. Извлечение, рефолдинг, очистка создание лекарственного вещества. 4. Разработка стабильного готового лекарственного препарата.

Лидирующие биофармацевтические компании разработали технологии, обеспечивающие требуемую эквивалентность, поэтому различия между биосимиляром и референтным препаратом не более значительны, чем после изменений производственных процессов оригинального продукта. Однако далеко не всем фармакологическим компаниям удается на настоящий момент реализовать этот процесс в полной мере. Ограниченное количество компаний добиваются успеха в разработке, производстве и внедрении качественных биосимиляров. Сандоз (Швейцария) занимает лидирующие позиции в мире на регулируемых рынках; TEVA и Hospira входят в тройку лидеров. Идентичность пептидной структуры созданного продукта и оригинала наглядно продемонстрирована на примере Филграстима: при проведении аналитического сравнения биосимиляра Zarzio* и оригинального вещества Neupogen (методом картирования пептидов) не обнаружено ни дополнительных, ни потерянных пептидов, а первичная аминокислотная структура и положение дисульфидных мостиков были полностью идентичны.

вторич-

ной и третичной структур Zarzio и Neupogen подтверждена методом UV CD-спектроскопии: циркулярно-поляризованный свет используется для оценки структуры высшего порядка: ближние и дальние ультрафиолетовые спектры 2 агентов налагаются друг на друга, что показывает сопоставимость вторичной и третичной структур. Использование метода гель-изоэлектрического фокусирования с целью определения изоэлектрической точки и заряженных вариантов доказали, что Zarzio имеет даже меньшие отклонения и более высокую степень очистки, чем оригинальный препарат. Реальная возможность воспроизведения биопрепаратов безусловно позитивно скажется на результатах терапии пациентов. Предполагается, что применение биосимиляров будет способствовать повышению доступности и улучшению качества медицинской помощи. Это положение уже в настоящее время может быть подтверждено сведениями о биосимиляре Zarzio компании Sandoz: в Великобритании отмечается отчетливый рост применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) с целью первичной профилактики благодаря возросшей доступности терапии Г-КСФ после вывода на рынок биосимиляра Zarzio. В 2008 г. уменьшение применения Г-КСФ сменилось ростом использования: прирост относительно предыдущего года составил 13% в 2009 г. и 17% – в 2010 г. Данными немецких исследований подтверждено, что внедрение биосимиляров приводит к реальной экономии средств. Внедрение биосимиляра Эпоэтина привело к ежегодной экономии средств в размере 60 млн евро уже в 1-й год (-17,3%). Общая ожидаемая экономия средств от внедрения биосимиляров оценивается в 8 млрд евро за период до 2020 г. Однако создатели биосимиляров должны отчетливо понимать, какие сложности им придется преодолеть: инвестиции и время (значительные расходы - 75-250 млн на 1 препарат, время на разработку до 7-8 лет), строгое соблюдение технических и клинических характеристик.

Освещая проблему воспроизведения биопрепаратов, необходимо сделать несколько акцентов для практикующих врачей:

1. Принцип автоматического переноса всех характеристик оригинального препарата (генериковый подход) не должен применяться по умолчанию для любых биофармацевтических препаратов. Биосимиляры не являются генериками, поэтому необходимо различать биосимиляры, одобренные для обращения на регулируемых рынках и копии биофармацевтических препаратов, обращающиеся на нерегулируемых рынках. 2. Вопрос взаимозаменяемости для биофармацевтических препаратов в целом должен решаться положительно, но с учетом уровня представленных доказательств о соответствии референтному препарату; замена (в аптеке, в тендере) без согласования со специалистом ассоциируется с повышенным риском развития нежелательных явлений. Необходим высокий уровень информированности врача и пациента.

Заключение

Виологические препараты лежат в основе современной терапии тяжелых хронических заболеваний, их значимость возрастает одновременно с увеличением затрат на здравоохранение. Особенно остро этот вопрос стоит в клинической онкологии. Биосимиляры – достойная альтернатива оригинальным биологическим лекарственным средствам за счет повышения доступности высокотехнологичной лекарственной терапии. Необходимым условием безопасного обращения биосимиляров на рынке является четкое и законодательно закре-

пленное регулирование данной категории лекарственных средств: • Регулирование доступа биофармацевтических препаратов на рынок (стандартизованные требования регистрации).

• Обеспечение доказательной базы воспроизведенных биофармацевтических препаратов (доклинические и клинические исследования в соответствии с требованиями GCP). • Пострегистрационный мониторинг безопасности и эффективная система фармаконадзора.

Источник: Журнал «Современная онкология» №4/2011. Публикуется с разрешения автора.

Рынок биоаналогов

По итогам 2010 г. мировой рынок биосимиляров оценивался на уровне 172 млн долл., при этом, согласно прогнозам «Generics Bulletin», к 2017 г. объем продаж этих продуктов увеличится на 56,7% и достигнет 4 млрд дол. Согласно прогнозам другой компании «Biophoenix», в последние 15 лет отмечается значительный рост рынка биопродуктов, который, к 2016 г. может достичь 200 млрд дол. США. При этом основными драйверами роста станут препараты на основе моноклональных антител. Так, в соответствии с данными «Biophoenix», если в 2006 г. в структуре продаж биопродуктов преобладали эритропоэтины (20%), инсулины (11%), интерфероны (10%), то в 2016 г. львиная доля будет принадлежать лекарственным средствам, созданным на основе моноклональных антител (36%). По данным компании «Сандоз», прогнозируемый прирост мирового рынка биосимиляров в ближайшие несколько лет составит 20–25% в год. Уже к 2016 г. рынок биофармацевтических препаратов составит 150 млрд. долл. США, и около 40% этого объема будет принадлежать биосимилярам. Спрос на подобные препараты предопределен их более низкой ценой по отношению к оригинальным биофармацевтическим лекарственным средствам при сопоставимом качестве, эффективности и безопасности. Несмотря на значительный рост рынка, фармацевтические компании сталкиваются с трудностями при разработке и производстве биосимиляров. Так, помимо значительных инвестиций в исследования и разработку (75-250 млн. долл. США и в среднем 7-8 лет для вывода на рынок биосимиляра) в самой технологии производства есть много трудноконтролируемых этапов, так как синтез происходит внутри живых клеток.

Общество онкологов-химиотерапевтов и биоаналоги

Африки.

Крупнейшими потребителями биотехнологических

продуктов и биосимиляров являются страны Север-

ной Америки, Европы и Япония. При этом наиболее

быстрорастущими рынками этой продукции стали

страны Латинской Америки, Юго-Восточной Азии и

В декабре прошлого года Общество онкологовхимиотерапевтов приняло участие в работе комиссии Минздрава РФ, созданной для изменения закона о биоаналогах в России. Обществом были предложены положения об изучении биоаналогов, в т.ч. о проведении полноценных сравнительных клинических исследований. Поправки были приняты Минздравом. В настоящее время работа над законом ведется.

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РЕЗИСТЕНТНОГО К КАСТРАЦИИ.

С.Б. Петров¹, А.К. Hocoв¹, H.A. Bopoбьев² ФГУ "НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития" 1 ГОУ ДПО "Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию"2

В лечении больных распространенным раком предстательной железы (РПЖ) основное место занимает гормонотерапия, с помощью которой удается достичь лечебного эффекта более чем у 80 % пациентов, а биохимический ответ (снижение уровня 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 году, когда были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований, SWOG9916 и ТАХ327, в которых впервые было продемонстрировано улучшение показателей общей выживаемости у больных, подвергающихся химиотерапии по поводу ГРРПЖ [8]. В мае 2005 терапия доцетакселом была одобрена FDA для применения при метастатическом ГРРПЖ.

За последние несколько лет удалось добиться значительных успехов в понимании механизмов формирования гормонорезистентности. Это, в свою очередь, способствовало появлению новых групп препаратов, направленных на борьбу с опухолью, устойчивой к гормональному лечению.

Ингибиторы синтеза андрогенов и антагонисты АР

Одним из вариантов лечения больных ГРРПЖ может являться вторая линия гормонотерапии.

Кетоконазол – синтетический противогрибковый препарат, применяемый в терапии грибковых заболеваний с 1970 года. 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 В - CALGB) провела рандомизированное исследование III фазы 9583, в которое было включено 260 больных с прогрессией заболевания на фоне комбинированной андрогенной блокады. В первой группе пациентам проводилась отмена антиандрогенов с одновременным назначением кетоконазола, во второй группе больным назначался кетоконазол лишь при нали-

чии прогрессии по ПСА на фоне отмены антиандрогенов. В первой группе ответ по ПСА был зафиксирован в 30% случаев, во второй - в 13%. Объективный ответ в группе комбинированного лечения был достигнут у 14% больных. Полученные данные свидетельствуют о том, что кетоконазол может применяться в качестве второй линии гормонотерапии. Общая выживаемость в обеих группах существенно не различалась и составила 16,7 месяцев в группе комбинированного лечения и 15,3 месяца 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 месяц против 13 месяцев, Р<0,001). Эти данные показывают, что ответ по ПСА на вторую 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 (АР) в ткани простаты у больных РПЖ, резистентных к кастрации [23]. Результаты экспериментов in vitro и in vivo свидетельствуют о том, что повышенный уровень экспрессии АР приводит к трансформации клеток линии РПЖ из гормоночувствительного в гормонорефрактерный фенотип. Высокие уровни АР ассоциируются с изменением эффекта бикалутамида с антагониста АР на агонист АР, а ингибирование АР в моделях ГРРПЖ индуцирует регрессию опухоли [34]. В связи с этим большой интерес представляет разработка ингибиторов выработки экстрагонадных андрогенов и антагонистов АР. 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 АР.

Абиратерона ацетат блокирует образование тестостерона путем ингибирования СҮР17А1, фермента, также известного как 17α-hydroxylase/17,20 lyase. Этот фермент участвует в образовании DHEA и андростендиона, которые, в свою очередь, могут превращаться в тестостерон. В ходе

клинического исследования второй фазы была доказана эффективность применения абиратерона ацетата у пациентов, страдающих метастатической формой ГРРПЖ, резистентных к доцетакселу. В исследование было включено 47 пациентов, получавших абиратерон в дозе 1000 мг/сут. На фоне терапии снижение уровня ПСА на ≥30%, ≥50% и ≥90% отмечено у 68% (32 больных), 51% (24 больных) и 15% (7 больных) 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 в сравнении 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 пацентов, резистентных к доцетакселу, было включено 1195 больных метастатическим ГРРПЖ. Пациенты были рандомизированы на две группы. В первой группе больные получали абиратерон в дозе 1000 мг/ сут., в комбинации с преднизолоном 5 мгХ2р/сут. Пациенты второй группы получали комбинацию плацебо+преднизолон. Согласно предварительным результатам, в группе терапии абиратероном удалось добиться снижения риска смерти на 35% (НК 0,65; 95% СІ, 0,54-0,77; р<0,0001), а медиана выживаемости выросла на 36%. Медиана выживаемости в группе терапии абиратероном составила 14,8 месяцев, а в группе плацебо –

По данным дополнительного анализа увеличение медианы общей выживаемости возросло до 4,6 месяцев: медиана общей выживаемости - 15,8 месяцев в группе пациентов, получавших и абиратерона ацетат с преднизоном, против 11,2 месяцев - в группе, получавшей плацебо с преднизоном (р < 0,001).

Также было выявлено статистически достоверное увеличение показателя времени до прогрессирования в группе терапии абиратероном (10,2 месяца) по сравнению с группой плацебо (6,6 месяцев) (р<0,0001). Частота объективных ответов, оцениваемых по критериям RECIST, составила 14% в группе абиратерона и 2,8% в группе плацебо. Нежелательные явления 3/4 степени были отмечены в 55% случаев у пациентов, получавших абиратерон и в 58% случаев у пациентов, принимавших плацебо [3]. В настоящее время исследование продолжается.

В связи с выраженным положительным эффектом и хорошей переносимостью препарата, в апреле 2011 года абиратерона ацетат был одобрен FDA для применения у больных метастатическим ГРРПЖ, получавших ранее доце-

таксел, осенью 2011 года - абиратерона ацетат одобрен для применения по аналогичным показаниям в странах Евросоюза, в апреле 2012 года - в Российской Федерации под торговым наименованием Зитига.

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 ГРРПЖ (EAU Guidelines, 2011).

MDV3100 является новым антагонистом АР. MDV3100 имеет в 5 раз большее сродство к АР, чем бикалутамид. Он нарушает процесс транслокации АР в ядро и препятствует связыванию АР 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% 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, является эффективным препаратом при лечении гормоночувствительного РПЖ, однако, применение его ограничено в связи с высоким риском развития тромбоэмболий. Одним из возможных механизмов действия DES у больных, перенесших орхиэктомию либо терапию аналогами ЛГ-РГ, могут являться 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 двухлетняя выживаемость составляет 63%. Эстрогеном, применяемым в России, является синестрол.

Ингибиторы неоангиогенеза

Необходимым фактором роста и метастазирования клетки служит обеспечение её кислородом и питательными веществами, что возможно благодаря неоангиогенезу. Одним из медиаторов неоангиогенеза является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Отмечено, что у пациентов с метастатическим ГРРПЖ повышенный уровень VEGF в плазме крови ассоциируется с плохим прогнозом и прогрессией заболевания [17]. Ингибирование взаимодействий VEGF/VEGFR при

РПЖ в эксперименте приводит к развитию противоопухолевого эффекта. VEGF также способствует повышению проницаемости сосудов. Нормализация сосудистой стенки и уменьшение её проницаемости может обусловливать 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 на стадии клинических испытаний.

Одним из таких препаратов является 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, тромбоэмболия, кровотечение, протеинурия. В клиническом исследовании II фазы, проводимом Группой по изучению рака и лейкемии (CALGB), изучается эффективность комбинации бевацизумаб+доцетаксел+эстрам устин у больных метастатическим ГРРПЖ [29]. Согласно предварительным результатам, снижение уровня ПСА отмечено у 81% пациентов, среднее время до прогрессирования составило 9 месяцев, а медиана выживаемости - 21 месяц.

Другим препаратом, воздействующим на VEGF является афлиберцепт, или ловушка VEGF (VEGF-Trap). Афлиберцепт представляет собой белок, полученный рекомбинантным путем и состоящий из сегментов внеклеточных доменов рецепторов эпидермального фактора роста VEGFR1 и VEGFR2, соединенных с Fcфрагментом 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 и VEGFR. На сегодняшний день эти препараты также находятся в стадии клинических исследований как вариант терапии больных ГРРПЖ.

Вакцины в терапии ГРРПЖ

Другим современным направлением в терапии злокачественных опухолей является иммунотерапия, направленная на реализацию противоопухолевого ответа путем иммунизации организма пациента опухолеспецифичными антиге-

Вакцина Sipuleucel-T, созданная

на основе дендритных клеток, призвана стимулировать Т-клеточный иммунитет против кислой простатической 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 месяца больше по сравнению с контрольной группой и составила 25,8 и 21,7 месяцев 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.

Другим подходом в иммунотерапии онкологических заболеваний является блокирование CTLA-4 (цитотоксический ассоциированный с Т-лимфоцитами антиген - 4). CTLA-4 является членом семейства иммуноглобулинов, экспрессируется Т-лимфоцитами на поздних стадиях активации и ингибирует их пролиферацию. Блокирование CTLA-4 может способствовать активации и пролиферации опухолеспецифичных Т-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 ГРРПЖ [7]. На доклинических моделях было показано, что под воздействием облучения происходит улучшение высвобождения опухолевого антигена и усиление противоопухолевого эффекта. У 21% больных было отмечено снижение уровня ПСА >50% по сравнению с исходным уровнем. У одного пациента с измеряемым очагом заболевания был зафиксирован полный ответ. В настоящий момент данное исследование прополжается.

Ген Bcl-2 - новая мишень терапии ГРРПЖ

Устойчивость к апоптозу является одним 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 повышенная экспрессия Bcl-2 ассоциируется с развитием андрогенной независимости и устойчивости к терапии [25].

G3139 (облимерсен) - пре-

парат, блокирующий выработ-

ку 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 в сравнении с комбинацией доцетаксел+облимерсен у больных ГРРПЖ. Согласно предварительным результатам, объективный ответ по 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 являться 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 регресса опухоли при воздействии сразу на несколько членов семейства Bcl-2 [38]. С этой точки зрения более перспективным представляется АТ-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 АТ-101+доцетаксел+преднизон в сравнении с комбинацией доцетаксел+преднизон у больных ГРРПЖ [24].

Блокаторы белков теплового шока

Потенциальной мишенью для терапии больных РПЖ могут быть белки теплового шока - шапероны. Шаперо ны — класс белков, главной функцией которых является восстановление правильной третичной структуры повреждённых белков, а также образование и диссоциация белковых комплексов. Многие шапероны являются белками теплового шока, то есть белками, экспрессия которых начинается в ответ на рост температуры или другие клеточные стрессы [6]. Молекулярный шаперон HSP-90 ответственен за формирование и стабильность АР. Также, HSP-90 ответственен за стабилизацию других белков (Akt, Raf-1, Her-2, HIF-1α), 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 ГРРПЖ [18].

Другим шапероном, представляющим интерес, является кластерин. Кластерин (аполипопротеин J) — 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 андрогеннезависимой формы рака простаты [26].

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

Заключение

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 вышеизложенного 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 ГРРПЖ.

Список литературы

- 1. Попова О.П., Шегай П.В., Иванов А.А., Данилова Т.И., Алексеев Б.Я., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Пальцев М.А. Молекулярные механизмы развития рака предстательной железы: корреляция уровней ЕGF, HGF и VEGF с показателями гормональной рефрактерности
 // Молекулярная медицина.-2009.-№ 3.-С.
 38-44.
- 2. Русаков И.Г., Соков Д.Г. Эффективность бисфосфонатов в лечении метастазов рака предстательной железы в кости скелета // Фарматека. −2008.-№ 18.-С. 41-46.
- 3. Abdulla A, Kapoor A. Emerging novel therapies in the treatment of castrate-resistant prostate cancer // Can Urol Assoc J.-2011.-Vol.5(2).-P. 120-133.
- 4. Armstrong AJ, Creel P, Turnbull J, et al. A phase I-II study of docetaxel and atrasentan in men with castration-resistant metastatic prostate cancer // Clin Cancer Res.-2008.-Vol. 14.-P. 6270-6.
- 5. Bagnato A, Natali PG. Endothelin receptors as novel targets in tumor therapy // J Transl Med.-2004.-Vol. 2.-P. 16.
- 6. Banerji U. Heat shock protein 90 as a drug target: some like it hot // Clin Cancer Res.- 2009.-Vol. 15.- P. 9-14.
- 7. Beer TM, Slovin SF, Higano CS, et al. Phase I trial of ipilimumab (IPI) alone and in combination with radiotherapy (XRT) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) // J Clin Oncol.-2008Vol. 26(Suppl), abstract 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 TAX 327 study [abstract 147]. Proc ASCO Prostate Cancer

Symposium.-2007.

- 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.-Vol. 93.-P. 2149-57.
- 10. Carducci MA, Jimeno A. Targeting bone metastasis in prostate cancer with endothelin receptor antagonists // Clin Cancer Res.-2006.-Vol. 12.-P. 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.-Vol. 25.- abstract 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 bonemicroenvironment // Mol Cancer Ther.-2007.-Vol.;6(Suppl).-P. 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.-Vol. 28.-P. 1496-501.
- 14. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer // J Clin Oncol.-2008.-Vol.26.-P. 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.-Vol. 28, abstract 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.-Vol. 19.-P. 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.-Vol. 7.-P. 1932-6.
- 18. Heath EI, Hillman DW, Vaishampayan U, et al. A phase II trial of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer // Clin Cancer Res.-2008.-Vol. 14.-P. 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.-Vol. 26, abstract 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. -Vol. 67.-P. 2729-35.
- 21. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // N Engl J Med.-2010.-Vol. 363.-P. 411-22.
- 22. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade // Science.-1996.-Vol. 271.-P. 1734-6.
- 23. Linja M.J., Savinainen K.J., Saramaki O.R., et al. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer // Cancer Res.-2001.-Vol. 61.-P. 3550-5.
- 24. MacVicar G.R., Kuzel T.M., Curti B.D., 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. Miayake 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.-Vol. 92.-P. 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.-Vol.-60.-P. 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.-Vol. 65.-P. 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.-Vol.113.-P. 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.-Vol. 22, abstract 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.-Vol. 88.-P. 908-917.
- 31. S. O'Day, F. S. Hodi, D. F. McDermott, 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.-Vol.-28.-P.7.
- 32. Schellhammer P. Combined androgen blockade for the treatment of metastatic carcinoma of the prostate // Urology. 1996. Vol.47. P. 622–628.
- 33. Small EJ, Fratesi P, Reese DM, et al. Immunotherapy of hormonerefractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells // J Clin Oncol.-2000.-Vol. 18.-P. 3894-
- 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.-Vol. 15.-P. 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.-Vol.-20(7).-P.
- 36. Warren R, Liu G. ZD4054: a specific endothelin A receptor antagonist with promising activity in metastatic castrationresistant prostate cancer // Expert Opin Investig Drugs.-2008.-Vol. 17.-P. 1237-45.
- 37. Y Tsujimoto, J Cossman, E Jaffe, CM Croce. Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma // Science.-1985.-Vol. 228.-P. 1440 – 1443.
- 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 androgenindependent human prostate cancer PC3 cells // Mol Cancer Ther.-2005.-Vol. 4.-P. 1689-98.
- 39. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer // N Engl J Med .-2003.-Vol. 349.-P. 427-34.
- 40. Zhang H, Kim JK, Edwards CA, et al. Clusterin inhibits apoptosis by interacting with activated Bax // Nat Cell Biol.-2005.-Vol. 7.-P. 909-15.



КОСТНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ.

Русаков И.Г.¹, Мишугин С.В.¹ Косов А.А.² *ГКБ №57¹ НИИ урологии*² (Москва).

В настоящее время рак предстательной железы является одним из наиболее значимых заболеваний, с которым сталкивается мужское население всего мира. В Европе и США это наиболее часто выявляемая злокачественная патология, превосходящая по частоте рак легких и колоректальный рак. Рак простаты является второй по частоте причиной смерти от рака в США, и седьмой среди общей смертности[1,2]. В России в 2009 году выявлено 23845 новых случаев рака предстательной железы, из них локализованный рак (І-ІІ стадия) составил 44,8% III-IV стадий -53,4%. [35]

Большинство смертей, связанных с раком предстательной железы, ассоциированы с прогрессией заболевания и метастазированием, при котором почти всегда поражаются кости. Болевой синдром, переломы костей и компрессия спинного мозга являются следствием костного метастазирования. [3]

Среди всех гормонально зависимых опухолей, рак предстательной железы является наиболее чувствительной к гормональным воздействиям. Андрогенная депривация, в свое время предложенная Хаггинсом и Ходжесом, до сих пор является терапией выбора у пациентов с распространенным раком предстательной железы. Подавляя тестостерон, обеспечивающий развитие клеток опухоли, гормональная терапия способствует замедлению прогрессии опухоли у 90% пациентов с распространенным раком простаты. Однако эффектом андрогенной депривации является не только опухолевая супресиия, но и нарушение многих функций организма, одним из которых является остеопороз и повышение хрупкости костей. Таким образом, больные раком простаты находятся под двойным ударом в отношении костных осложнений, как от заболевания, так и от гормональной терапии.

Тестостерон и эстрогены являются важными звеньями в метаболизме костной ткани, поэтому хирургическая или медикаментозная кастрация уменьшает минеральную плотность скелета, что приводит к остеопорозу и увеличивает риск пе реломов. По мере старения уровень гормонов в организме падает, в результате чего также снижается минеральная плотность костей. Следовательно, уровень гормонов и минеральная плотность кости находятся в обратной зависимости. Кроме того, костные осложнения значительно влияют на общую выживаемость при раке предстательной же-

Пик плотности кости приходится на третью декаду жизни, после чего ежегодная потеря плотности составляет от 0.5% до 1%. Поэтому многие онкоурологи в США и Европе советуют проводить костную денситометрию во время андрогенной депривации с целью оценки плотности костной ткани и предупреждения развития остеопороза. [4, 5, 6, 7, 8]

Особенно подвержены риску костного метастазирования болькастрационно-резистентным раком предстательной железы, который является распространенной формой прогрессии рака простаты, развивающейся после хирургической или медикаментозной кастрации. Механизмы развития кастрационно-резистентного рака предстательной железы до конца не ясны, однако в последнее время появилась теория о двух перекрестных механизмах, андроген-зависимом и андроген-независимом, то есть путях, вовлекающих андрогенный рецептор и обходящих его[9].

Это частая и высоко злокачественная прогрессия рака, ассоциированная с плохим прогнозом, которая развивается у 10-20% больных в течении 5 лет. Более чем у 84% таких больных есть метастазы, а общая выживаемость не превышает 14 месяцев, однако, больные у которых метастазов не выявлено, находятся в группе высокого риска их появления. [10] Частота развития костных метастазов при раке предстательной железы сравнима с таковой при раке молочной железы, множественной миеломе и раке легкого. Однако метастазы рака простаты наиболее чувствительны к лечению по сравнению с другими злокачественными заболеваниями.

В норме ремоделирование костной ткани происходит многоступенчатым путем, вовлекающим несколько типов клеток костной ткани. Остеокласты разрушают минеральный скелет кости, что приводит к возникновению эрозивного дефекта. Мононуклеарные клетки подготавливают поверхность кости для активизации новых остеобластов, восстанавливающих структуру кости. Остеобласты синтезируют органический матрикс кости для восстановления повреждения. После чего костная ткань переходит в состояние покоя, которое находится в состояние незначительной клеточной активности до того момента, пока не начнется новый цикл ремоделирования. (рис.1)

Опухолевые клетки при РПЖ продуцируют вещества, стимулирующие как остеокласты, так и остеобласты. Активность остеокластов и остеобластов приводит к высвобождению ростовых факторов, стимулирующих рост опухолевых клеток, одновременно поддерживающих цикл резорбции кости и аномальный рост костной ткани (рис. 3) [27, 28, 29].

болеваний. Блокируя патологическую резорбцию костной ткани, они дают эффект в терапии осложнений при костных метастазах. Золедроновая кислота - препарат группы бисфофонатов, снижающий резорбцию кости путем ингибирования гиперактивности остеокластов. Механизм действия золедроновой кислоты основан на ингибировании нескольких важных звеньев

2. Повышение экспрессии
питанда РАНК

Питанд RANK

Остеобласты

Остеобласты

Остеобласты

4. Остеофласты способствуют
высеобхудению из коспосо матримсь
стимунирующие экспрессии
расстинирующие экспрессии
активные опетан

Puc.2 В основе «порочного круга» разрушения костной ткани лежит механизм положительной обратной связи, пусковым моментом которого является попадание опухолевых клеток в кость и секвешия ими факторов. стимулирующих остеобласты.

Подобная интенсивная стимуляция приводит к нарушению равновесия между процессами костеобразования и резорбции за счет увеличения активности остеобластов и избыточной деструкции костной ткани. Поскольку кость представляет собой «депо» факторов роста, резорбция костной ткани под действием остеокластов сопровождается их высвобождением. Высвобождение факторов роста в свою очередь стимулирует рост опухоли, замыкает порочный круг «деструкции кости» и приводит к развитию тяжелейших костных осложнений.

Костные метастазы на определенном этапе развития связаны с сильной болезненностью, обусловленной остеокласт-опосредованным разрушением кости. Таким образом, отсрочка или предупреждение развития костных осложнений является первоочередной задачей в лечении таких больных.

Существует множество вариантов лечения костных метастазов, таких как лучевая терапия, хирургическое лечение, химиотерапия, гормональная терапия и применение препаратов группы бисфосфонатов. На данный момент бисфосфонаты являются терапией выбора при гипокальциемии злокачественных за-

метаболизма остеокластов. Препарат функционально подавляет зрелые остеокласты, ингибирует их созревание, ингибирует мобилизацию остеокластов к месту резорбции кости, а также подавляет продукцию нескольких цитокинов и ингибирует инвазию и адгезию опухолевых клеток к костному матриксу. [33, 34]

Клиническое рандомизирован-

ровке 4 или 8 мг каждые 3 недели на протяжении 15 месяцев, и плацебо. Первичной конечной точкой исследования являлось появление первого костного осложнения, которое включало хирургическое и лучевое лечение кости, компрессию спинного мозга, патологический перелом или медикаментозная терапия костных болей.

Явления нефротоксичности у больных на фоне терапии золедроновой кислотой привели к двум модификациям протокола. Хотя никому во время исследования не потребовался гемодиализ, у 14 из 643 испытуемых отмечено значительное повышение креатинина сыворотки (у 7 пациентов, получающих препарат в дозировке 4 мг, у 5 получающих препарат в дозировке 8мг, и у 2 из группы плацебо). В следствии токсичности у больных получающих золедроновую кислоту в дозировке 8 мг, дозировку снизили до 4мг, а время инфузии препарата увеличили с 5 до 15 минут у всех исследуемых больных.

У больных, получающих золедроновую кислоту в дозировке 4 мг, отмечено значительно более низкое количество костных осложнений по сравнению с контрольной группой (33.2 против 44.2%; р=0.02) на протяжении 15-ти месячного исследования. Медиана времени до наступления первого осложнения увеличилась с 321 до 488 дней (р=0.009). Снижение костных осложнений в группе больных, получающих препарат в дозировке 4 мг, оставалось значимым на протяжении 24 месяцев (38 против 49%; p=0.028). Медиана общей выживаемости у больных на золедроновой кислоте увеличилась незначительно (с 464 дней из группы плацебо до 546 из группы золедроновой кислоты; р=0.049).

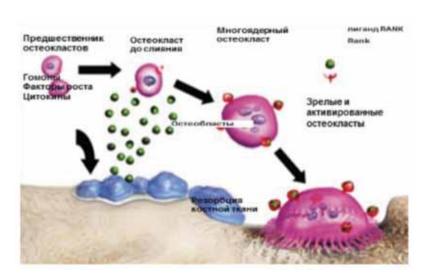


Рис.1 Кость представляет собой динамичную ткань, которая постоянно подвергается перестройке и ремоделированию. При физиологическом ремоделировании кости активные остеокласты прикрепляются к костному матриксу и секретируют ферменты и кислоты, вызывающие разрушение костной ткани (процесс, известный как «резорбция кости»). После разрушения участка кости остеокластами остеобласты мигрируют в образовавшийся «провал» и начинают продуцировать костный матрикс, который впоследствии подвергается минерализации с образованием новой костной ткани (процесс, известный как «костеобразование»). В норме процессы резорбции и образования костной ткани уравновешены.

Reduced proportion of patients with 2 1 SRE #+0.021 ### AD 222 ### AD 222

The only bisphosphonate proven to reduce risk

Рис.3

ное многоцентровое исследование 3 фазы (протокол 039) по оценке эффективности применения золедроновой кислоты в лечении больных метастатическим кастрационнорезистентным раком предстательной железы включило 643 пациента асимптоматическим или минимально симптоматическим метастатическим раком. Исследование включало две группы больных, получающих золедроновую кислоту в дози-

Однако важным фактом является то, что применение золедроновой кислоты не влияет на течение опухолевого процесса, а лишь оказывает эффект в отношении костных метастазов.

Еще недавно больные метастатическим раком могли получать только симптоматическое лечение, связанное со снижением костных осложнений. Но в последнее время клинические исследования пока-

зали, что ингибирование остеокластов в костной ткани может привести к предотвращению развития костных метастазов. В этих исследованиях был оценен препарат деносумаб, являющийся моноклоанальным человеческим антителом, ингибирующим RANK-лиганд. RANK-лиганд является белком необходимым для образования и метаболизма остеокластов. Путем ингибирования RANK-лиганда, деносумаб предотвращает разрушение кости и предотвращает выработку факторов роста, делая среду неблагоприятной для роста опухолевых клеток(рис.5).

низме достигал 46 дней, а супрессия костного маркера NTx продолжалась на протяжении 84 дней. Также препарат доказал свою эффективность в снижении риска переломов у больных раком предстательной железы, находящихся на максимальной андрогенной блокаде. В исследовании, проведенном M. Smith и соавторами, было установлено, что двукратное годовое применение деносумаба у таких больных, связано с повышением минеральнй плотности кости, что в свою очередь снижает риск переломов (рис.6).[11, 12, 13, 14, 15,



Рис. 4 Деносумаб - иммуноглобулин класса IgG с низкой молекулярной массой и длительным периодом полувыведения, обеспечивающими простоту введения и большую продолжительность действия. Высокая аффинность деносумаба к лиганду RANK обуславливает высокую степень его связывания с целевым антигеном и, как следствие, более эффективное подавление лиганда RANK.

На данный момент деносумаб уже доказал свою эффективность в отношении профилактики постменопаузального остеопороза, а также остеопороза, ассоциированного с применением ингибиторов ароматазы при раке молочной железы. Пациентам с костными поражениями вследствие множественной миеломы и рака молочной железы деносумаб вводился подкожно, период его полураспада в орга-

Результаты данного исследования показали, что использование деносумаба подкожно два раза в год значительно увеличивало ВМD всех участков и снижало частоту новых переломов позвоночника у мужчин, получающих ADT по поводу неметастатического рака предстательной железы.

Подкожное применение деносумаба сопровождалось значительным повышением ВМD дист

ют резорбцию костной ткани и повышают минеральную плотность кости. На основании полученных данных, Деносумаб получил одобрение FDA, зарегистрирован в Евросоюзе и РФ под торговым названием Пролиа™ для лечения потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин, с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию.

тальной 1/3 лучевой кости, для ко-

торой не было сведений о поло-

жительном эффекте бисфосфона-

тов или селективных модуляторов

маба в дозе 60 мг каждые 6 меся-

цев хорошо преносятся, ингибиру-

Подкожные инъекции деносу-

эстрогеновых рецепторов.

Применение Деносумаба для профилактики осложнений со стороны костной ткани у пациентов с метастатическим раком предстательной железы

Исследование третей фазы проводилось с целью оценки эффективности деносумаба в отношении отсрочки и предотвращения скелетных осложнений у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы и метастазами в кости. В этом рандодвойном-слепом мизированном плацебо-контролируемом маскированном исследовании с активным контролем, включившем 1901 пациента, эффективность и безопасность применения деносумаба противопоставлялась применению золедроновой кислоты. Больные кастрационнорезистентным раком простаты (n=1901) и хотя бы одним костным метастазом, но без предварительного применения бифосфонатов, получали деносумаб 120мг подкожно и внутривенно плацебо (n=950), либо подкожно плацебо и внутривенно золедроновую кислоту 4мг (n=951), дозировка корректировалась под клиренс креатинина каждые 4 недели. Всем пациентам было рекомендовано принимать кальций и витамин D, в качестве поддерживающей терапии (рис.7).

В результате исследования выяс-

Критерии включения

юстными метастазами

настоящее время или в

Период вилючения: Май 2006 — Декабрь 2008

•Последняя дата учета данных: Октябрь 2009

Критерии исключения

Гормонрезистентный

резистенный) рак

(кастрационн

В/н терапия

нилось, что деносумаб значительно отсрочил первые проявления костных осложнений в сравнении с золедроновой кислотой, (коэффициент риска 0.82; 95% СІ: 0.71, 0.95; р = 0.008.) Медиана времени до наступления первого костного осложнения во время исследования составила 20.7 месяца в группе деносумаба против 17.1 месяца в группе золедроновой кислоты, разница составила 3.6 месяца (рис. 8).

фициент риска 0.82; 95% CI: 0.71, 0.94; p = 0.004) (рис.9).

Большая супрессия костных маркеров uNTx и BSAP была отмечена в группе деносумаба в сравнении с золедроновой кислотой (p < 0.0001 for both).

Общие побочные эффекты наблюдались в обеих группах, и существенно не различались (97% в каждой группе). Частота серьез-

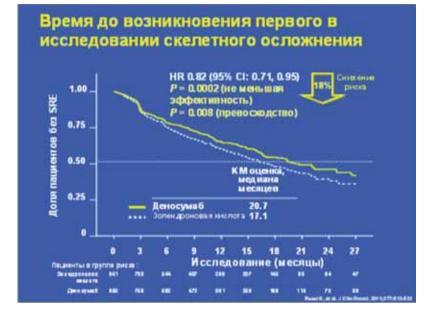


Рис. 6

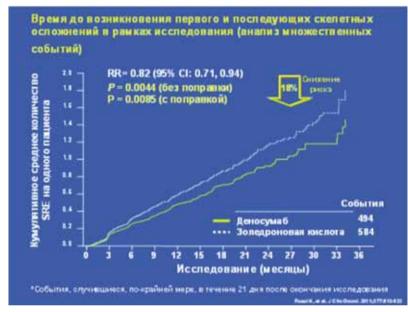


Рис. 7

Дизайн исследования Деносумаба в сравнении с

предстательной железы и метастазами в кости

золедроновой кислотой в профилактике скелетных

осложнений у мужчин с кастрационно-резистентным раком

Деносумаб также отсрочил время до первого и последующих костных осложнений (множественный анализ событий) (коэф-

Деносумаб 120 мг п/к и плацебо

в/в" каждые 4 недели (N = 951)

Золедроновая кислота 4 мг в/в и

плацебо п/к каждые 4 недели

ных побочных эффектов также была примерно на одном уровне (63% деносумаб против 60% золедроновой кислоты). Наиболее часто развивались следующие нежелательные явления, характерные для пациентов с поздней стадией рака: анемия, боль в пояснице, снижение аппетита, тошнота и утомляемость.

Реакции острой фазы, а также необходимость уменьшения дозы препарата по причине почечной токсичности чаще отмечались у пациентов группы золедроновой кислоты. Явления гипокальшиемии отмечены у 13% больных из группы деносумаба и 6% из группы золедроновой кислоты. Остеонекроз челюсти случился у 22 больных (2.3%), получивших деносумаб и у 12 (1.3%), получивших золедроновую кислоту. Статистически значимые различия между группами по частоте ОНЧ не выявлены (p = 0.09). Общая выживаемость (коэффициент риска 1.03; 95% CI: 0.91, 1.17; p = 0.65) и время до прогрессии опухоли (HR 1.06; 95% СІ: 0.95, 1.18; р = 0.30) были на одном уровне в обеих группах. [21, 22, 23, 24, 25, 26]

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что Деносумаб, вводимый подкожно в дозе 120 мг один раз в ме-

Основная/дополнительные конечные точки: вмD - минеральная плотность кости

Поясничный отдел позвоночника

Проясимальный отдел бедренной кости

Поясничный отдел позвоночника

Проясимальный отдел бедренной кости

Поясности пояс

Рис.5

Краткая информация

ИЗ 1468 рандомизированных пациентов, 62% (п = 912) завершили 36-месячное исследование. Основной итоговый показатель: в группе деносумаба, ВМD поясничного отдела позвоночника значительно увеличилось (на 6,7%) в сравнении с группой плацебо на 24 месяце (5.6% против −1.0%; $P \le 001$). ВМD поясничного отдела позвоночника значительно увеличилась в группе деносумаба после 1 месяца и продолжила увеличиваться до 36 месяца в сравнении с плацебо ($P \le 001$) на всех временных отрезках) Подкожное применение деносумаба также значительно увеличило ВМD проксимального отдела бедренной кости

При межгрупповом сравнении различия были значимыми на всех временных отрезках ($P \leq 0.01$ для всех сравнений).

К тому же, подкожное применение деносумаба значительно увеличило ВМD всех измеренных участков скелета для каждой подгруппы пациентов, включая пожилых мужчин и мужчин с более низким исходным уровнем ВМD, высокими концентрациями сывороточного С-телопептида (sCTx) и тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP), с переломами позвоночника в анамнезе в начале исследования

Рис. 6 Первичной конечной точкой исследования (критерий отсутствия превосходства препарата сравнения) являлось время до первых костных осложнений во время исследования, таких как патологический перелом, облучение или хирургическое лечение кости или компрессия спинного мозга. Необходимым условием для анализа вторичных конечных точек, направленных на доказательство превосходства исследуемого препарата, являлось установление отсутствия превосходства препарата сравнения над исследуемым препаратом (р < 0,05).

 Согласно протоколу и инструкции по примененно Зометы, доза для в/в введения рассчить вались в зависимости от исходного клиреновиреативина, и интервалы мех ду

введениями препарага определялись с учегом уровнякреатичных крови. Доза для піх инъекции не корректировалась при повышении уровня креатинина в крови.

Согласно рекомендациям руководства ЕМА, в случае установления отсутствия превосходства препарата сравнения подобный двухступенчатый дизайн статистического анализа позволяет без ущерба для качества анализа оценить потенциальное превосходство исследуемого препарата над препаратом сравнения.

В соответствии с протоколом, критерием отсутствия превосходства препарата сравнения являлось время до первого костного ослжнения в период исследования, а критерием превосходства исследуемого препарата - время до первого и последующих костных осложнений в период исспелования

сяц превосходит золедроновую кислоту по эффективности в предотвращении скелетных осложнений и увеличению времени до возникновения множественных скелетных осложнений у пациентов с костными метастазами кастрационнорезистентного рака предстательной

миотерапией. Также больным было рекомендовано проведение сопроводительной терапии кальцием и витамином D. Первичной конечной точкой исследования являлось время появление первого метастаза в кости или летальный исход, независимо от причины. Вторичной конечной точкой исследования являлось время появления первого метастаза в кости, исключая смерть больного, и общая выживаемость (рис.10)

Уровень побочных эффектов в двух группах существенно не отличался, за исключением остеонекроза челюсти и гипокальциемии. У 33 (5%) пациентов, получавших деносумаб развился некроз челюсти, в то время как в группе плацебо таких осложнений не отмечалось. Гипокальциемия имела место быть у 12 (2%) пациентов на деносумабе и двух (<1%) на плацебо (рис.13)

Резюме по нежелательным явлениям

это может отдать преимущество клиническому применению деносумаба. Также деносумаб показал свою эффективность в отношении профилактики костных метастазов у больных кастрационнорезистентным раком предстательной железы, о чем говорит большое многоцентровое исследование, однако чтобы рассматривать препарат как общепринятый стандарт терапии для таких больных,

Плацебо (n = 705)

655 (92.9)

156 (22.1)

119 (16.9)

112 (15.9)

102 (14.5)

96 (13.6)

323 (45.8)

2 (0.3)

нические исследования.

Деносумаб (n = 720)

676 (93.9)

168 (23,3)

127 (17.6)

123 (17.1)

111 (15.4)

108 (15.0)

329 (45.7)

33 (46)

8 (1.1)

21 (2.9)

30 (42)

12 (1.7)

16.	Nakashima	Т,	Hayash	i M,
Fukunag	a T et al. Ev	ideno	ce for ost	eocyte
regulatio	n of bone h	iome	ostasis tl	ırough
RANKL	expression.	Nat.	Med. 1	7(10),
1231-12	34 (2011).			
17. 2	Kiong J, Onal N	1, Jilk	a RL, Wei	instein

RS, Manolagas SC, O'Brien CA. Matrixembedded cells control osteoclast formation. Nat. Med. 17(10), 1235-1241(2011).

18. Lum L, Wong BR, Josien R et al. Evidence for a role of a tumor necrosis factoralpha (TNF-alpha)-converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. J. Biol. Chem. 274(19), 13613-13618 (1999).

19. Kingsley LA, Fournier PG, Chirgwin JM, Guise TA. Molecular biology of bone metastasis. Mol. Cancer Ther. 6(10), 2609-2617 (2007).

20. Denosumab and bone-metastasisfree survival in men with castrationresistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial Matthew R Smith, Fred Saad, Robert Coleman, Neal Shore, Karim Fizazi, Bertrand Tombal, Kurt Miller, Paul Sieber, Lawrence Karsh, Ronaldo Damizo, Teuvo L Tammela, Blair Egerdie, Hendrik Van Poppel, Joseph Chin, Juan Morote, Francisco Gymez-Veiga, Tomasz Borkowski, Zhishen Ye, Amy Kupic, Roger Dansey, Carsten Goessl. November 16, 2011 DOI:10.1016/ S0140-6736(11)61226-9

21. XGEVATM. Package insert. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc, 2010.

22. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to fi rst bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. Cancer 2010; published online Nov16.DOI:10.1002/cncr.25762.

23. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostatespecifi c antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 2918-25.

24. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010; 28: 5132-39.

25. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011; 377; 813-22.

26. Lee RJ, Smith MR. Osteoclasttargeted therapy for metastatic prostate cancer. Therapy 2008; 5: 63-72.

27. Adami S. Bisphosphonates in prostate carcinoma. Cancer. 1997;80:1674-

28. Mundy GR. Mechanisms of bone

metastasis. Cancer. 1997;80:1546-1556. 29. Boyce BF, Yoneda T, Guise TA.

Factors regulating the growth of metastatic cancer in bone. Endocr Relat Cancer. 1999:6:333-347.

30. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al, and for the Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlledtrial of zoledronic acid in patients with hormone-refractorymetastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94: 1458-68.

31. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al, and for the Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term effi cacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 879-82.

32. Novartis. Zometa (zoledronic acid) package insert. East Hanover, NJ: Novartis, 2009. http://www.pharma.us.novartis.com/ product/pi/ pdf/Zometa.pdf (accessed Feb

33. Roudier MP, Morrissey C, True LD, Higano CS, Vessella RL, Ott SM. Histopathological assessment of prostate cancer bone osteoblastic metastases. J Urol 2008; 180: 1154-60.

34. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast diff erentiation and activation. Nature 2003; 423: 337-42.

35. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова "Злокачественные заболевания в России в 2009 году (заболеваемость и смертность)" Москва 2011

36. Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, et al. Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase 3 clinical study. J Urol 2008;179:152-5.

Дизайн исследования: международное, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое 3 фазы Главные кригерия включения Кастрационно-резистентный РГСИ. Общий урозень тестостерона в оы горотке Деносумай 120 мг п/к € 50 нг/дл каждые 4 недели (N = 716) Высовий риск метастазиро ванил в кости

– DCA= 8.0 влия на протеке на в 3 весяще веред развдо изващей выли

– Удво въе уровая DCA в течев и е 40.0 Поддержка Са и витамином D лавим е критерии исключения Плацебо 120 мг пж метастазы каждые 4 недели (N = 716) моцеральные мегастахы() а (волоуо финл. манианочолов) Герагия в/в биоф оофонатам сть. бы в мя та ста вирования в иостирю ткань Первичные бреня до вогаления верхою негастага в юста (санатонгою ила Ососиито игол) конечные точки ERE RETARNESSEE FOR CALL BOOMS TO CASE TO Еремя до появления первого костного метаствав
 Как свиятомного, так в Фесенитомного Вторичные

Общея высопримость.

Рис. 10

конечные точки

железы. Применение Деносумаба не требует контроля почечной функции и коррекция дозы не отмечено острофазовых реакций, обусловленных Деносумабом

Деносумаб был одобрен к использованию в США, Евросоюзе, Австралии, Канаде у больных с костными метастазами солидных опухолей для отсрочки и снижения риска развития скелетных осложнений. В России Деносумаб зарегистрирован под торговым названием Эксджива™ для профилактики осложнений со стороны костной ткани (патологические переломы, облучение кости, компрессия спинного мозга или хирургическое вмешательство на кости) у взрослых с солидными опухолями, метастазирующими в кость.

Перспективным направлением лечения пациентов кастрационнорезистентным раком простаты является предостращение развития костных метастазов. В 2012 опубликованы результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового исследования 3 фазы для сравнения эффективности Деносумаба и плацебо на продолжительность жизни без костных метастазов у мужчин с кастрационнорезистентным раком предстательной железы со стремительно возрастающим уровнем ПСА и с отсутствием метастазов на исходном уровне.

В рандомизированное, многоцентровое, плацебо-кнтролируемое исследование 3 фазы, были включены 1432 больных кастрационнорезистентным раком предстательной железы без костных метастазов с высоким риском их развития (ПСА>=8нг/мл проведенный <=3мес до исследования, и/или время удвоения ПСП <=10мес). Больные были разделены на две равные группы по 716 человек: группу пациентов, получающих деносумаб подкожно в дозировке 120мг каждые 4 недели, и контрольную группу, получающих плацебо. Целью исследования было оценить продолжительность жизни без костных метастазов у больных с кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Пациенты были стратифицированы на группы риска и на группы с предшествующей, или выполнявшейся на момент исследования хизали значительное увеличение продолжительности жизни без метастазов в группе деносумаба с медианой в 4.2 месяца по сравнению с плацебо (29.5 месяца против 25.2 соответственно, коэффициент риска 0.85, 95% CI 0.73-0.98, p=0.028) (рис.11).

Выпомая сверть в годе воследоватья или в верводе ваблюдетья

Результаты исследования пока-

Это исследование продемонстрировало, что применение деносумаба у больных кастрационнорезистетным раком предстательной железы может отсрочить появление костных метастазов. [17, 18, 19, 20]

Частота, п (%)

Боли в спине

Артраягия

Серь езные НЯ

1 rea

2 ro.g

3 год

Гипокальциения

Диарея

(OH'I):

Нежелательные явления (НЯ)

Инфекции мочевых путей

суммарная частота

Подтвержденный остеонекроз челюстей

Наиболее частые в каждом рукаве

костную ткань Сивтиения риска HOCTH IN GES HR 0.85 (95% CI 0.73, 0.98) P= 0.028 Медиана 0.2 Месяцы События 25.2 Деносунаб: 29.5 335 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 Месяцы исследование 7 % 651 565 500 421 375 545 200 285 216 %8 137 55 60 56 7 % 655 665 521 456 400 568 324 275 228 885 163 111 55 85

Выживаемость без метастазов в

Также деносумаб значительно отсрочил время появления первого метастаза (33.2 [95% СІ 29.5-38.0] против 29.5 [22.4-33.1] месяца; коэффициент риска 0.84, 95% СІ 0.71-0.98, р=0.032) (рис.12).

РЕЗЮМЕ

Деносумаб показал лучшие клинические результаты, чем золедроновая кислота в предупреждении костных осложнений у

Время до появления первого костного метастаза

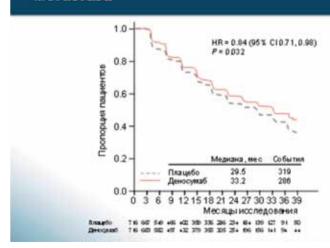


Рис. 12

Общая выживаемость в группах не отличалась (деносумаб, 43.9 [95% СІ 40.1] месяца против плацебо 44.8 [40.1], коэффициент риска 1.01, 95% CI 0.85-1.206 p=0.91).

больных с метастатическим и кастрационно-резистентным раком предстательной железы, а так как частота и тяжесть побочных эффектов была примерно схожей,

Список литературы:

потребуются дополнительные кли-

- 1. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. Ann Oncol 2005 Mar;16(3): 481-8
- 2. Jose D. Debes, M.D., Donald I. Tindall, Ph.D. Mechanisms of Androgen-Refractory Prostate Cancer 2004. N Engl J Med 351;15 Oct 7(10) 2004.
- 3. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW. Racial and ethnic differences in advancedstage prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 388-95
- 4. Liao J, Schneider A, Datta NS, McCauley LK .Extracellular calcium as a candidate mediator of prostate cancer skeletal metastasis . Cancer Res 2006; 66:
- 5. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1: 293-7.
- 6. Krupski TL, Smith MR, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Litwin MS. Natural history of bone complications in men with prostate carcinoma in androgen deprivation therapy. Cancer 2004; 101: 541-9.
- 7. Eastham JA. Bone health in men receiving ADT for prostate cancer. Urology 2007; 177:17-24.
- 8. Alfredo B, Luigi D, Carlo T. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat A.P.M.C Vol: 5 No.1 January-June 2011 13 content as measured by dual energy absorptiometry in patients without apparent bone metastasis given anti androgen therapy. J Urol 2002; 167:2361-7.
- 9. Feldman D.J., Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. Nat Rev Cancer 2001; 1:34-
- 10. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH 3rd,et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. Clin Cancer Res 2004 Jan;10(2):440-8.
- 11. France World Health Organization (WHO). World Cancer Report 2008. International Agency for Research on Cancer, Lvon. (2008)
- 12. Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sorensen HT. Skeletalrelated events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007).J. Urol. 184(1), 162-167 (2010).
- 13. Schulman KL, Kohles I. Economic burden of metastatic bone disease in the U.S. Cancer 109(11), 2334-2342 (2007).
- 14. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature 423(6937), 337-342 (2003).
- 15. Roodman GD, Dougall WC. RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. Cancer Treat. Rev. 34(1), 92-101 (2008).

РАЗВИТИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Преимущества индивидуализации лечения больных

Персонализированную медицину определяют как индивидуальный подход к выбору препаратов в соответствующей дозе на основании определенных критериев. В основе концепции персонализированного подхода лежат знания о соматических и наслелственных патологических молекулярных изменениях (о молекулярной генетике), которые связаны с течением болезни, прогнозом, ответом на лечение и риском развития побочных эффектов. Крайне важным является практическое применение и обобщение этих знаний при лечении конкретного пациента. Хотя мы далеки от разработки по-настоящему индивидуализированного подхода к лечению большинства пациентов, в сфере онкологии уже наступила эра таргетной терапии, которая ориентирована на определение доступных на сегодняшний день биомаркеров. Диагностические тесты уже давно заняли важное место в лечении онкологических заболеваний. Их значение возрастает по мере того как ученые выявляют новые прямые зависимости эффекта терапии и результатов молекулярной диагно-

Так как таргетная противоопухолевая терапия была разработана

препаратов. Широкая доступность автоматизированных экстракторов нуклеиновых кислот, термоблоков и приборов для секвенирования ДНК, широкомасштабное лицензирование стандартных молекулярных методов и свободный доступ к электронным базам данных по нуклеотидным последовательностям генов привело к значительному упрощению разработок многих диагностических процедур, основанных на молекулярной патологии. Большинство исследований осуществляется в специализированных лабораториях с большим опытом и набором необходимого оборудования, что сокращает расходы. В США качество работы лаборатории обеспечивается Дополнениями к руководству по улучшению клинико-лабораторной работы, аккредитацией Колледжа американских патологов и других профессиональных сообществ, а также за счет требований на местном уровне. Большинство учреждений, занимающихся молекулярной патологией, не получают разрешение в FDA и не проходят процедуру лицензирования в этой организации, однако лаборатории в Нью-Йорке направляют документацию по тестам для предварительного рассмотрения в Программе по клинико-лабораторной оценке. Лишь очень небольшое число тестов, которые производятся и промаются или отклоняются, и где выдается патент. Важно отметить, что запатентовать можно «процессы, оборудование, виды производства и химические соединения» [2], однако патенты нельзя получить на явления природы, например, на «явления, относящиеся к природным феноменам», «законы природы, естественные феномены и абстрактные

Патенты связаны напрямую с открытиями и коммерциализацией лекарственных препаратов и биологических продуктов. Эксклюзивные патенты на продукты являются инструментом, гарантирующим, что производители смогут привлечь достаточный капитал для идентификации, тестирования, получения лицензии на продукт и смогут вывести на рынок новые препараты. При отсутствии официально оформленных патентных прав на новые лекарственные препараты финансовые инвестиции будут перенаправлены в сферы с более благоприятным соотношением рисков и дохода. В связи с этим очевидно стимулирующее влияние системы патентов на фармацевтическую индустрию. Это признают даже критики системы патентов [4]. Аналогичным образом стимулирующие эффекты системы защиты патентных прав распространяются на патенты, выдаваемые на гены человека, используемые для клонирования с целью получения препаратов биологического проис-

интеллектуальной собственности, регулирующие права на информацию об этих биологических взаимолействиях, имеют большое значение для развития этой области.

Если система патентования стимулирует фармацевтический бизнес, то на академическую среду она влияет в меньшей степени. Большинство открытий в области генетики было сделано научными сотрудниками университетов, для которых источником финансирования является государство и для которых патенты не являются основной или сколько либо значимой мотивацией [7]. Более того, патентование диагностической технологии, связанной с оценкой молекулярных изменений, представляется более сложным процессом; степень защиты патента на порядок ниже, чем при патентовании новых молекул. Стимулирование процедур патентования последовательностей генов в сфере диагностики приводит к вытеснению уже существующих услуг и влечет нежелание лабораторий к внедрению новых методик [8]. В результате исчезает конкуренция, и, как следствие, повышаются цены, снижается качество, замедляется внедрение инноваций и снижается доступность этих важных медицинских услуг для пациента. Более того, исключение из этой сферы деятельности сотрудников университетов отрицательно скажется на обучении и клинических исследова-

рынке для родственных препаратов, при условии, если не будет злоупотреблений патентными правами и нарушений законодательства. При такой модели патенты, связанные с последовательностями генов, могут стать стимулом для знаковых открытий и коммерциализации методов детекции молекулярных нарушений и, как следствие, новых препаратов. С другой стороны, требуется время на внедрение появляющихся методик, что представляется негативным для бизнеса фактором.

В мире патентные ведомства выдали тысячи патентов на последовательности генов человека и взаимосвязи генотипа и фенотипа, однако, вопрос об их правовом статусе остается спорным. Несколько случаев судебных разбирательств, проходящих в настоящее время, помогут разъяснить и обосновать законодательные механизмы в этой сфере. Последовательности генов играют важную роль в терапевтических разработках. Однако легкий доступ к информации, содержащейся в патентах, предметом которых являются гены, также имеет критическое значение для прогресса персонализированной медицины. Таким образом, суды должны придерживаться взвешенного курса при рассмотрении патентов, связанных с генами, и контролировать баланс, подтверждая валидность патентов, имеющих значение для защиты разработок лекарственных препаратов, и лишая правовой поддержки патенты, которые создают потенциал для монополизации сферы генетического тестирования.

Заболевание	Препарат	Мишень	Частота встречаемости молекулярных изменений (наиболее чувствительная группа больных)	Эффективность (частота ответов) терапии в группе больных с «целевым» молекулярным типом
Немелкоклеточный рак легкого	Гефитиниб	EGFR	15-30% (в РФ - 20%)	50-80%
Немелкоклеточный рак легкого	Кризотиниб	ALK	2-7%	>80%
Меланома	Дабрафениб	BRAF	45%	53%
Колоректальный рак	Цетуксимаб	KRAS	40%	61% (в сочетании с FOLFOX)

Таблица 1. Лучшие примеры персонализации терапии у онкологических больных

таким образом, чтобы оказывать непосредственное влияние на биохимические механизмы, участвующие в прогрессировании злокачественного роста, она потенциально может обеспечить пациентам большие преимущества при меньшей частоте осложнений по сравнению с используемыми в настоящее время химиотерапевтическими препаратами. Подходы к лечению, разработанные на основе знаний молекулярной патологии, позволят обеспечить проспективный отбор больных с большей вероятностью ответа на терапию. Ненужно будет назначать определенный препарат всем пациентам, гадая «поможет - не поможет». Персонализированный подход позволит существенно снизить количество больных с гипотетической неэффективностью лечения, тем самым, сэкономить время на их лечение, сократить расходы и увеличить эффективность. Персонализированная медицина позволяет использовать дорогие препараты с более высоким соотношением цены/качества.

Кроме того, изучение новых таргетных препаратов дешевле по сравнению с открытием и разработкой других фармацевтических

даются в виде наборов клиническим лабораториям, должны проходить процедуры проверки и лицензирования в FDA.

Патентование последовательностей генов как фактор развития персонализированной медицины

Использование информации о молекулярной патологии для разработки и назначения лекарственных препаратов поднимает новые важные вопросы, связанные с патентованием. В России, США и Европе патент дает обладателю эксклюзивное право на производство, использование и продажу изобретения в течение 20 лет с момента его регистрации. Согласно закону США о патентах, открытия, претендующие на получение патента, должны быть новыми, нетривиальными и полезными для практики [1]. По определению претендующее на получение патента открытие должно расширять границы существующих представлений. Заявки на получение патента направляются в Бюро по регистрации патентов и товарных знаков США (USPTO), где они принихождения (моноклональные антитела, вакцины, цитокины и т.п.) [5]. Однако вопрос о патентовании связи между генетическими вариантами и клиническими фенотипом вызывает противоречия. Подобные патенты широко подвергались критике, а их легитимность ставилась под сомнение. Это касается патентов, в которых напрямую описывались взаимосвязи генотипа и фенотипа, а также непосредственно генные последовательности [5,6]. Так как взамодействия генотипа и фенотипа являются центром персонализированной медицины, правила защиты

ниях. Повышение интереса к развитию диагностических методик внутри фармацевтической индустрии, минуя академическую среду, может повлиять на снижающийся интерес. Контроль внутри компаний над разработкой новых методик позволит производителям препаратов обеспечить стандартизацию анализов, получить специфические требования к качеству и дополнительные источники дохода в виде новой интеллектуальной собственности. Корпортивная диагностика может служить средством, при помощи которого компании сохранят долю на

ЛИТЕРАТУРА

- 1. 35 U.S.C. §§ 101-103 (2006).
- 2. 35 U.S.C. § 101 (2006).
- 3. Diamond v. Diehr. 450 U.S. 175, 185
- 4. Bessen J, Meurer MJ. Patent Failure: How Judges, Bureaucrats, and
- Lawyers Put Innovators at Risk. Princeton, NJ: Princeton University Press; 2008.
- 5. Klein RD. Gene patents and genetic testing in the United States. Nat Biotechnol. 2007;25:989-990.
- 6. Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society. Revised
- Draft Report on Gene Patents and Licensing Practices and Their Impact
- on Patient Access to Genetic Tests (2010). http://oba.od.nih.gov/SACGHS/
- sacghs_documents.html. Accessed February 10, 2010.
- 7. Klein RD, Mahoney MJ. LabCorp v Metabolite Laboratories: the Supreme Court listens, but declines to speak. J Law Med Ethics. 2008;36:141-
- 8. Cho MK, Illangasekare S, Weaver MA, et al. Effects of patents and
- licenses on the provision of clinical genetic testing services. J Mol. Diagn. 2003;5:3-8.

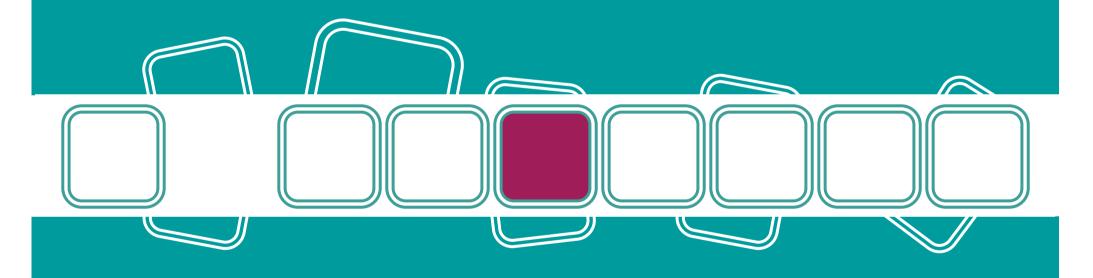




ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Национальная программа общества онкологов-химиотерапевтов

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

ПОДРОБНОСТИ НА САЙТЕ

WWW.CANCERGENOME.RU

Регистрация в программе на стенде RUSSCO Российский онкологический конгресс 2012

ДА ЗДРАВСТВУЕТ ВСЕОБЩАЯ ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ! ИЛИ HET?



Жуков Н.В., член правления Обществаонкологов химиотерапевтов, зав. отделом оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФГБУ ФНКЦ ДГОИ, Москва

Трудно сосчитать сколько раз онкологи (и другие «узкие» специалисты) вздыхали и утирали скупую слезу, с завистью глядя на ресурсы, расходуемые на различные «непрофильные» (не связанные с программами скрининга) профилактические осмотры и диспансеризации. Но каждый раз мысль о том, что эти деньги можно было бы направить на лечение пациентов или хотя бы на методы при-

цельного скрининга, показавшие свою эффективность, наталкивались на возражения о том, что медицина должна иметь профилактический характер. И, не скрою, все мы признавали правоту этой предпосылки – болезнь легче предотвратить (или выявить на раннем этапе), чем лечить в уже развернутой стадии. Хотя определенные сомнения все же «терзали душу» - велика ли эффективность этих профилактических осмотров, проводимых врачами первичного звена? Много ли больных удается спасти за счет того, что их в плановом порядке с определенной периодичностью осматривает терапевт и хирург в поликлинике, делается флюорография, анализ мочи и приснопамятная «тройка» (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ).

Как ни странно, ответ подоспел из стран с самым дорогим здравоохранением, где уж, безусловно, экономический и прочий выигрыши от раннего выявления должны быть максимальны. И там, где уровень образования и оснащенности врачей общей практики будет повыше нашего.

Так каков же этот ответ? Увы: «Лица, которые подвергаются регулярному «общему» медицинскому обследованию (regular general health checkups) погибают (в т.ч. от сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных опухолей) абсолютно с такой же часто-

той, как те, кто в подобных мероприятиях не участвует». Такое заключение дал систематический обзор и мета-анализ, проведенный одной из наиболее уважаемых организаций в этой области: Cochrane Collaboration. [Krogsbøll LT, et al "General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease" Cochrane Database Syst Rev 2012; DOI: 10.1002/14651858.CD009009.pub2.]

В анализ вошли 16 зрелых по периоду наблюдения рандомизированных исследования, суммарно включивших чуть меньше 183 тысяч участников. В 9 из них (155.899 участников, 11.940 смертей при медиане наблюдения, составившей 9 лет к моменту анализа) оценивалась общая смертность. В 8 исследованиях - смертность от онкологических заболеваний, в 8 – от сердечно-сосудистых.

В исследованиях, оценивавших смертность от онкологических заболеваний, соотношение риска смерти (mortality risk ratio) между группами, подвергавшимися и не подвергавшимися профилактическим осмотрам, составило 1,03 (95% ДИ 0,91-1,17). В исследованиях, оценивавших смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, эта цифра составила 1,01 (95% ДИ 0,92-1,12). В переводе с сухого языка статистики на обычный это обозначает, что шанс погибнуть от сердечно-сосудистых и

онкологических заболеваний (так же как и шанс умереть от любых причин) был АБСОЛЮТНО одинаков у лиц, проходивших регулярные профилактические осмотры, и у лиц, их не проходивших.

Более того, было показано, что регулярные неспециализированные «проверки здоровья» не сказались благоприятно ни на одной из ключевых вторичных целей – не было отмечено ни сокращения потребности в госпитализации, ни сокращения числа дополнительных визитов к врачу или утраты трудоспособности.

В некоторых исследованиях, включенных в этот мета-анализ, было показано, что подобные осмотры увеличивают частоту выявления гипертензии, гиперхолестеринемии и некоторых хронических заболеваний. Однако само по себе знание о наличии у пациента заболевания не является приемлемой целью столь дорогостоящих мероприятий, как профилактические осмотры в рамках страны или региона, в случае, если это знание не транслируется в более длительную или более качественную жизнь пациента (или меньшие расходы на его последующее лечение).

Авторов обзора трудно обвинить в «поверхностности анализа данных» - и число участников исследования, и медиана наблюдения за ними, и число неблаго-

приятных событий, резвившихся в обеих группах, явно достаточны для заключения, которое они сделали: «Несмотря на то, что число выявленных больных увеличивается, регулярное «обследование состояния здоровья» не уменьшает ни общую смертность и заболеваемость, ни смертность, обусловленную злокачественными опухолями и сердечно-сосудистыми заболеваниями». Не было показано преимущества профилактических осмотров и при проведении подгруппового анализа.

В качестве возможных причин неудачи зарубежных «аналогов» диспансеризации авторы называют то, что врачи первичной практики уже и так выявляли лиц, предрасположенных к развитию различных заболеваний (на этапе, когда те являлись к ним по другим причинам). Кроме того, пациенты, имеющие высокий риск развития различных заболеваний могли обращаться за медицинской помощью и/или наблюдаться в специализированных учреждениях (минуя врачей первичной практики).

Однако, как бы то ни было, результаты этого анализа заставляют задуматься о целесообразности «профилактических осмотров», которые достаточно активно приветствовались и пропагандировались не только в нашей стране. До настоящего времени их проведение обосновывалось святой убежденностью в преимуществе «профилактической медицины» и данных некоторых исследований, свидетельствовавших о возможности случайного выявления скрыто текущих заболеваний. Однако, как оказалось, эти предпосылки могли оказаться дорогостоящей попыткой выдать желаемое за действи-

ФИНАНСИРОВАНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В 2013-2015 ГОДАХ

Европейские врачи забили тревогу по поводу резкого сокращения государственных расходов на обеспечение онкологических пациентов. В европейских странах, страдающих от долгового кризиса, происходит сокращение количества врачей в государственных онкологических клиниках, вместе с тем, увеличивается приток больных, обращающихся в государственные клиники в связи с невозможностью более оплачивать расходы самостоятельно. Пациенты все чаще не в состоянии получать необходимые им лекарства, а фармацевтические компании удерживать уровень поставок из-за неоплаченных счетов отдельными клиниками или даже странами.

Что ждет Россию в 2013-2015? Бюджет на следующие три года получился с перекосом: больше половины всех средств разделят между собой Минфин, Минобороны и МВД. Таким образом, на пенсионные выплаты и безопасность госу-

дарство потратит почти в два раза больше, чем на медицину, образование и экономику развития. Система здравоохранения в минусе: в следующем году доля Минздрава сократится с 344,5 млрд до 282 млрд руб. (даже с учетом 42 млрд руб. у Минтруда, который раньше входил в Минздравсоцразвития), а к 2015 году — до 202,6 млрд руб.

При этом Минздрав заверяет о выполнении гарантий по осуществляемым программам. Предполагается, что часть обеспечения отрасли возьмут на себя регионы, тем самым, уменьшив давление на федеральный бюджет. Однако возникает вопрос: где взять деньги в условиях стагнации во многих регионах?

Онкологическая помощь является высокотехнологичной и одной из самых затратных областей медицины, а, следовательно, самой чувствительной к недофинансированию Минздрава.

Структура бюджета, Минздрав, млрд. руб.

год	2011	2012	2013	2014	2015
бюджет	308,3	344,5	282	270,9	202,6



8(495) 66-315-66 info@oncology.ru

ONCOLOGY.ru — один из самых популярных информационных порталов в области онкологии для специалистов, предоставляющий весь спектр информации: научные статьи, презентации докладов, новости и видеоматериалы, календарь профессиональных событий на год.

Портал освещает и проводит большинство научных онкологических мероприятий.

- Ежедневно на портал заходят свыше 700 уникальных посетителей
- В базе данных портала зарегистрировано более 7600 специалистов
- Последние 4 года портал занимает первые строчки в поисковых системах Рунета по теме «Онкология»
- Портал проводит регулярную рассылку информационных бюллетеней подписчикам по собственной базе

ONCOLOGY.ru объединяет проекты:



3000 уникальных пользователей ежедневно привлекает этот портал, созданный для оказания помощи больным онкологическими заболеваниями и их близким. Бесплатно и круглосуточно любой обратившийся может получить помощь психологов, юристов, священников в режиме онлайн или по телефону.



В базе данных этого портала зарегистрировано более 1100 специалистов.



Ежедневно на этот портал заходят свыше 150 уникальных посетителей – специалистов, занимающихся проблемами гематологии.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО.



М.Б. Бычков РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН Москва

Рак легкого, как по заболеваемости, так и по смертности занимает лидирующее положение в России и в большинстве индустриальных стран мира. К моменту установления диагноза у 75% пациентов выявляется распространенная стадия болезни, требующая консервативного лечения. Химиотерапия в настоящее время проводится, как правило, с использованием платиносодержащих схем лечения, которые стали стандартом современной лекарственной терапии НМРЛ. Эффективность этих схем составляет 40-60%, медиана общей выживаемости – от 8 до 10 мес., а выживаемости без прогрессирования – 3-5 мес. В качестве II линии химиотерапии используются обычно Таксотер, Тарцева, Иресса и Алимта (1-13).

Какова современная тактика лечения распространенного НМРЛ (рис. 1).

Смысл поддерживающей терапии НМРЛ – это включить лечение для удержания болезни от прогрессирования после успешной химиотерапии. Это позволяет больным, которые закончили запланированное лечение, продолжать терапию возможно долго до рецидива заболевания, увеличивая этим выживаемость и безрецидивный период.

В последние годы были проведены несколько исследований по III фазе для изучения роли поддерживающей химиотерапии у больных НМРЛ, у которых после проведения 4-6 курсов химиотерапии отмечался объективный эффект или стабилизация болезни (таблица 1).

Так, Fidias с соавторами (14) провели рандомизированное исследование по III фазе у 307 больных без прогрессирования болезни после 4 курсов химиотерапии I линии по схеме: Гемзар + карбоплатин. 153 пациента сразу получили лечение Таксотером (так называемая «ранняя II линия», а остальные подверглись стандартному обследованию (врачебный осмотр и анализы каждые 3 недели и рентгенологический контроль – каждые 3 месяца). В І группе больных было отмечено статистически достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) (5,7 мес.) по сравнению с 2,7 мес. во II группе (p=0,001), а также ОВ (12,3 мес. и 9,7 мес.).

Сарриzzo с соавторами (15) провели III фазу клинического исследования по сравнению эффективности Тарцевы и плацебо в поддерживающей терапии у больных без прогрессирования после 4 циклов пла-

Авторы	Число	Сравнительные схемы	Медиана ВБП (мес.)	Медиана ОВ (мес.)
Fidias et al (2009)	307	Таксотер (153 чел.)	5,7 (p=0,0001)	12,3 (p<0,001)
		Наблюдение	2,7	9,7
Cappuzzo et al (2009)	889	Тарцева (438 чел.)	12,3 нед. (р<0,0001)	12 (p=0,0088)
		Плацебо	11,1 нед.	11
Miller et al (2009)	768	Авастин/Тарцева	4,76 (p=0,0012)	
		Авастин	3,75	
Ciuleanu et al (2009) 663		Алимта (неплоскоклеточный НМРЛ)	4,4 (p<0,0001) Адено.: 4,6 (p<0,0001)	15,5 (р=0,002) Адено.: 16,8 (р=0,026)
		Плацебо (неплоскоклеточный НМРЛ)	1,8 Адено.: 2,7	10,3 Адено.: 11,5
Всего	2667			

Таблица 1. Новейшие клинические испытания по III фазе о роли поддерживающей химиотерапии при распространенном НМРЛ.

Двойное слепое исследование по III фазе было проведено Ciuleanu с соавторами (17), по оценке эффективности поддерживающей химиотерапии у 663 больных без прогрессирования болезни после 4 циклов платиносодержащей химиотерапии. В І группе больные получали Алимту, а во II группе - плацебо. Основной критерий эффективности исследования был достигнут: ВБП в общей популяции пациентов была значительно больше в группе поддерживающей терапии пеметрекседом, чем в группе плацебо (пеметрексед 4,0 мес., плацебо 2,0 мес.; р<0,0001). Также в группе, получавшей поддерживающую терапию пеметрекседом, была достоверно больше и общая выживаемость в общей популяции пациентов (пеметрексед 13,4 мес., плацебо 10,6 мес.; р=0,012). Проспективный запланированный анализ по оценке эффективности лечения в гистологических подгруппах показал, что преимущество пеметрекседа было еще более выраженным в подгруппе неплоскоклеточного рака (ВБП: пеметрексед 4,4 мес., плацебо 1,8 мес.; p<0,0001; общая выживаемость: 15,5 мес. и 10,3 мес. соответственно; р=0,002), особенно у пациентов с аденокарциномой лег-

кого (ВБП: пеметрексед 4,6 мес., плацебо 2,7 мес.; p<0,0001; общая выживаемость: 16,8 мес. и 11,5 мес. соответственно; р=0,026). Важно отметить, что все показатели рассчитывались с момента рандомизации, т.е. после окончания 4 циклов химиотерапии 1-й линии на основе производных платины. Таким образом, медиана общей выживаемости у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ поздних стадий от начала химиотерапии 1-й линии составила 18,6 мес., а у пациентов с аденокарциномой легкого – 19,9 мес. – результат, который сложно было представить еще несколько лет назад. Интересно отметить, что в подгруппе плоскоклеточного рака поддерживающая терапия пеметрекседом не показала преимущества в показателях ВБП и общей выживаемости по сравнению с плацебо (ВБП: пеметрексед 2,4 мес., плацебо 2,5 мес.; p=0,896; общая выживаемость: 9,9 мес. и 10,8 мес. соответственно; р=0,678).Эти результаты послужили основанием для регистрации пеметрекседа для применения в качестве поддерживающей химиотерапии при неплоскоклеточном НМРЛ поздних стадий при отсутствии прогрессирования заболевания после 1-й линии лечения

дублетами на основе производных платины без пеметрекседа.

Эти 4 исследования показали, что использование поддерживающей терапии может продлить период безрецидивного течения болезни и, этим самым, продлить период до времени необходимости начала II линии химиотерапии.

В рандомизированном исследовании PARAMOUNT (18) Алимта назначалась в качестве поддерживающей терапии в дозе 500 мг/м2 1 раз в 3 недели после 4 циклов лечения по схеме Алимта + цисплатин. Медиана ВБП, которую рассчитывали от даты рандомизации (т.е. после завершения 4 циклов химиотерапии 1-й линии), составила в группе пеметрекседа 4,1 мес. по сравнению с 2,8 мес. в группе плацебо (р=0,00006). Данные по общей выживаемости к настоящему времени еще не опубликованы и будут доложены на ASCO 2012.

Исследование PARAMOUNT отличается от работы Ciuleanu тем, что Алимта в качестве поддерживающей химиотерапии в этом исследовании назначалась после Алимто-содержащей схемы комбинированной химиотерапии, а в исследовании Ciuleanu – после Алимто-несодержащей схемы.

Современная тактика лечения НМРЛ. Плиния «Наблюдение и ожидание» линии дублеты 4-6 (рекомендации химиотерапии АSCO) Диагноз ПР, ЧР, Прогресс болезни болезни

Больному, как правило, проводится от 4 до 6 курсов платиносодержащих схем химиотерапии. Затем, при прогрессировании болезни начинается II линия лечения. В случае же объективного улучшения или стабилизации болезни, больной наблюдается до появления «рецидива» заболевания, после чего также проводится II линия химиотерапии. Однако, часто болезнь может быстро прогрессировать, могут появляться в короткое время осложнения, связанные с болезнью, что может стать причиной отказа больным в проведении II линии химиотерапии.

Кроме того, в большинстве случаев, сам больной и его родственники обычно опасаются, что за время наблюдения без специфического лечения существует большая опасность «рецидива» заболевания и что в этом случае, лучше, чтобы больной продолжал химиотерапию, а не наблюдался.

тиносодержащих схем лечения. Из 1949 больных, которые получали химиотерапию 889 были рандомизированы для получения либо Тарцевы, либо плацебо. Больные в І группе имели значительно большую ВБП (12,3 нед. и 11,1 нед., p<0,0001), а также в группе с мутациями EGFR (p<0,00001). В обеих группах, после прогрессирования, больные получали различные виды терапии, а в группе плацебо – ингибиторы EGFR.

Міller с соавторами (16) сообщили о результатах клинического исследования ІІІ фазы поддерживающей терапии Тарцевой и Авастином по сравнению с одним Авастином у 768 больных после 4 циклов химиотерапии платиносодержащими схемами без прогрессирования болезни. В І группе больных ВБП была больше, чем во ІІ группе (4,76 и 3,75 мес. соответственно, p=0,0012). ОВ ко времени анализа еще не была оценена.

1. Продолжение той же химиотерапии после 4 циклов

- 2. Продолжение лечения одним из препаратов комбинированной химиотерапии:
 - > Если была комбинация Алимта + цисплатин, то Алимтой
 - > Если была комбинация Гемзар + цисплатин, то Гемзаром
 - > Если была комбинация Таксол + карбоплатин, то Таксолом
- 3. Продолжение лечения таргетными препаратами, например, Авастином, после схемы Таксол + карбоплатин + Авастин
- 4. Начало применения новых препаратов (так называемая «ранняя ІІ линия химиотерапии):
 - > Алимта после платиновых дублетов
 - > Таксотер после схемы Гемзар + цис (карбо) платин
 - > Тарцева или Иресса после платиновых дублетов

Поддерживающая терапия должна проводится максимально долго до прогрессирования и лишь затем назначается II линия химиотерапии.

Теоретически: обоснование поддерживающей химиотерапии теми же схемами основано на том, что удлинение лечения должно продолжить эрадикацию «чувствительных клонов», которые остаются после начальной химиотерапии. Это может замедлить прогрессирование болезни и улучшить её контроль у чувствительных к химиотерапии больных. Кроме того, от 30 до 40% пациентов с распространенным НМРЛ не в состоянии получать II линию химиотерапии. Так как одной из основных целей химиотерапии является сделать рак легкого хронической болезнью, то необходима длительная хроническая

Рекомендации по поддерживающей химиотерапии НМРЛ

- ▶ Поддерживающая химиотерапия или таргетная терапия легко переносятся больными
- ▶ Поддерживающая терапия препаратами 3 поколения и ингибиторами тирозинкиназы EGFR значительно увеличивает ВБП после I линии стандартной химиотерапии
- ▶ Увеличение ОВ отмечено только при использовании Алимты

- ▶ Лучшие результаты получены в подгруппах больных (Алимта при неплоскоклеточном раке, Гемзар при плоскоклеточном раке с хорошим PS, Тарцева - у больных с мутациями EGFR)
- ▶ Эти новые положительные результаты должны учитываться при выборе тактики лечения больных НМРЛ

Однако, в связи с гетерогенностью и непредсказуемостью НМРЛ, определение поддерживающей терапии как «стандарт лечения» (что потребует проведения её всем больным) является неоправданным. Реально, поддерживающая терапия должна рассматриваться как метод выбора для определенной группы больных, которые хорошо переносят лечение без выраженной токсичности, с хорошим общим состоянием и которые согласны участвовать в клинических испытаниях. Больным, которые после I линии хотят продолжить лечение, можно проводить поддерживающую терапию, а больные которые хотят получить перерыв в лечении, должны тщательно обследоваться до появления первых признаков прогрессирования, особенно в течение первых месяцев после окончания I линии.

Резиме

Таким образом, в заключение следует отметить, что роль поддер-

живающей терапии при распространенном НМРЛ в настоящее время активно изучается. Это лечение может быть рекомендовано больным, ответившим на І линию или имеющим стабилизацию болезни, которым без выраженной токсичности были проведены 4-6 курсов химиотерапии и имеющим удовлетворительное состояние

Применение Алимты обеспечивает выраженное увеличение выживаемости при неплоскоклеточном раке.

Тарцева и Иресса показали увеличение ВБП и общей выживаемости у больных с мутациями EGFR.

Поддерживающая химиотерапия пока не является стандартом лечения распространенного НМРЛ и может назначаться больным, которые хотят продолжить начатое лечение. II линия химиотерапии в этих случаях должна проводится после прогрессирования болезни.

Список литературы.

1.Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009;59:225-

2.Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005:55:74-108.

3.Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: Analysis of the surveillance,

epidemiologic, and end results database. J Clin Oncol. 2006;24:4539-4544.

4. Yang P, Allen MS, Aubry MC, et al. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: Experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. Chest. 2005;128:452-462.

5.Azzoli CG, Baker S, Jr., Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27:6251-6266.

6.Schiller J, Harrington D, Belani C, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346:92-98.

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;355:2542-2550.

8. 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;373:1525-1531.

9.Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2000;18:2095-2103.

10. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. -/ Clin Oncol. 2000;18:2354-2362.

11.Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005;353:123-132.

12.Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed

versus docetaxel in patients with non-smallcell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22:1589-1597.

13.Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously . treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial [Lancet. 2008;372:1809-1818.

14.Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27:591-598.

15.Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebocontrolled phase 3 study. The Lancet Oncol. 2010;11(6):521-529.

16.Miller VA, O'Connor P, Soh C, et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled, phase Illb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2009;27:18s (suppl):abstr LBA8002.

17. 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;374:1432-1440.

18. Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M. PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous nonsmall cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2011; 29 (suppl):abstr CRA7510.

ВАЖНОСТЬ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЛЕГКОГО.

Кристина Птуха *Международный Институт медицинских коммуникаций*

В Рак легкого занимает лидирующее место по смертности среди онкологических заболеваний в России: по этому показателю он находится на первом месте у мужчин и на втором – у женщин. Ежегодно в нашей стране от рака легкого умирает более 51 тысячи человек, что составляет 20% всех умерших от злокачественных новообразований, при этом половина больных погибают в течение первого года после постановки диагноза.

В связи со сложностью сложившейся ситуации особую актуальность приобретает проблема улучшения диагностики рака лёгкого, повышения уровня выявляемости заболевания на ранних сроках, включения методов молекулярно-генетической диагностики на этапе, предшествующем назначению и проведению терапии. Именно эти методы позволяют реализовываться принципам индивидуализации терапии, ставшим на сегодняшний день основополагающими при определении тактики лечения онкологических больных.

Действительно, многообразие форм рака легкого (насчитывается до пяти гистологических типов) требует отдельного терапевтического подхода в каждой конкретной клинической ситуации, и принять решение о выборе оптимального лечения невозможно без полноценной и своевременно

проведенной диагностики.

Существует ряд объективных обстоятельств, осложняющих процесс ведения больных раком лёгкого. Они, как правило, связаны с неудовлетворительным физическим состоянием самих пациентов, частой «запущенностью» заболевания вследствие несвоевременной постановки диагноза при отсутствии скрининговых программ, к чему также добавляются административные, технические и организационные сложности, обусловленные многокомпонентностью и длительностью процесса диагностики как то: нехватка специалистов или оборудования, нескоординированность действий врачей различных направлений, вовлеченных в процесс, финансовые огра-

В течение 2012 года Институтом Медицинских Коммуникаций - некоммерческой международной организацией, основанной в 1992 г. с целью качественного улучшения взаимодействия специалистов в медицинской и фармацевтической сферах, в сотрудничестве с компанией Астра-Зенека Фармасьютикалс проведена серия мультидисциплинарных совещаний Экспертных групп по диагностике и лечению больных раком легкого. Совещания проходили с привлечением ведущих специалистов различных направлений, вовлеченных в процесс оказания помощи таким пациентам - химиотерапевтов, эндоскопистов, торакальных хирургов, патоморфологов, специалистов

молекулярно-генетических лабораторий.

Формат Мультидисциплинарных совещаний предполагал обсуждение текущей ситуации в отношении диагностики и терапии РЛ в России, а также международного и регионального опыта лечения больных раком легкого на основе случаев из клинической практики. В совещаниях приняли участие специалисты из более чем 20 лечебных учреждений по всей территории страны, и всех их объединила цель улучшения качества помощи онкологическим пациентам в РФ путем оптимизации процесса диагностики и лечения рака легкого, совершенствования используемых методов объединения специалистов разных направлений для решения проблем, стоящих в данной области.

В ходе совещаний специалисты делились собственным опытом взаимодействия при проведении диагностических и лечебных мероприятий, предлагали пути оптимизации порядка оказания помощи больным с диагнозом рак легкого, обсуждали оптимальные схемы лечения и пути дальнейшего развития методов диагностики и терапии РЛ. Все участники получили возможность выразить свое видение существующих проблем и возможные пути их решения.

Важно отметить, что во время дискуссии специалистами было озвучено множество проблем, которые в настоящее время напрямую или косвенно определяют ситуацию с лечением РЛ в РФ и об-

уславливают печальные цифры статистики, о которых упоминалось в начале статьи. К основным и наиболее часто встречающимся можно отнести следующие:

- низкая настороженность населения в отношении собственного здоровья и онкологических заболеваний; отсутствие обязательных скрининговых мероприятий на учреждениях; низкая информированность о раке легкого, методах профилактики, лечения;

- недостаточная осведомленность специалистов о новых методах диагностики и терапии, новых подходах, стандартах, рекомендациях; отсутствие возможностей по обмену опытом с коллегами в рамках их профессиональной сферы;

- отсутствие единых стандартов по забору материала для проведения гистологического и молекулярно-генетического исследования, и, как следствие, низкий уровень морфологической и гистологической верификации лиагноза:

- разрозненность служб; недостаточное взаимодействие между специалистами, занимающимися диагностикой, хирургическим и лекарственным лечением;

- технические и организационные сложности.

Комплекс описанных проблем приводит к тому, что с одной стороны большинство больных имеют плохой соматический статус уже при постановке диагноза, а с другой стороны даже те больные, которых нельзя отнести к «запущенным» по тем или иным при-

чинам не имеют возможности получать активную терапию.

В ходе проведенных совещаний, специалисты не только высказывали свое мнение в отношении имеющихся проблем, но и предлагали пути решения, которые могли бы способствовать улучшению ситуации по каждому из перечисленных вопросов. Поднятые вопросы нашли горячий отклик у специалистов всех областей, во всех регионах страны. Никто не остался равнодушным в попытке изменить существующую ситуацию к лучшему

Стала очевидной острая необходимость программ, подобных «Программе совершенствования молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации» реализуемой сейчас Профессиональным обществом онкологов-химиотерапевтов. Развиваясь, эта инициатива обеспечивает доступность молекулярногенетического тестирования для любого больного на территории страны, что, по мнению специалистов, несомненно приведет к улучшению показателей выживаемости онкологических больных раком легкого, снижению уровня смертности.

Отклик на проведенные совещания стал ярким доказательством актуальности данной проблемы, важности поднимаемых вопросов, необходимости их решения, что возможно только при мультидисциплинарном подходе, и хочется верить, что первый шаг на пути к достижению поставленной задачи был сделан.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАНИТУМУМАБА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ КОРРЕКЦИИ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Т.И. Дешкина, А.Л. Корниецкая, Л.В. Болотина МНИОИ им. П.А. Герцена. Москва

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в развитых странах мира.

Несомненно, более агрессивная хирургическая тактика, появление и широкое внедрение в клиническую практику новых лекарственных агентов, позволили добиться значительных успехов в лечении не только местно-распространенных, но и метастатических форм заболевания. Однако если при III стадии общая 5-летняя выживаемость в среднем достигает 60%, то при IV стадии опухолевого процесса этот показатель не превышает 5-8,1%. Актуальность проблемы остается тем более острой, что у 25% больных к моменту установления диагноза выявляются висцеральные метастазы, наиболее часто поражающие печень и легкие. Вместе с тем, даже в такой ситуации проведение адекватного комбинированного лечения, включающего химиотерапию и радикальное удаление метастазов, позволяет увеличить общую 5-летнюю выживаемость до 25-47%. Таким образом, проведение периоперационной химиотерапии не только улучшает общую выживаемость в группе больных с исходно резектабельными метастазами КРР, что составляет не более 10-20%, но и, в случае достижения необходимого объективного ответа, позволяет увеличить число больных, которым возможно выполнить хирургическое удаление метастазов, а при невозможности хирургического лечения продлевает жизнь пациентов в среднем в 3 раза.

Новый этап в лечении генерализованного КРР был обозначен благодаря применению таргетной терапии.

Панитумумаб (Вектибикс) полностью человеческое моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста EGFR, связывание с которым блокирует активацию сигнального каскада, что способствует снижению пролиферации и выживаемости раковых клеток, а также подавляет ангиогенез, метастазирование и может приводить к прекращению опухолевого роста.

Эффективность панитумумаба впервые была продемонстрирована при использовании в качестве 3-4-й линии терапии метастатического КРР после прогрессирования на фторпиримидинах, оксалиплатине и иринотекане. Анализ результатов исследования показал статистически значимое увеличение времени до прогрессирования заболевания (ВБП) и относительное снижение риска прогрессирования или смерти на 46% (HR=0,54, p<0,0001). При этом впервые в рамках данного исследования было показано значение мутации KRAS, которая встречается в 30-50% случаев КРР и при наличии которой полностью отсутствует эффект от терапии ингибиторами EGFR.

Дальнейшее изучение панитумумаба в качестве 1-й и 2-й линии терапии также продемонстрировало положительные результаты.

В исследовании III фазы PRIME пациентам с генерализованным КРР, ранее не получавшим химиотерапию по поводу диссеминации заболевания, проводилось лечение по одной из альтернативных схем: стандартный режим FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 + панитумумаб. У больных с диким типом KRAS достигнуто достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования с 8,0 мес. до 9,6 мес., а также зарегистрирована тенденция к улучшению общей выживаемости и частоты объективных ответов. Хотя нужно отметить, что частота резекций метастазов была примерно одинаковой в обеих группах. В противоположность этому, в группе больных с мутантным типом KRAS добавление панитумумаба к химиотерапии привело к досто-



Рис. 1

верному ухудшению результатов лечения.

В исследовании AMG-181 оценивалась эффективность комбинации панитумумаб + FOLFIRI в качестве 2-й линии терапии у больных, ранее получавших терапию фторпиримидинами по поводу генерализованного КРР. У части пациентов помимо фторпиримидинов уже использовался оксалиплатин и/или авастин. На момент первичного анализа медиана времени до прогрессирования у пациентов с KRAS дикого типа в исследуемом режиме составила 5,9 мес. по сравнению с группой только химиотерапии – 3,9 мес., что явилось статистически значимым. В случае мутантного типа, медиана ВДП в группе панитумумаб + FOLFIRI составила 5 мес. по сравнению с 4,9 мес. группы контроля. Различия общей выживаемости были ста-



Рис. 2

тистически незначимы. Та же тенденция наблюдалась и при оценке выживаемости: медиана выживаемости составила 14,5 vs 12,5 мес. в пользу группы таргетной терапии (у пациентов с диким типом KRAS) и 11,8 мес. vs 11,1 мес. в случае мутантного типа. Объективный ответ у пациентов с диким типом KRAS зафиксирован в 35% случаев при проведении ПХТ в сочетании с панитумумабом, что имело выраженное преимущество по сравнению только с одной химиотерапией (объективный ответ составил 10%). В случае мутации KRAS разницы частоты объективных ответов не наблюдалось.

Специфическим проявлением токсичности при использовании ингибиторов EGFR, в том числе и панитумумаба, являются кожные реакции, которые наблюдаются практически у 100% пациентов в той или иной степени выраженности, и заключаются в развитии акнеподобной сыпи, зуда, сухости кожи, трещин и паронихий. Нужно отметить, что в большинстве исследований отмечена прямая корреляция между интенсивностью сыпи, что отражает степень блокады EGFR в кератиноци-



тах, и эффективностью проводимого лечения.

Безусловно, проявления кожной токсичности крайне редко носят жизнеугрожающий характер, однако зачастую они существенно ухудшают качество жизни больных, приводя тем самым к отказу от лечения. На сегодняшний день проведено несколько крупных работ по изучению кожной токсичности, однако окончательный алгоритм профилактики и лечения последней так и не разработан.

В данной статье мы хотим привести описание двух клинических наблюдений пациентов, получавших таргетную терапию панитумумабом.

Пациент Т., 53 года. В течение многих лет имелись жалобы на запоры. Летом 2010 г впервые возник эпизод острой кишечной непроходимости, которая разрешилась самостоятельно. За медицинской помощью не обращался. С этого вре-



мени присоединились жалобы на слабость, снижение массы тела, лихорадку до 38 С.

При выполнении УЗИ брюшной полости в июле 2011 г выявлено метастатическое поражение печени. Обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена, где при комплексном дообследовании обнаружена опухоль в сигмовидной кишке, практически полностью обтурирующая её просвет (гистологически - высокодифференцированная аденокарцинома). По данным СКТ органов брюшной полости метастазы субтотально занимали правую и левую долю печени, их максимальные размеры достигали в паренхиме левой доли - 10,7х8,1 см, в правой доле в S7-8 - 11,4х6,0 см и 8,2х6,9 см.

08.08.11 выполнено хирургическое лечение в объеме резекции сигмовидной кишки. Окончательный диагноз после планового морфологического заключения звучал следующим образом – рак сигмовидной кишки IV стадии ТЗN0М1. Для выработки дальнейшей тактики лечения проведен генетический анализ. В ПЦР реакции с последующим секвенированием мутации во 2-м экзоне гена KRAS не обна-



ружено. Учитывая размеры метастатических очагов в печени, в послеоперационном периоде рекомендовано проведение паллиативной ПХТ в сочетании с таргетной терапией ингибиторами EGFR.

В связи с выраженным ослабленным состоянием пациента, обусловленным длительной интоксикацией и невозможностью нормального питания, период реабилитации затянулся на 2 месяца. За это время отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания в виде роста очагов в печени и появления асцита. Лишь с конца октября 2011 г начато проведение ПХТ по схеме FOLFOX-4 и таргетной терапии вектибиксом. После 3 курсов лечения при первом же контрольном обследовании динамика оказалась неоднозначной: с одной стороны отмечалось уменьшение асцита и маркера СА-125, однако, одновременно с этим - рост маркеров РЭА и



СА19-9 и увеличение очагов в печени (в правой доле до 15,8х7,8х9,3 см, в левой доле – до 10,7х7,1х5,5 см). Учитывая сложившуюся клиническую ситуацию, решено было изменить схему проводимой ПХТ на МХТ иринотеканом и продолжить таргетную терапию вектибиксом.

Уже через 2 недели после первого введения препарата у пациента отмечалось появление угре-





Рис. 3

вой сыпи на коже лица, подбородка, груди и спины (Рис 1). Следует отметить, что больной был информирован о необходимости соблюдения режима, заключавшегося в ограничении инсоляции, водных процедур и контакта с раздражающими агентами, и необходимости использования увлажняющих и солнцезащитных средств. После появления первых элементов сыпи были добавлены обработки пораженных участков кремами с топическими антибиотиками.

В середине декабря 2011 г, в общей сложности через 2 месяца после начала таргетной терапии, у пациента при госпитализации для проведения очередного курса возникли жалобы на подъем температуры до фебрильных цифр. При осмотре на коже живота и спины выявлены два крупных карбункула размерами 5-6 см в диаметре. Очередное введение вектибикса было пропущено. От назначения системной антибактериальной терапии решено было воздержаться в связи с субтотальным метастатическим поражением печени и крайне неудовлетворительными на тот момент показателями биохимии. Основной упор сделан на местные обработки: производилось вскрытие карбункулов и обработка раневой поверхности растворами антисептиков. Уже через 5 дней подобных мероприятий отмечено заживление, после чего таргетная терапия была возобновлена (Рис 2).

В конце января 2012 г у пациента появились первые жалобы на сухость кожных покровов, в особенности кожи ладоней и стоп. В дальнейшем стали образовываться трещины и возникли паронихии.

вых маркеров - РЭА с 9,4 нг/мл до

2,0 нг/мл и СА 19-9 с 433,9 ед/мл до

19,4 ед/мл. При СКТ исследовании

органов брюшной полости так-

же зарегистрирована выраженная

положительная динамика: очаг на

границе VIII и IV сегментов умень-

ке планируется проведение опера-

тивного этапа лечения с последу-

ющим продолжением химиотера-

видно, что добавление панитуму-

маба к химиотерапии при коло-

ректальном раке сопряжено с су-

щественным улучшением эффек-

тивности последней. Но, как пра-

вило, эффективность лечения со-

провождается развитием явлений

кожной токсичности различной

степени тяжести. В связи с тем, что

подобные проявления могут суще-

ственно ухудшить качество жизни

больных, у части из них, особен-

но при длительном введении инги-

На описанных примерах оче-

В настоящее время пациент-

шился до 22х16 мм. (рис. 6).

При этом с течением времени отмечалось волнообразное подсыпание всё новых и новых элементов угревой сыпи, однако они в основном носили поверхностный характер и не причиняли пациенту существенных неудобств.

Лишь в мае 2012 г вновь появились два крупных фурункулезных образования на коже руки и щеки, сопровождавшиеся крайне выраженной местной воспалительной реакцией, в связи с чем помимо локальных обработок решено было добавить пероральный прием антибиотиков из группы защищенных пенициллинов (Рис 3).

Лечение проводилось в течение 7 дней, завершившееся полным заживлением данных образований.

Если говорить о других токсических реакциях, которые могут сопровождать проведение данной лекарственной терапии, то у пациента отмечалась лишь незначительная гастроинтестинальная токсичность (диарея и тошнота 1



ст), которая легко купировалась и не приводила к отсрочке лечения или редукции доз препаратов.

Следует отметить, что столь выраженная кожная токсичность в полной мере коррелировала с эффективностью проводимого лечения. С ноября 2011 г по август 2012 г пациенту в общей сложности проведено 18 курсов МХТ иринотеканом и таргетная терапия вектибиксом в течение 10 месяцев, со-

провождавшаяся выраженной положительной динамикой в виде частичного ответа со стороны очагов в печени - 53% по критериям RECIST (Рис 4), исчезновения асцита и нормализации маркеров РЭА, СА 19-9 и СА-125, значения которых на момент начала лечения составляли 458,2 нг/мл; 3935,5 Ед/ мл и 95,5 ед/мл соответственно.

Подводя итог нашему сообщению, хочется ещё раз сказать о том, что начиная лечить подобного пациента со столь массивным метастатическим поражением печени, сложно было поверить в возможность какого – либо успеха. Однако, пациент живет уже более года от момента постановки диагноза, более того, у него ещё продолжает нарастать положительная дина-

В следующем клиническом наблюдении мы хотим проиллюстрировать возможности применения панитумумаба совместно с химиотерапией в рамках периопера-



ционной химиотерапии колоректального рака.

Пациентка М. 62 лет. Наблюдается в МНИОИ им. П.А. Герцена с 1999 года с диагнозом: ПММР: 1) рак левой молочной железы III Б ст, T4bN1M0 состояние после комплексного лечения в 1999 г. (2 курca CAF + O + Π T + 4 курса CAF + ГТ тамоксифен), без прогрессирования. 2) рак эндометрия IB ст, T16N0M0. Состояние после хирур-



гического лечение в июне 2010 г, без прогрессирования.

С ноября 2011 отметила появление слабости, чувства дискомфорта в верхних отделах живота. В связи с присоединившейся анемией проведено комплексное обследование, выявлена опухоль восходящего отдела толстой кишки и метастатическое поражение печени - на границе VIII и IV сегментов метастаз 52х42 мм, муфтообразно охватывающий среднюю печеночную вену и прилежащий к нижней полой вене.

25.04.12. выполнена правосторонняя гемиколэктомия. Гистологическое заключение: опухоль слепой кишки - изъязвленная умеренно дифференцированная аденокарцинома толстой кишки, прорастающая все слои стенки. Метастазы рака в 2 лимфатических узлах. Из очагового образования печени - метастаз аденогенного рака с очагами некроза. Материал предыдущих исследований пересмотрен. Метастаз в печени по своему морфологическому строению более всего соответствует опухоли кишки. При генетическом исследовании в 1 экзоне гена Kras мутаций не обнаружено. Учитывая размеры и локализацию метастатических очагов в печени пациентке в рамках комбинированного лечения начато проведение периоперационной химиотерапии по схеме FOLFIRI с добавлением панитумумаба. С июня по сентябрь

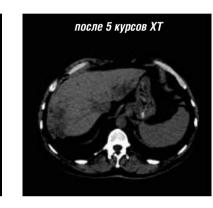


2012 года проведено 6 курсов лекарственного лечения.

Через 2 недели после первого введения панитумумаба у больной отмечено появление пустулезной сыпи на коже лица, волосистой части головы, груди и спины (Рис. 5).

Нужно отметить, что в процессе терапии пациентка соблюдала световой и водный режим, а так же использовала увлажняющие и солнцезащитные средства, антигистаминные препараты при появлении кожного зуда. После 4 курса химиотерапии отмечено не-

До начала лечения



которое «стухание» кожных реакций, что отражает волнообразное течение характерное для проявлений кожной токсичности, сопряженной с проведением анти EGFRтерапии.

Как и следовало ожидать, объективный эффект проводимого лечения напрямую коррелировал с кожной токсичностью. Так, отмечено снижение уровня опухолебиторов EGFR, может возникнуть необходимость в проведении сопроводительного лечения, что бы не допустить отмену противоопухолевой терапии. Все это подчеркивает важность создания и внедрения в клиническую практику алгоритма профилактики и лечения кожной токсичности для пациентов получающих анти EGFRтерапию.

НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ПРИ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ



А.В. Снеговой Отделение изучения новых противоопухолевых лекарств РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Проблема анемии у онкологических больных является актуальной и многогранной проблемой. В настоящее время одной из важных причин развития анемии в онкологии является дефицит железа. Абсолютная или функциональная нехватка железа приводит к снижению эффективности рекомбинантных форм эритропоэтина используемых в лечении анемии индуцированной химиотерапией. Результаты контролируемых исследований свидетельствуют о том, что у больных анемией, вызванной химиотерапией, внутривенные препараты железа по эффективности превосходят пероральные. Внутривенное введение препаратов железа считают методом выбора, если необходимо добиться быстрого восполнения дефицита железа и увеличения уровня гемоглобина, например, при анемии, вызванной химиотерапией, а также при наличии анорексии или тошноты/рвоты, которые не позволяют принимать препараты железа внутрь. Кроме того, внутривенное введение железа считают более эффективным при лечении препаратами, стимулирующими эритропоэз. В связи с этим, американские и европейские рекомендации (NCCN, ESMO) по лечению анемии у онкологических больных поддерживают использование внутривенных форм железа [1,2].

Анемия - актуальная проблема у онкологических больных

Анемия один из наиболее частых симптомов у онкологических больных. Частота тяжелой (Hb менее 80 г/дл) или умеренной степени (Hb 90-110 г/дл) анемии достигает 75% [3]. Учитывая полифакторный патогенез развития анемии ее лечение должно быть комплексным. В клинической практике с этой целью широко исполь-

зуется переливание эритроцитарной массы и введение рекомбинантных форм человеческого эритропоэтина. Однако эти методы не всегда приводят к оптимальным результатам и, вероятно, одним из основных факторов, который препятствует повышению эффективности лечения анемии, является дефицит железа. По мнению M. Aapro с соавт. дефицит железа у онкологических больных составляет 30-60% [4]. Выделяют два типа дефицита железа: абсолютный и функциональный.

Абсолютный дефицит железа у онкологических больных может развиваться в результате самых разных причин: недостаточное поступление железа с пищей и его абсорбция в желудочно-кишечном тракте, повышение потребности в результате хирургического вмешательства или желудочнокишечного кровотечения. Абсолютный дефицит железа подразделяется на три стадии: дефицит железа, железодефицитный эритропоэз и железодефицитная анемия.

Дефицит железа характеризуется сниженной концентрацией ферритина в сыворотке и железа в костном мозге. Уровень ге-

моглобина в пределах нормы. Клинически отмечается утомляемость, снижение физической работоспособности, изменения настроения и ухудшение когнитивной функции.

Железодефицитный эритропоэз развивается за счет дефицита железа доступного для включения в протопорфириновую группу гемоглобина, что приводит к снижению эритропоэза. Отмечается снижение концентрации гемоглобина, увеличение свободного протопорфирина в эритроцитах, низкий уровень железа в сыворотке, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки, низкое насыщение трансферрина железом.

При железодефицитной анемии отмечается низкий уровень железа в сыворотке, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки, очень низкие уровни насыщения трансферрина железом и снижение гемоглобина.

Функциональный дефицит железа возникает в результате возросших потребностей костного мозга в железе, после стимуляции эритропоэза рекомбинантными человеческими эритропоэтинами, несмотря на адекватное или даже повышенное общее содержание железа в депо. Характеристика функционального дефицита железа: нормальные или высокие уровни ферритина в сыворотке, насыщение трансферрина железом обычно менее 20%, увеличение пропорции гипохромных эритроцитов и ретикулоцитов, низкие уровни среднего объема эритроцитов и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах.

Снижение доступности железа может быть связано с повышением синтеза гепсидина и цитокинов. Гепсидин является пептидным гормоном продуцируемый печенью и состоит из 25 аминокислот. Он был открыт в 2000 году и описан в работе Krause A., а свое название он получил благодаря работе T.Ganz (hepcidin "hep-" печень, "-cide" убивающий, за счет антибактериальных свойств) [5,6]. Любые хронические заболевания, включая злокачественные, способствуют выработки противовоспалительных цитокинов (особенно IL-6), что приводит к синтезу гепсидина в печени. Прежде всего

Начало на стр. 19 («Необходимость применения препаратов железа... »)

гепсидин обладает антибактериальными свойствами так как способен разрывать бактериальную мембрану, но при дальнейшем изучении его свойств было выяснено, что гепсидин играет важную роль в метаболизме железа (таблица 1).

часа после приема препарата и железо не используется для эритропоэза. Хотя препараты декстрана железа обладают высокими молекулярной массой и стабильностью, их недостатком является повышенный риск аллергических реакций. Наиболее оптимальным балансом между молекулярной массой и иммуногенностью обладает железа карбоксимальтозат (Феринжект). Каждая молекула препа-

рата состоит из полиядерного же-

деградацию ферропортина, главного экспортера железа из макрофагов

Гепсидин вызывает:

препятствует повторному использованию железа из фагоцитированных эритроцитов

уменьшает интестинальную абсорбцию железа

Таблица 1. Влияние гепсидина

В результате этого, снижается доступность запасов железа в ретикулоэндотелиальной системе, уменьшается экспорт железа из энтероцитов в желудочно-кишечном тракте и в эритроциты включается меньше железа, несмотря на достаточный объем запасов железа.

Применение рекомбинантных форм человеческого эритропоэтина (рчЭПО) позволяет добиться гемопоэтического ответа в среднем через 4-8 недель у пациентов с анемией, возникшей на фоне химиотерапии. Основной причиной потери эффективности рчЭПО может быть функциональный дефицит железа.

Для того чтобы избежать замедления эритропоэза применение рчЭПО должно назначаться в комбинации с препаратами железа [7,8,9,10].

Железо-углеводные комплексы железа для внутривенного введения.

Все комплексы железа, используемые для внутривенвведения, являются коллоидами и содержат железо-(III)-оксигидрооксидное ядро, со структурой похожей на структуру ферритина, которое стабилизировано оболочкой. Однако размеры ядра и сами оболочки различаются. В качестве оболочек используют карбоксимальтозу, сахарозу, полимеры, глюконат, или декстраны. Для внутривенного введения в России применяют карбоксимальтозат железа (Феринжект), сахарат железа (Венофер), глюконат железа (Феррлецит) и декстран железа (КосмоФер). Углеводная оболочка придает комплексу стабильность, замедляет высвобождение железа и поддерживает образующиеся формы в коллоидной суспензии. Эффективность и безопасность внутривенных препаратов железа зависит от их молекулярной массы, стабильности и состава. Комплексы с низкой молекулярной массой, такие как глюконат железа, менее стабильны и быстрее высвобождают в плазму железо, которое в свободном виде может катализировать образование реактивных форм кислорода, вызывающих перекисное окисление липидов и повреждение тканей. Значительная часть дозы подобных препаратов выводится через почки в первые 4 леза (III)-гидрооксидного центра и углеводной оболочки, которая окружает и стабилизирует этот центр. В результате хелатирования железа (III)-гидрооксида углеводной оболочки образуется макромолекулярная структура, похожая на ферритин: железо оказывается погруженным внутрь комплекса, что снижает вероятность развития токсических эффектов, за счет контролируемого системного высвобождения железа внутрь клеток. После внутривенного введения железа карбоксимальтозат (Феринжект) быстро захватывается костным мозгом, макрофагами печени и селезенки, в результате возрастают уровни насыщения трансферрина и концентрации ферритина в тканях, что приводит к быстрому увеличению концентрации гемоглобина. При применении карбоксимальтозата железа 1000 мг железа можно ввести внутривенно капельно в течение 15 минут, в то время как максимальная доза железа в виде сахарата составляет 500 мг и вводится в течение 3,5 ч, а длительность инфузии декстрана железа достигает 6 ч. Причем в двух последних случаях перед началом инфузии необходимо ввести тестовую дозу препарата. Введение большой дозы железа позволяет сократить необходимое число инфузий и затраты на лечение. Помимо удобства применения важными свойствами карбоксимальтозата железа являются низкая токсичность и отсутствие оксидативного стресса, которые определяются медленным и физиологичным высвобождением железа из стабильного комплекса с углеводом, по структуре сходного с ферритином. Феринжект вводят внутривенно в виде болюса (максимальная доза 4 мл, или 200 мг железа, не более трех раз в неделю) или капельно (максимальная доза 20 мл, или 1000 мг железа, не чаще одного раза в неделю) без введения тест-дозы.

Результаты клинических исследований. Возможности преодоления железодефицитного эритропоэза.

Накопленный клинический опыт показывает, что применение внутривенных форм железа, эффективно используются для покрытия дефицита железа возникающего на фоне терапии рчЭПО.

В исследовании Auerbach c coавт., 157 больных с солидными опухолями и анемией индуцированной химиотерапией, получали терапию эпоэтином альфа 40,000 МЕ подкожно еженедельно. Пациенты с уровнем гемоглобина менее 105 г/л, ферритина ≤ 450 или ≤ 675 mg/l и степенью насыщения трансферрина (Tsat) ≤ 19%, рандомизировались на четыре группы: І) без применения препаратов железа, II) пероральный прием железа, III) внутривенное болюсное введение декстрана железа, IV) внутривенное капельное введение декстрана железа. Через 6 недель прирост гемоглобина в группах составил соответственно: I) 9 г/ π , II) 15 г/ π , III) 25 г/л, IV) 24 г/л. Средние уровни гемоглобина по группам: І) 105 г/л, II) 112 Γ/π , III) 122 Γ/π , IV) 119 Γ/π . Дополнительно оценивали частоту гематологического ответа - процент больных которые достигли уровня гемоглобина ≥ 120 г/л или имевшие его увеличение более 20 г/л. Наиболее высокая частота гематологического ответа 68% отмечена в III и IV группе, 36% во II и 25% в I (p<0.01) [11].

В другом исследовании Henry c соавт., 187 пациентов с солидными опухолями и лекарственной анемией получали терапию эпоэтином альфа в дозе 40,000 МЕ 1 раз в неделю на протяжении 12 недель. Рандомизировано 129 больных на три группы: I) без препаратов железа, II) пероральный прием сульфата железа, III) внутривенное введение глюконата железа. Через 8 недель уровень гемоглобина увеличился в III группе на 24 г/л, в группах I и II соответственно на 16 и 15 г/л. Гематологический ответ (увеличение уровня гемоглобина ≥ 20 г/л) соответственно группам составил: 41%, 45% и 73% (р=0.029 между группами I и III) [12].

Дизайн исследования T.Steinmentz предусматривал рандомизацию пациентов с анемией на фоне химиотерапии или дефицитом железа на две группы. Пациенты первой группы (n=347) получали только карбоксимальтозат внутривенно, во второй (n=73) карбоксимальтозат внутривенно плюс рчЭПО. Через 5 недель в обеих группах уровень гемоглобина увеличился до 11-12 г/дл, что подтвердило эффективность не только комбинированного лечения (рчЭПО+карбокимальтозат), но и монотерапией карбоксимальтозатом железа [13].

В исследовании Bastit с соавт., 396 пациентов с гемобластозами и анемией на фоне химиотерапии (уровень гемоглобина < 110 г/л, Tsat > 15%, ферритина >10 mg/l) получали дарбоэпоэтин альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 недели. Больные рандомизированы на две группы: 1) пациенты либо не получали препараты железа, либо принимали их перорально; 2) применяли сахарат железа. Частота гематологического ответа (процент больных достигших уровня гемоглобина ≥ 120 г/л или прирост гемоглобина ≥ 20 г/л) в первой группе составила 73%, во второй группе 86%. Результаты этого исследования также показали значимое уменьшение потребности в переливании крови 20% больным из первой группы и 9% пациентов из второй группы [14].

Интересными являются дан-

ные Hedenus et al., оценившее не только гемопоэтический ответ, но и количество израсходованного рчЭПО. В результате проведенного исследования было показано, что в группе пациентов получающих внутривенные формы железа + рчЭПО, расход рекомбинантных форм человеческого эритропоэтина был примерно на 25% меньше, чем в группе пациентов не получавших препараты железа при использовании рчЭПО [15].

Объяснением более высокой эффективности внутривенных форм железа у онкологических больных может быть следующее, пероральное поступление железа и его экспорт из энтероцитов блокируется гепсидином. Железо вводимое внутримышечно накапливается в ретикулогистиоцитарной системе в виде гемосидерина и не может удовлетворить возросших в нем потребностей организма на фоне терапии рекомбинантными человеческими формами эритропоэтина. В связи с этим внутривенные формы железа рекомендованы международными экспертными комиссиями (NCCN, ESMO) [1,2].

Что рекомендуют NCCN и ESMO?

- 1) ESMO функциональным дефицитом железа считается уровень ферритина <100 ng/ml и степень насыщения трансферрина < 20%,
- 2) NCCN уровень ферритина ≤ 800 ng/ml и степень насыщения трансферрина < 50%.

При наличии этих показателей терапия рчЭПО должна быть продолжена совместно с внутривенными препаратами железа.

- 3) ESMO перед началом терапии рчЭПО необходимо мониторировать уровень железа, С-рективного белка и степени насыщения трансферрина,
- 4) NCCN после достижения кумулятивной дозы, повторное назначение препаратов железа возможно при снижении уровня MCV<80 fl или наличии гипохромных эритроцитов в периферической крови,
- 5) NCCN при уровне ферритина > 1000 ng/ml или TSAT > 50% вводить препараты железа не рекомендуется,
- 6) NCCN требуется тест-доза при назначении декстрановых препаратов железа, а также для глюконата железа и сахарата при наличии у пациента множественной аллергии или аллергических реакций в анамнезе при использовании декстрановых препаратов железа,
- 7) NCCN наибольшее число нежелательных явлений зарегистрировано для декстрановых препаратов с высокой молекулярной мас-
- 8) NCCN пациенты с активной инфекцией не должны получать внутривенные препараты железа.

Заключение

Результаты рандомизированных исследований показывают необходимость использования внутривенных форм железа совместно с рекомбинатными формами человеческого эритропоэтина при лечении анемии возникшей на фоне химиотерапии. Это послужило основанием для включения в международные рекомендации по применению рчЭПО у онкологических больных обязательного применения только внутривенных форм железа. На сегодняшний день в клинической практике появился инновационный препарат - железа карбоксимальтозат (Феринжект), который обладает минимальным профилем токсичности, не требует введения тест-дозы, высокоэффективен и позволяет применять существующие рекомендации в рутинной клинической практике. Однако, необходим дальнейший поиск оптимальных доз и режимов применения внутривенных форм железа во время терапии рекомбинантными формами человеческого эритропоэтина.

Литература

- 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cancerand chemotherapy-induced Anemia. Version 1.2013 (R).www.NCCN.org.
- 2. D. Schrijvers, H. De Samblanx, F. Roila. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v244-v247, 2010 doi:10.1093/annonc/ mdq202.
- 3. Ludwig H, Van Bells S, Barret-Lee P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004; 40:
- 4. Aapro M, Osterborg A, Gasco P. et al. Prevalence and management of cancerrelated anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v.iron. Ann.Oncol.2012. doi:10.1093/annonc/mds112.
- 5. Krause A, Neitz S, Magert H et al. LEAP-1, a novel highly disulde-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. FEBS Letters 480 (2000) 147-150. 6. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem 2001; 276: 7806-10.
- 7. Mano M., Butzberger P, Reid A. et al. Current role of erythropoietin in the management of patients with hematological and solid malignancies. Cancer Ther. 2005;3A:41-56.
- 8. Glaspy J. Cavill l. Role of iron in optimizing response of anemic cancer to erythropoietin. Oncology.1999;13:461-73. 9. Cavill I. Iron and erythropoietin in renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17 (suppl. 5): 19-23.
- 10. Cavill I., Auerbach M, Bailie GR et al. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. Curr Med Res Opin 2006; 22:731-7.
- 11. Auerbach M, Ballard H, Trout R et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapyrelated anemia: a multicenter, openlabel, randomized trial. J.Clin. Oncol.2004;22:1301-7.
- 12. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M et al. Intravenous ferric gluconate improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. Oncologist 2007; 12: 231-42.
- 13. Steinmetz T, Tschechne B, Virgin G. Ferric Carboxymaltose for the Correction of Cancer- and Chemotherapy-Induced Anaemia in Clinical Practice. J.Support Cancer Care 2010;19:261.
- 14. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol 2008; 26: 1611-8. 15. Hedenus M, Birgegard G, Nasman P et al. Addition of intravenous iron to epoetin
- beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. Leukemia 2007; 21: 627-32.

АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.А. Феденко, В.А. Горбунова Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Поскольку саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к опухолям с высокой васкуляризацией [1-5], ангиогенез играет ключевую роль в их развитии и метастазировании. VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) - один из важнейших промоутеров ангиогенеза и антиапоптотических факторов для клеток эндотелия новых сосудов [4-7]. Гиперэкспрессия VEGF определяется примерно у 25% пациентов с СМТ [7, 8] и сопряжена с меньшей общей выживаемостью (23 мес против 52 мес, р=0,01), особенно у пациентов с лейомиосаркомой (7,5 мес против 76 мес, p=0,03) [9]. Показано, что при CMT экспрессия VEGF коррелирует со стадией, степенью злокачественности и прогнозом заболевания [5]. Кроме VEGF, некоторые другие медиаторы ангиогенеза могут оказывать влияние на течение СМТ. Например, гиперэкспрессия PDGF (тромбоцитарный фактор роста) коррелирует со степенью злокачественности опухоли и скоростью клеточной пролиферации [1, 10].

К ингибиторам ангиогенеза, изученным при СМТ, относятся бевацицумаб, а также сунитиниб, сорафениб и пазопаниб.

Эффективность бевацизумаба изучалась в исследовании II фазы по применению комбинации доксорубицина в дозе 75 мг/ м2 и бевацизумаба в дозе 15 мг/ кг, вводимых внутривенно каждые 3 нед у пациентов с метастатическими саркомами мягких тканей. Уровень ответов, составивший 12%, не показал преимуществ комбинации перед использованием монотерапии доксорубицином, хотя у 65% пациентов наблюдалась стабилизация заболевания в течение 4 и более циклов терапии [11].

Проведено мультицентровое исследование II фазы ежедневного применения сорафениба у пациентов с рецидивными или метастатическими саркомами. У 5 из 37 больных с ангиосаркомой зарегистрирован частичный ответ (уровень ответов составил 14%). Медиана ВДП составила 3,2 мес.; медиана общей выживаемости - 14,3 мес. При других подтипах сарком ответа опухоли по критериям RECIST не отмечалось. Нежелательные явления (чаще - дерматологические) потребовали редукции дозы у 61% больных. По результатам данного исследования было сделано заключение: в качестве агента для монотерапии сорафениб активен в отношении ангиосарком и имеет минимальную активность в отношении других подтипов сарком. Дальнейшее исследование сорафениба при других подтипах сарком возможно только в комбинации со стандартными цитостатиками или ингибиторами ки-

Эффективность сунитиниба

при СМТ изучалась в клинических исследованиях II фазы. Проведено исследование по изучению эффективности сунитиниба у пациентов с метастатическими и/или нерезектабельными саркомами мягких тканей [13]. Терапия сунитинибом проводилась в режиме 50 мг/сут внутрь 6недельными курсами (4 нед приема / 2 нед – перерыв). Получен 1 подтвержденный частичный ответ. У 29 (80,6%) пациентов отмечалась стабилизация в течение как минимум 12 нед. В ходе исследования зарегистрированы 3 серьезных нежелательных явления (застойная сердечная недостаточность, эмболия легочной артерии).

В другом исследовании сунитиниба II фазы у пациентов с диссеминированными саркомами мягких тканей (кроме GIST) сунитиниб применялся по 37,5 мг/сут внутрь 4недельными курсами [14]. Зарегистрирован 1 частичный ответ – у пациента с десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью (DSRCT). У 17 пациентов отмечалась стабилизация процесса.

Учитывая данные исследований II фазы, дальнейшее развитие сунитиниба и сорафениба в качестве монотерапии при СМТ было признано нецелесообразным.

Рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое исследование III фазы РАLЕТТЕ доказало эффективность пазопаниба по сравнению с плацебо у пациентов с распространенной СМТ (исключая GIST и липосаркомы), которые ранее получали химиотерапию (EORTC 62072/NCT00753688/VEG110727) [15, 16].

В исследовании приняли участие 369 пациентов старше 18 лет, с цито или гистологически доказанными диссеминированными СМТ, с прогрессированием в течение последних 6 мес, которые ранее получили не более 4 линий химиотерапии по поводу распространенной СМТ и прогрессировали как минимум на одной линии антрациклинсодержащей терапии, ранее не получавшие лечения ингибиторами ангиогенеза [16].

Пациенты были рандомизированы по принципу 2:1 на получающих пазопаниб 800 мг в сутки (n=246) либо плацебо (n=123).

Основной целью исследования являлась оценка выживаемости без прогрессирования. Вторичными целями исследования были: общая выживаемость, объективный ответ, качество жизни и безопасность.

Подгруппы СМТ включали: лейомиосаркому, синовиальную саркому, некоторые другие типы [15, 16]. Из исследования исключались пациенты с липосаркомой, саркомой Юинга, остеосаркомой, мезотелиомой, GIST.

В группе пазопаниба по сравнению с плацебо выявлено



Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования

трехкратное увеличение выживаемости без прогрессирования (медиана ВБП 20 нед vs 7 нед; p<0,0001) (рис. 1), снижение риска развития прогрессирования на 65% [16].

В ходе финального анализа общей выживаемости выявлено, что различия между группами не достигли статистической достоверности [16]: 12,5 мес для пазопаниба и 10,7 мес – для плацебо.

Эффективность пазопаниба более чем в два раза выше, чем в группе плацебо, и составила 73% (6% частичный ответ плюс 67% стабилизация) vs 38% (0% объек-

Таким образом, в исследовании III фазы PALETTE было доказано, что пазопаниб является эффективным препаратом для лечения сарком мягких тканей (исключая липосаркомы и GIST) у пациентов с прогрессированием на химиотерапии. Результаты исследования PALETTE делают перспективным дальнейшее изучение пазопаниба в более ранних линиях терапии СМТ.

После яркого успеха иматиниба и сунитиниба в терапии GIST пазопаниб явился первым эффективным таргетным агентом для лечения сарком мягких тка249-257 (2000)

- 2. Dirix LY, Vermeulen P, De Wever I, Van Oosterom AT. Soft tissue sarcoma in adults. Curr. Opin. Oncol. 9, 348–359 (1997)
- 3. Pakosi E, Goussia AC, Tsekerisi G et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR/Flk-1, in soft tissue sarcomas. Anticancer Res. 25, 3591–3596 (2005)
- 4. DuBois S, Demetri G. Markers of angiogenesis and clinical features in patients with sarcoma. Cancer 109(5), 813–819 (2007)
- 5. Hayes AJ, Mostyn-Jones A, Koban MU et al. Serum vascular endothelial growth factor as a tumour marker in soft tissue sarcoma. Br. J. Surg. 91, 242–247 (2004)
- 6. Kilvaer TK, Valkov A, Sorbye S et al. Profiling of VEGFs and VEGFRs as prognostic factors in soft tissue sarcoma: VEGFR-3 is an independent predictor of poor prognosis. PLoS ONE 5(12), E15368 (2010)
- 7. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a Phase II study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC Study 62043). J. Clin. Oncol. 27(19), 3126–3132 (2009)
- 8. Casali PG, Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 21(Suppl. 5), V198–V203 (2010)
- 9. Potti A, Ganti AK, Tendulkar K et al. Determination of vascular endothelial growth factor (VEGF) overexpression in soft tissue sarcomas and the role of overexpression in leiomyosarcoma. J Cancer Res Clin Oncol 2004; 130: 52-56
- 10. Rini BI. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: current status and future directions. Clin. Cancer Res. 13, 1098–1106 (2007)
- 11. D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. J Clin Oncol. 2005;23:7135-7142
- 12. Robert G. Maki et al. Phase II Study of Sorafenib in Patients With Metastatic or Recurrent Sarcomas JCO July 1, 2009 vol. 27 no. 19 3133-3140
- 13. Vigil CE, Chiaporri AA, Williams CA, et al: Phase II study of sunitinib malate (SM) in patients with metastatic and/or surgically unresectable nonGIST soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr. 10535)
- 14. Keohan M L, et al. Continuous daily dosing (CDD) of sunitinib (SU) in patients with metastatic soft tissue sarcomas (STS) other than GIST: Results of a phase II trial. J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 10533)
- 15. Van Der Graaf WT, Blay J, Chawla SP et al. PALETTE: a randomized, double-blind, Phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy an EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072). J. Clin. Oncol. 29(18 Suppl.) (2011) (Abstract LBA10002)
- 16. Van Der Graaf WT, Blay J, Chawla SP et al. Pazopanib for metastatic softtissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial Lancet. 2012 May 19;379(9829):1879-86. Epub 2012 May 16
- 17. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: A new paradigm for combination therapy. Nat Med. 2001;7:987-989

18. Wildiers H, et al. Effect of antivascular endothelial growth factor treatment on the intratumoral uptake of CPT-11. Br J Cancer. 2003:88:1979-1986



Рисунок 2. Качество жизни больных

тивный ответ плюс 38% стабилизация) соответственно.

На фоне лечения пазопанибом отмечались следующие наиболее частые нежелательные явления: слабость, диарея, тошнота, снижение веса и гипертензия. Степень тяжести большинства нежелательных явлений не превышала 1-ой или 2-ой.

Основными причинами редукции доз явились гипертензия, слабость, диарея, анорексия, тошнота и рвота, ладонноподошвенный синдром, повышение концентрации ферментов печени.

Наиболее частым лабораторным изменением на фоне терапии пазопанибом явилось повышение концентрации сывороточных трансаминаз.

Хотя, согласно опроснику QLQС30, показано более значимое влияние диареи, снижения аппетита, слабости и некоторых других показателей на качество жизни больных в группе пазопаниба, в целом качество жизни пациентов в группах достоверно не различалось (рис. 2).

ней (кроме GIST).

АнтиVEGF терапия уменьшает сосудистую проницаемость и внутриопухолевое давление, что может сделать опухоль более чувствительной к химиотерапии [17, 18].

Перспективным представляется изучение эффективности и безопасности сочетаний препаратов таргетной и цитотоксической терапии.

Одной из основных задач также является изучение механизмов резистентности и чувствительности СМТ к уже существующим терапевтическим агентам. Информация о биомаркерах, полученная в результате клинических исследований, поможет обогатить наши представления о группах пациентов, которые наиболее вероятно получат максимальный ответ на фоне той или иной специфической противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 407,

ПРИМЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАПАТИНИБА В РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ HER2-ПОЗИТИВНЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.В.Болотина¹, Л.В.Крамская¹, И.А.Смирнова², И.А.Жарикова², Г.Г.Аминов²

¹ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена Минздравсоцразвития РФ, Москва

²Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Как известно, рак молочной железы (РМЖ) - гетерогенное заболевание, в котором выделяют особую подгруппу с гиперэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа - HER2 (HER2позитивный РМЖ). До появления таргетной терапии 5-летняя выживаемость пациентов с HER2-позитивным РМЖ была в 2 раза ниже, чем в случае HER2негативного рака [1]. Одной из характерных особенностей HER2-позитивного РМЖ является низкая чувствительность к химиотерапии [1]. Появление трастузумаба - моноклонального антитела, направленного против внеклеточного домена HER2-рецептора, значительно улучшило результаты лечения больных. Так, добавление трастузумаба к стандартной химиотерапии в 1-й линии более чем в 1,5 раза улучшило объективный ответ на лечение и медиану беспрогрессивной выживаемости больных с HER2-позитивным РМЖ [2].

Однако, несмотря на высокую эффективность трастузумаба, более чем у половины больных отмечается первичная или вторичная резистентность к препарату [3,4].

При прогрессировании на трастузумабе принято придерживаться одного из трех подходов. Единственной официально зарегистрированной в Российской Федерации схемой лечения при прогрессии на трастузумабе является назначение другого таргетного анти-HER2-агента лапатиниба в комбинации с капецитабином. В США и Европе дополнительно рекомендуется рассмотреть возможность и целесообразность двойной блокады лапатинибом и трастузумабом [5]. Лапатиниб в отличие от трастузумаба является малой молекулой, которая на внутриклеточном уровне блокирует активацию тирозинкиназных рецепторов HER2 (ErbB2) и EGFR (ErbB1). Различия в механизме действия обусловливают отсутствие перекрестной резистентности и разный спектр токсичности препаратов [6].

Еще одним из возможных подходов к лечению HER2-позитивного РМЖ при прогрессии на трастузумабсодержащей терапии является замена цитостатика при сохранении анти-HER2-агента трастузумаба [7]. Исторически распространенность данного подхода в странах США и Европы связана, в частности, с тем, что до 2008 г. в клинической практике не существовало альтернативной анти-

HER2-терапии. В клиническом исследовании GBG-26, выполненном до появления лапатиниба в клинике, было показано преимущество продолжения лечения трастузумабом с добавлением капецитабина по сравнению с капецитабином в монорежиме в группе пациентов, ранее получивших не более 1 линии трастузумабсодержащей терапии [8]. Между тем в реальной клинической практике зачастую приходится сталкиваться с тяжело предлеченными пациентами, получившими несколько линий терапии по поводу метастатической болезни. В исследовании EGF 100151 эффективность комбинации лапатиниба с капецитабином была продемонстрирована как у пациентов, получивших 1-2 линии предшествующей терапии с включением трастузумаба, так и у пациентов, получивших 3 и более линий терапии, включающих как трастузумаб, так и различные химиопрепараты.

Основная задача при выборе терапевтической тактики в отношении пациенток с распространенным РМЖ состоит не в том, чтобы полностью вылечить больную, а в том, чтобы продлить ей жизнь, не ухудшая качество жизни. Принимая решение о том, какую тактику избрать, мы прежде всего опираемся на постулат «не навреди» и выбираем схему, удобную в применении, с доказанной эффективностью, понятной и управляемой токсичностью.

Представляем клинический случай эффективной противоопухолевой терапии у пациентки с РМЖ и прогрессией на нескольких линиях трастузумабсодержащей терапии.

Пример эффективности лапатиниба и капецитабина

Больная И., 1962 г/р, впервые обратилась в Брянский онкологический диспансер в 2008 г. На момент постановки диагноза определялся рак левой молочной железы T2N1M0. По поводу выявленного заболевания больная получила комбинированное лечение, которое включало 4 цикла НАПХТ по схеме САГ, радикальную мастэктомию по Маддену, 2 цикла АПХТ по прежней схеме и дистанционную лучевую терапию СОД 42 Гр. Лечение закончила в ноябре 2008 г. Морфологическое исследование: инфильтрирующая карцинома с признаками апокринизации и дистрофии опухолевых клеток, в двух лимфатических узлах - метастазы аденокарциномы. По результатам иммуногистохимического анализа опухоль оценена как HER2-позитивная, не содержащая эстрогеновых и прогестероновых рецепторов.

При контрольном обследовании в декабре 2009 г. выявлены признаки локального рецидива в области послеоперационного рубца и метастазирование в правую подмышечную область. Проведено несколько циклов платиносодержащей химиотерапии САР (циклофосфан, доксорубицин, цисплатин). После проведенного лечения отмечалась стабилизация. В сентябре 2010 г. больной начали терапию по схеме VAM (винкристин, доксорубицин, метотрексат) + трастузумаб. После 2 курсов трастузумабсодержащей терапии удалось добиться положительной динамики в виде уменьшения размеров локальных очагов и мокнутия, однако после окончания 5-го курса, в марте 2011 г.



Рис. 1. До начала терапии лапатинибом с капецитабином.





Рис. 2. После 2 мес терапии лапатинибом с капецитабином.

при контрольном обследовании выявлено образование в правой молочной железе. По поводу прогрессирования заболевания пациентке была назначена терапия препаратами капецитабин, эндоксан, метотрексат. На фоне проводимого лечения отмечались отрицательная динамика в виде увеличения образования в правой молочной железе, усиление отека и инфильтрации справа и в области послеоперационного рубца, изъязвление кожи и обильное мокнутие с выраженной тенденцией к увеличению площади поражения. В ноябре 2011 г. появились метастатические изменения в легких.

тельная динамика в виде уменьшения размеров зоны рецидива на 40%, уменьшения отека и гиперемии правой молочной железы (рис. 2). Приведенный клинический случай доказывает, что высокого противоопухолевого ответа на лапатинибсодержащей терапии удалось достичь при условии отсроченного назначения данной комбинации (после прогрессии на 8 линиях терапии, включая 2 линии таргетной + химиотерапии).

Пациентка удовлетворительно переносит лечение лапатинибом с капецитабином. Коррекции дозы не требуется. Основные показатели в пределах нормы. Нежелательные явления не выходят за рамки 1-й степени тяжести. Эпизодически отмечаются диарея до 3 раз в сутки и проявления ладонноподошвенного синдрома (рис.



Рис. 3. Признаки слабой гиперемии и сухости кожи ладоней – ладонно-подошвенный синдром 1-й степени тяжести.

В декабре 2011 г. пациентка обратилась за консультацией в МНИОИ им. П.А.Герцена с жалобами на боль и выраженный дискомфорт в области послеоперационного рубца и правой молочной железы. При осмотре у больной в области послеоперационного рубца на передней грудной стенке определялись сливные очаги опухолевого роста с изъязвлением кожи, мокнутием до 10 см в диаметре. Кожа правой молочной железы резко гиперемирована, инфильтрирована и отечна, неправильной формы с «пылающими» краями (рис. 1 а).

На КТ-грамме органов грудной полости в легких с обеих сторон множественные очаговые изменения до 2 см в диаметре. С учетом анамнеза и результатов обследования пациентке рекомендовано начать лечение по схеме: лапатиниб 1250 мг/сут ежедневно + капецитабин 2000 мг/м2 в 1–14-й день с перерывом 1 нед.

По окончании 2 мес терапии данной комбинацией препаратов на контрольном осмотре выявлена выраженная положи-

3). Пациентка сохраняет высокое качество жизни и работоспособность. Поскольку в клинической практике встречаются пациенты с прогрессированием на фоне предшествующей терапии капецитабином и нуждающиеся в назначении лапатиниба, перед нами зачастую стоит вопрос, назначать ли комбинацию лапатиниба с капецитабином, несмотря на то, что последний без успеха уже применялся ранее.

В исследовании LEAP было показано снижение эффективности комбинации лапатиниба с капецитабином в случае, если пациент ранее получал лечение с применением капецитабина. На основании отдельных публикаций о ряде исследований 2-й фазы, в которых лапатиниб назначался в комбинации с винорельбином [9], нами было принято решение о назначении данной комбинации нескольким пациентам, получавшим ранее капецитабин. Приводим клинический случай, демонстрирующий эффективность и безопасность назначения лапатиниба с винорельбином.

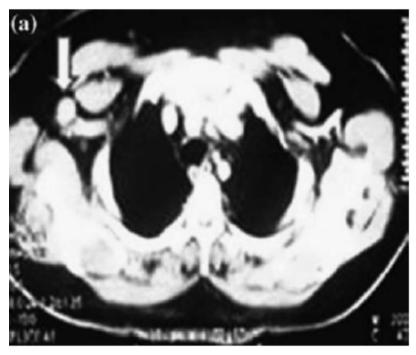


Рис. 4. КТ-исследование грудной полости до начала терапии лапатинибом с винорельбином: поражение лимфоузлов в правой подмышечной области 1,5 см (отмечено стрелкой).

Пример эффективности лапатиниба и винорельбина

Больная М., 1962 г/р, впервые обратилась за помощью в региональный онкологический диспансер в декабре 2007 г., в процессе обследования был диагностирован рак правой молочной железы IIIA стадии (T2N2M0) с поражением регионарных аксиллярных лимфоузлов. По поводу заболевания пациентке была выполнена радикальная мастэктомия. Морфологически определялся инфильтративный протоковый рак 2-й степени злокачественности. По данным иммуногистохимического исследования выявлена экспрессия рецепторов прогестерона и эстрогенов, гиперэкспрессия рецептора HER2. С февраля по июнь 2008 г. в плане адъювантной терапии больная получила

менение трастузумаба не сопровождалось значимой токсичностью, в том числе кардиальной. Тем не менее, по данным КТ-исследования грудной полости, проведенного через 6 мес после начала терапии комбинацией трастузумаба с капецитабином, было зафиксировано прогрессирование заболевания в виде увеличения количества и размера очагов в правом легком, отмечалось увеличение прикорневых лимфоузлов, а также появление метастатического очага в подмышечной области справа размером 1,5 см (рис. 4).

В марте 2010 г. больная обратилась за консультацией в Медицинский радиологический научный центр г. Обнинска. Учитывая прогрессирование заболевания на фоне применения комбинации трастузумаба с капецитабином, па-

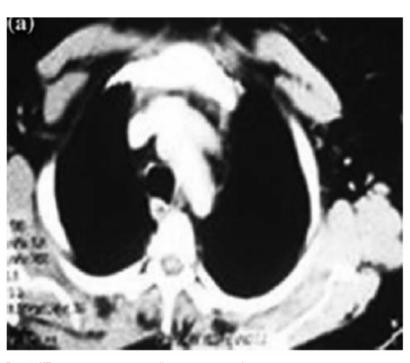


Рис. 5. KT-исследование грудной полости после 3 циклов терапии: полное разрешение очагов в лимфоузлах в подмышечной области.

6 циклов терапии в режиме доцетаксел + трастузумаб. В связи с наличием в анамнезе кардиальной патологии от применения антрациклинов было решено отказаться. Была проведена послеоперационная лучевая терапия. По окончании химиолучевого лечения больная в течение года получала трастузумаб с тамоксифеном. В сентябре 2009 г. при контрольном КТ-исследовании грудной полости обнаружены единичные очаги в средней доле правого легкого и в лимфоузлах средостения размером до 1 см. По поводу прогрессирования заболевания, с учетом сопутствующей кардиальной патологии, пациентка получила 6 циклов терапии трастузумабом в комбинации с капецитабином. На фоне проводимой терапии была достигнута стабилизация заболевания. Прициентка была признана резистентной к терапии трастузумабом. Принято решение о целесообразности смены схемы терапии. С учетом неэффективности капецитабина в предыдущем режиме, в качестве комбинаторного агента для таргетной терапии лапатинибом был выбран винорельбин. Лапатиниб назначался в стандартной дозе 1250 мг/сут, винорельбин - внутрь в дозе 60 мг/м2 еженедельно. Через 12 нед после начала терапии, по данным контрольного обследования, у больной была зафиксирована полная ремиссия со стороны ранее определявшихся очагов (рис. 5). Общее состояние на фоне лечения соответствовало ECOG-0, периодически отмечалась лейкопения 1-й степени, не требующая коррекции. Через 24 нед терапии на фоне стабилизации со-

стояния и отсутствия признаков прогрессирования заболевания по просьбе пациентки прием винорельбина был остановлен, а лечение лапатинибом продолжено. В настоящий момент ремиссия сохраняется, пациентка продолжает прием лапатиниба в режиме монотерапии с хорошей переносимостью на протяжении более 1,5 года. Сохраняется трудоспособность. Данный клинический случай иллюстрирует дополнительные возможности терапии пациентов с метастатическим HER2-позитивным РМЖ при прогрессировании на трастузумабе.

Литература

- 1. Slamon DJ et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. Science 1987; 235: 177-82.
- 2. Romond EH et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1673-84.
- 3. Tripathy D, Slamon DJ et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. J Clin Oncol 2004; 22: 1063-70.
- 4. Montemurro F, Donadio M et al. Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. Oncolog 2006; 11: 318-24.
- 5.http://www.nccn.org/professionals physician_gls/pdf/breast.pdf
- 6. Spector NL, Xia W et al. Study of the biological effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. J Clin Oncol 2005; 23: 2502-12.
- 7. Jackisch C. HER2-positive metastatic breast cancer: optimizing trastuzumab-based therapy. Oncolog 2006; 11 (Suppl. 1): 34-41.
- 8. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol 2009; 27: 1999-2006.
- 9. Gomez HL. A randomized openlabel, phase II study of lapatinib/capecitabine, lapatinib/vinorelbine, or lapatinib/gemcitabine in patients (pts) with ErbB2-amplified metastatic breast cancer (MBC) progressing after taxane treatment GLICO-0801. ASCO Ann Meeting. J Clin Oncol 2010; 28 (Suppl.): 15. Abstr. TPS120.





15 ноября 2012 г. в рамках Российского онкологического конгресса

РАК И ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Программа и регистрация на вебсайте www.rosoncoweb.ru











Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

Издается 2 раза в месяц. Выпуск 11.2012 – тираж 3000 экз. Заказ 500.

Распространяется бесплатно.

Адрес редакции: 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16/3, офис 21-22, тел. (499) 245 50 78, email: info@russco.org.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.