

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ



RUSSCO

ОБЪЕДИНЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ,
ЗАНИМАЮЩИХСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ЛЕЧЕНИЕМ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

ИНФОРМАЦИЯ | ИССЛЕДОВАНИЯ | НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ | СОЛИДАРНОСТЬ

www.rosoncweb.ru

www.malignanttumors.org

ISSN 2224-5057

www.rosoncweb.ru

РУССКОЯЗЫЧНОЕ ИЗДАНИЕ ЖУРНАЛА «MALIGNANT TUMOURS»

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Номер 3 • 2013

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРЕСТРОЕК ГЕНА ALK
В СЕЛЕКТИРОВАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ
РОССИЙСКИХ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКО-
КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО**

**ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ СТАТУС
БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА**

**КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ
НЕОАДЬЮВАНТНЫХ И АДЬЮВАНТНЫХ
МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

Официальный журнал Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (РФ)

Издаётся при финансовой поддержке Благотворительного фонда содействия
профилактике, диагностики и лечению онкологических заболеваний «Онкопрогресс»

ОИКО
ПРОГРЕСС
БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЙ ФОНД

журнал
**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ**

The Journal MALIGNANT TUMOURS

№3-2013 (7) Русскоязычное издание

Содержание

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Определение перестроек гена ALK в селектированной популяции российских больных
немелкоклеточным раком легкого

*И. А. Демидова, Е. О. Цепенщикова, А. А. Баринов, И. М. Гагарин, Н. А. Савелов,
В. Н. Гриневиц, С. А. Тюлядин* 3

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Цитогенетический статус больных раком желудка

*М. М. Бяхова, Л. П. Сычева, В. С. Журков, И. И. Селезнева, А. А. Космынин, З. Р. Габуня,
Н. В. Одишелидзе, М. Ю. Бяхов, А. Ф. Астраханцев* 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ, СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность сопроводительной терапии адеметионином (Гептралом)
при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у больных
с онкологическими заболеваниями различной локализации

А. Н. Казюлин, Л. З. Вельшер, М. Ю. Бяхов, И. А. Королева 16

Критерии оценки эффективности неоадьювантных и адьювантных методов лечения
рака молочной железы

В. Г. Иванов, Е. К. Жильцова, О. А. Иванова, Н. Ю. Бараш 35

Отечественный опыт профилактики и лечения проявлений кожной токсичности
у пациентов мКРР, получающих ингибиторы EGFR, на примере препарата панитумумаб.
Проект RUSSCO по разработке рекомендаций по коррекции дерматологических реакций
у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR

*С. Е. Варламова, Н. Ю. Антимоник, Н. М. Козлова, Ю. М. Макеев, Б. А. Бердов,
Л. В. Болотина, Л. Ю. Владимирова, П. С. Феоктистова, Е. В. Орлова, В. В. Птушкин* 42

Эффективность Фирмагона при распространенном раке предстательной железы
после прогрессирования на стандартной схеме МАБ (разбор клинического случая)

М. В. Казанцева, Е. А. Стрыгина 51

журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

The Journal MALIGNANT TUMOURS

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

Издается с августа 2010 г.

ISSN 2224-5057

№3-2013 (7)

Официальный печатный орган
Профессионального общества
онкологов-химиотерапевтов (РФ)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

Благотворительный фонд содействия
профилактике, диагностике
и лечению онкологических
заболеваний «Онкопрогресс»
(Фонд «Онкопрогресс»).

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Н.В. Жуков, МНИОИ
им. П.А. Герцена МЗ РФ (Москва)

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

Руководитель: В. Г. Тюриков

Адрес: 123100, Москва, Пресненская
набережная 12, ММДЦ

«Москва-Сити», Деловой комплекс

«Федерация», этаж 27, офис 13

тел/факс 7 (499) 686 02 37

E-mail: editorial@malignanttumors.org

Вебсайт: www.malignanttumors.org

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций

Свидетельство

ПИ № ФС77–41459 13.08.2010

Распространяется среди членов
Общества онкологов-химиотерапевтов
бесплатно.

Редакция не несет ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных
материалах.

Выход – 1 раз в три месяца

Формат 210x297

Тираж 1000 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»

При перепечатке материалов
цитирование журнала обязательно.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

С.А. Тюляндин, председатель редакционного совета,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Л.В. Болотина, МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва)

М.Ю. Бяхов, ГБУЗ МКНЦ Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

В.А. Горбунова, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Е.Н. Имянитов, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)

М.В. Копп, Самарский областной клинический

онкологический диспансер (Самара)

В.М. Моисеенко, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)
(Санкт-Петербург)

Д.А. Носов, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Р.В. Орлова, Санкт-Петербургский Государственный Университет
(Санкт-Петербург)

И.В. Поддубная, Российская медицинская академия последипломного
образования Минздравсоцразвития РФ (Москва)

А.Г. Румянцев, Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии (Москва)

Д.Л. Строяковский, Городская онкологическая больница №62 (Москва)

И.В. Тимофеев, Общество онкологов-химиотерапевтов,
Бюро по изучению рака почки (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Н.С. Бесова, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

В.В. Бредер, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Н.В. Деньгина, Ульяновский областной клинический онкологический
диспансер (Ульяновск)

А.Э. Протасова, Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования (Санкт-Петербург)

Г.А. Раскин, Санкт-Петербургский городской клинический
онкологический диспансер (Санкт-Петербург)

И.В. Рыков, Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова
ФМБА России (Санкт-Петербург)

А.В. Снеговой, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Электронная версия русскоязычного издания журнала: www.rosoncweb.ru

Электронная версия англоязычного издания журнала: www.malignanttumors.org

Определение перестроек гена ALK в селектированной популяции российских больных немелкоклеточным раком легкого

**И.А. ДЕМИДОВА, Е.О. ЦЕПЕНЩИКОВА, А.А. БАРИНОВ, И.М. ГАГАРИН, Н.А. САВЕЛОВ,
В.Н. ГРИНЕВИЧ, С.А. ТЮЛЯНДИН**

Определение перестроек гена ALK у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) предложено в качестве обязательной процедуры большинством современных международных рекомендаций по диагностике и лечению онкологических заболеваний. Целью исследования было проведение тестирования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) транслокаций с участием гена ALK у пациентов, направленных на тестирование мутаций гена EGFR в рамках Программы Общества онкологов-химиотерапевтов «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» www.cancergenome.ru. Успешное тестирование проведено 189 из 200 больных НМРЛ без мутаций гена EGFR. Выявлено 12 позитивных случаев (6,3%). Показана зависимость частоты выявления реаранжировок гена ALK от гистологической формы опухоли, статуса курения и возраста пациента. Подтверждена эффективность использования метода FISH для широкого тестирования перестроек гена ALK в группе больных с железистыми гистологическими типами НМРЛ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ген ALK, флуоресцентная гибридизация

Контактная информация:

И. А. Демидова, Е. О. Цепенщикова, А. А. Баринов, И. М. Гагарин — ГБУЗ МГОБ 62 ДЗМ, лаборатория молекулярной диагностики.

Н. А. Савелов, В. Н. Гриневич — ГБУЗ МГОБ 62 ДЗМ, отделение патологической анатомии.

С. А. Тюляндин — ГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение клинической фармакологии и химиотерапии.

Введение

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является одним из наиболее пристально изучаемых онкологических заболеваний, что неудивительно, учитывая высокую частоту встречаемости этой патологии и более чем скромные успехи стандартной терапии [1]. Результаты исследований с применением современных методов молекулярной биологии позволили коренным образом изменить наши представления об особенностях возникновения разных форм этого заболевания и, соответственно, о тактике лечения и прогнозирования его течения. Стало совершенно очевидным, что с точки зрения генетической структуры опухоли, НМРЛ может быть разделен на принципиально

разные группы, зависящие от ведущих этиологических факторов и типа онкогенеза. К наиболее интенсивно изучаемой группе относятся так называемые «невинные» раки, не связанные с курением, двигателями онкогенеза которых является довольно ограниченное количество генетических нарушений [2]. Типичным примером таких опухолей являются аденокарциномы, ассоциированные с аномалиями генов EGFR, ALK, ROS1, RET. Возможность лекарственного блокирования aberrантных ферментов-тирозинкиназ, кодируемых этими генами, позволяет в большинстве случаев добиться временного возврата опухолевых клеток к подобию нормального развития и, соответственно, их естественной гибели и выраженному уменьшению размера опухоли.

Доказанная в клинических исследованиях I и II фазы высокая эффективность кризотиниба как сочетанного блокатора тирозинкиназ ALK, MET и ROS1 позволила провести процедуру ускоренной регистрации препарата для пациентов с перестройками гена ALK сначала в США, а затем и в остальных странах мира [3]. Более того, последние рекомендации по молекулярно-генетическому тестированию НМРЛ, разработанные Колледжем американских патологов (CAP), Международной ассоциацией по изучению рака легких (IASCL) и Ассоциацией молекулярной патологии (AMP), предлагают обязательное определение перестроек гена ALK при аденокарциноме легкого с диким типом гена EGFR [4]. Таким образом, систематическое направление больных НМРЛ для выявления реаранжировок гена ALK должно быть внедрено в ежедневную практику врача-онколога, так же, как и направление на определение мутаций гена EGFR.

Данное исследование стало первым пилотным проектом тестирования перестроек гена ALK у больных НМРЛ в рамках Программы Общества онкологов-химиотерапевтов «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» www.cancergenome.ru.

Основными задачами проекта стали определение частоты встречаемости реаранжировок ALK в группе пациентов, направляемых на исследование мутаций гена EGFR российскими онкологами, и изучение возможности массового проведения данного тестирования методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).

Материалы и методы

В исследование были включены 200 пациентов с НМРЛ, направленных на определение мутаций гена EGFR в рамках проекта www.cancergenome.ru с мая по сентябрь 2013 года. Основным критерием отбора пациентов было отсутствие мутаций EGFR, другие критерии (гистологический тип НМРЛ, пол, возраст, статус курения) не учитывались. В качестве материала для исследования присылался биопсийный материал, фиксированный в формалине и залитый в парафин, окрашенные

и неокрашенные цитологические препараты, плевральный выпот, окрашенные гистологические препараты. Исследование проводилось только в случае наличия опухолевых клеток в образце в достаточном количестве (не менее 50 в препарате), подтвержденном квалифицированным патоморфологом или цитологом.

В качестве метода исследования проводилась FISH с использованием Vysis LSI ALK Break Apart Rearrangement Probe Kit (Abbott Molecular, США) по методике, предложенной производителем. Основные этапы методики несколько отличались для разного материала. Из препаратов, фиксированных в формалине и залитых в парафин, приготавливались гистологические срезы толщиной 3-4 микрона, которые подвергались выдержке в термостате при температуре 56°C, дальнейшей депарафинизации и предварительной обработке раствором тиоцианата натрия. Цитологические препараты при необходимости отмывались от окрашивающего состава и выдерживались в фиксирующем растворе. Из плеврального выпота приготавливался клеточный осадок в фиксирующем растворе. Далее проводилась обработка материала протеазой и проведение гибридизации с флуоресцентным зондом в программируемом термостате Dako (Dako, Дания) или Thermobrite (Abbott Molecular, США) в температурном режиме, рекомендуемом производителем. По завершении гибридизации проводилась отмывка несвязавшейся пробы и окрашивание препаратов 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI) для визуализации ядер клеток. Просмотр готовых препаратов и оценка результатов гибридизации приводились с использованием флуоресцентного микроскопа Axioimager A2 (Karl Zeiss, Германия), изображение фиксировалось при помощи программы ISIS (Metasystems, Германия). Гибридизация считалась успешной в тех случаях, когда ядра не менее чем 80% опухолевых клеток имели непрерывные границы, уровень аутофлуоресценции позволял отчетливо различать зеленые флуоресцентные сигналы, внутри ядер выявлялись четкие сигналы красного, зеленого или желтого цветов. Для оценки результатов подсчета использовались критерии, предложенные группой экспертов Европейского общества патологов (ESP) в 2012 г. [5]. Подсчитывались сигналы не менее чем в 50 ядрах опухолевых клеток в 4 зонах

опухоли. Перестройка гена ALK считалась доказанной, если более чем в 15% ядер, кроме одного и более слитных сигналов, соответствующих неперестроенной 2 хромосоме, выявлялось расхождение красного и зеленого сигналов на расстояние, соответствующее двойному размеру наибольшего (красного) сигнала и подтверждающее произошедшую реаранжировку гена. Кроме того, перестроенными считались случаи, когда, кроме одного и более слитных сигналов, в ядрах выявлялись один и более одиночных красных сигналов. Такой тип распределения сигналов встречается при сочетании транслокации и частичной делеции гена ALK. В тех случаях, когда количество ядер опухолевых клеток с признаками перестройки сигнала составляло более 15%, но менее 50%, согласно рекомендациям ESP, препарат обязательно просматривался вторым специалистом.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием метода вычисления критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера путем анализа таблиц сопряженности с вычислением статистик связи.

Результаты

Провести анализ удалось в 189 случаях из 200, взятых в исследование (94,5%). Демографические и клинические характеристики больных представлены в таблице 1.

В 11 случаях гибридизация флуоресцентной пробы не была удачной. Причинами неудачи были нарушения обработки препарата на преаналитическом этапе. Выявлялись признаки либо избыточно длительной фиксации (возможно в кислом формалине), приводящей к повреждению ДНК за счет образования устойчивых нековалентных связей и дезаминации, либо слишком короткой фиксации, ведущей к образованию неравномерных коагулятов, содержащих протеины и ДНК, и продолжающемуся аутолизу внутри препарата [6;7].

Наиболее частым генетическим событием, обнаруженным при просмотре препаратов, было увеличение копийности гена ALK (от 3 до 15 копий, в среднем — 6 копий на клетку). Зависимости увеличения копийности от гистологического типа НМРЛ и статуса курения пациентов выявлено не было.

Таблица 1. Характеристика всей группы обследованных пациентов

Параметр	Значение
Общее число пациентов	189
Возраст (г)	
Медиана	60
Разброс значений	22–85
Пол (п/%)	
Мужчины	103 (54%)
Женщины	86 (46%)
Статус курения(п/%)	
Некурящие	74 (39,2%)
Курящие или когда-либо курившие	82 (43,3%)
Статус курения неизвестен	33 (17,5%)
Гистологический тип опухоли (п/%)	
Аденокарцинома	165 (87,4%)
Железисто-плоскоклеточный рак	2 (1%)
Плоскоклеточный рак	14 (7,4%)
Крупноклеточный	2 (1%)
Другое (низкодифференцированный и прочее)	6 (3,2%)
Тип исследуемого материала	
Гистологический препарат, фиксированный в формалине и залитый в парафин (парафиновый блок)	164 (86,8%)
Цитологический препарат (окрашенный или неокрашенный)	21 (11,1%)
Плевральный выпот	3 (1,6%)
Окрашенный гистологический препарат	1 (0,5%)

Всего в группе из 189 больных, которым удалось выполнить анализ, было выявлено 12 пациентов с перестройкой гена ALK (6,3%). Среднее количество клеток с признаками перестройки составило 62,4% (41–90%). Более чем в половине случаев (7 из 12), определялась реаранжировка с частичной делецией гена, на что указывала потеря зеленого сигнала на перестроенной хромосоме. Увеличение копийности как нормальной, так и перестроенной хромосомы обнаруживалось в 5 образцах. Клинические, демографические и генетические характеристики всех пациентов с реаранжировкой гена ALK представлены в таблице №2. В остальных 179 случаях количество клеток с отдельно лежащими сигналами не пре-

Таблица 2. Характеристика пациентов с перестройками гена ALK

№	№№	Пол	Возраст	Гистологическая форма	Статус курения	Вид материала	Количество сигналов	% клеток с перестройкой гена ALK
1	F5	ж	51	аденокарцинома	не курит	парафиновый блок	2-3F;1-2R	90
2	F22	ж	22	аденокарцинома	не курит	парафиновый блок	1-7F;1-2Spl.	60
3	F25	ж	40	аденокарцинома	не курит	цитологический препарат	1-2F;1-2R	90
4	F34	ж	47	аденокарцинома	бывший курильщик	Окрашенный гистологический препарат	1-2F;2R	73
5	F46	ж	41	аденокарцинома	не курит	парафиновый блок	1-5F;1R	50
6	F53	ж	47	аденокарцинома	не курит	парафиновый блок	1-12F;1-3Spl.	95
7	F73	ж	58	аденокарцинома	не курит	парафиновый блок	1-2F;1Spl.	41
8	F92	ж	52	аденокарцинома	не курит	парафиновый блок	1-4F;1-4R	92
9	F117	м	61	аденокарцинома	курит	парафиновый блок	1-3F;1-2R	80
10	F159	ж	58	аденокарцинома	не курит	парафиновый блок	1-2F;1-2R	78
11	F174	ж	52	аденокарцинома	неизвестно	парафиновый блок	2-4F1-2Spl.	62.4
12	F184	ж	51	аденокарцинома	не курит	парафиновый блок	1-2F;1Spl.	73.5

Примечания: F- слитный сигнал (fused), Spl – расщепленный сигнал (split), R – одиночный красный сигнал (red) с потерей зеленого.

вышло 4,5% (от 1% до 13%), что было ниже порогового значения в 15% и позволило отнести эти случаи к неперестроенным.

При оценке факторов, ассоциирующихся с наличием транслокаций с участием гена ALK, в обследованной группе больных было обнаружено, что данное генетическое нарушение встречается исключительно у больных с железистой дифференцировкой НМРЛ (12 случаев из 167 или 7,2%). Ни в одном случае с другими гистологическими формами НМРЛ перестроек ALK не обнаружено (0 из 22), хотя статистической достоверности при данном размере и составе выборки получено не было ($OR=1.1424$; $ДИ_{95\%}=0.8067-0.8067$; $p=0.4048$).

Вторым фактором, существенно влияющим на частоту встречаемости реаранжировок гена ALK, стал статус курения. У некурящих пациентов перестройки встречались достоверно чаще, чем у когда-либо куривших или больных с неизвестным статусом курения. Из 74 некурящих пациентов у 9 выявлены транслокации ALK (12,2%), в то время как среди 115 больных, куривших или с неизвестным статусом курения, обнаружено всего 3 случая (2,7%) с перестройкой ($OR=2.0428$; $ДИ_{95\%}=1.1285-2.6280$; $p=0.0207$).

Кроме того, реаранжировки гена ALK чаще обнаруживались у людей относительно молодого

возраста. Среди 84 пациентов младше 60 лет было выявлено 11 больных с транслокациями ALK (13%), в то время как в старшей возрастной группе из 105 человек лишь в 1 случае обнаруживалось данное генетическое нарушение ($OR=2,2231$; $ДИ_{95\%}=1.4020-2.4464$, $p=0.0028$).

Сочетание указанных факторов, при ожидаемом сужении исследуемой группы, привело к существенному росту шансов выявления реаранжировок гена ALK. Так, в группе молодых некурящих пациентов с аденокарциномой без мутаций гена EGFR, частота встречаемости транслокаций составила 25%. В таблице №3 представлено влияние указанных факторов на частоту выявления перестроек гена ALK при последовательном отборе пациентов.

Обсуждение

Необходимость выявления пациентов с транслокациями гена ALK среди больных НМРЛ доказана клиническими исследованиями и не подлежит сомнению [8; 9]. Алгоритм обследования пациентов может быть различным, однако, в нашем исследовании мы придерживались рекомендаций CAP-IASCL-AMP, предлагающим выполнять поиск перестроек гена ALK у пациентов после предварительного определения мутаций гена EGFR [4]. Дополнительное

Таблица 3. Последовательное влияние факторов селекции пациентов на выявление перестроек гена ALK

Группа больных	Количество тестируемых пациентов (процент от общей популяции)	Количество (процент) позитивных случаев в исследуемой группе	Количество пропущенных ALK+ пациентов (процент от всех позитивных случаев)
Все пациенты с НМРЛ без мутаций гена EGFR	189 (100%)	12 (6,3%)	0
Больные с аденокарциномой	167 (88,4%)	12 (7,2%)	0
Некурящие больные с аденокарциномой	70 (37%)	9 (12,9%)	3 (25%)
Некурящие больные с аденокарциномой младше 60 лет	36 (19%)	9 (25%)	3 (25%)

тестирование для выявления пациентов с другими, потенциально исключающими перестройки ALK, генетическими нарушениями (например, мутациями гена KRAS) не проводилось, хотя, возможно, это позволило бы дополнительно сузить группу обследуемых больных.

В настоящее время хорошо известны клинические и демографические признаки группы пациентов, для которых характерны перестройки гена ALK. В целом они идентичны признакам, типичным для группы с мутациями гена EGFR.

В первую очередь, имеет значение гистологическая форма опухоли. Практически все случаи реаранжировок гена ALK обнаруживаются у больных с аденокарциномой, хотя встречаются единичные сообщения о выявлении перестроек в опухолях с гистологическими признаками плоскоклеточного и крупноклеточного рака [10]. В нашем исследовании были получены схожие результаты, перестройки гена ALK встречались только в образцах с железистыми формами НМРЛ, частота встречаемости среди аденокарцином составила 7,2%. Ни в одном случае плоскоклеточного и крупноклеточного рака транслокации с участием ALK выявлены не были. Известным фактом является высокая частота встречаемости перестроек при аденокарциноме с перстневидными клетками [11]. В группе больных с транслокациями, выявленной в нашем исследовании, только в 3 случаях из 12 обнаруживалась эта форма аденокарциномы, хотя ранее нами также отмечалась подобная закономерность [12]. Возможно, определенное влияние на редкую встречаемость аденокарциномы с перстневидными клетками в нашей выборке оказал тот факт, что почти в половине случаев для анализа предоставлялся материал из мета-

статических очагов, где опухоль может иметь несколько другую морфологическую структуру. В связи с этим необходимо отметить, что в настоящее время большинство исследователей придерживается мнения, что морфологические подтипы аденокарциномы не должны влиять на выбор пациентов, направляемых на тестирование перестроек гена ALK [13]. Практически любая форма аденокарциномы может сопровождаться реаранжировками гена ALK.

По данным литературы, частота встречаемости перестроек ALK у больных аденокарциномой легкого довольно широко варьирует — от 3% до 14% в зависимости от выборки [14]. Такие существенные различия связаны, в первую очередь, со следующим важным фактором — статусом курения пациента. Согласно опубликованным данным, частота выявления перестроек ALK у некурящих больных НМРЛ составляет от 13,7% до 20% [15; 16]. В нашем исследовании транслокации ALK выявлялись у 12,2% некурящих пациентов. Относительно невысокая частота встречаемости реаранжировок в группе некурящих была связана с тем, что в эту группу попали пациенты не только с аденокарциномой, но и с другими гистологическими типами НМРЛ. В подгруппе некурящих больных с железистыми формами НМРЛ перестройки ALK обнаруживались в 12,9% случаев, что также несколько ниже данных других исследователей. В целом, среди пациентов с транслокациями ALK 9 из 12 человек (75%) никогда не курили. Тем не менее, курение не является фактором, абсолютно исключающим наличие этой генетической аномалии у больных НМРЛ, что подтверждается данными литературы. В публикации Weickhardt и Camidge упомина-

ется, что среди больных с перестройками ALK число когда-либо куривших может превышать 40% [17]. В нашем исследовании 2,7% всех курильщиков, или 3% курильщиков с аденокарциномой оказались носителями транслокаций. Эти пациенты составили 25% от всей группы с перестройками гена ALK.

Еще одним фактором, влияющим на частоту встречаемости этого генетического нарушения, является возраст пациентов. Подавляющее большинство исследователей указывает на то, что реаранжировки гена ALK достоверно чаще встречаются у относительно молодых больных НМРЛ, чей возраст не превышает 60 лет [18,19,20,21]. В нашем исследовании в молодой группе пациентов (до 60 лет) было выявлено 12 позитивных случаев (13%). Средний возраст пациентов с перестройками гена ALK составил 48 лет, лишь одному больному на момент исследования исполнился 61 год (8,3% от всей позитивной группы). Тем не менее, по данным некоторых исследований, в число больных с перестройками ALK могут входить до 30% пациентов старшего возраста [22].

Учитывая известную сложность и дороговизну FISH исследования, весьма привлекательной кажется возможность сужения исследуемой группы за счет отбора пациентов без мутаций гена EGFR по критериям, ассоциирующимся с высокой частотой встречаемости перестроек гена ALK. Мы попытались определить, насколько подобная селекция больных отразится на выявлении транслокаций и приведет ли это к тому, что часть ALK-позитивных случаев будет пропущена. Оказалось, что сужение тестируемой группы путем исключения пациентов с любыми гистологическими формами НМРЛ, кроме железистых, уменьшило группу обследуемых почти на 12% без потерь больных с перестройкой гена ALK. Попытка максимально сузить группу, включив в нее только молодых некурящих больных с аденокарциномой, привела к тому, что тестирование, проведенное в 19% всей популяции, позволило выявить 75% всех ALK-позитивных случаев. Однако 25% больных с транслокациями было пропущено, что, безусловно, является неприемлемым. Эти результаты подтверждаются литературными данными. Селекция выборки по всем перечисленным критериям, а также по статусу гена KRAS, позволяет увеличить возмож-

ность выявления транслокаций ALK до 45%, однако, ценой такой селекции будет потеря почти 50% позитивных случаев [16]. В связи с этим, общепринятым подходом к выбору пациентов, направляемых на определение перестроек гена ALK, является отбор больных с гистологически доказанной аденокарциномой. Правомерность такого подхода подтверждается не только результатами клинических исследований, но и фармакоэкономическими расчетами [16]. Эти критерии отбора заявлены также в большинстве рекомендаций по проведению тестирования [4;5].

Выбор оптимального метода выявления перестроек гена ALK является до сих пор определенной проблемой. Метод FISH, потенциально универсальный и общепризнанный как «золотой стандарт» клинических исследований, достаточно дорог и требователен к качеству материала. Нам удалось выполнить исследование в большинстве случаев (94,5%), однако некоторые исследователи отмечают до 40% (!) неудач [23]. Надо также отметить, что использование метода FISH привело к удлинению срока исследования каждого образца в среднем на 3 дня, хотя, как правило, оба теста: определение мутаций гена EGFR и перестроек гена ALK — удавалось выполнить в течение 10 рабочих дней. Такие сроки исследования считаются допустимыми в большинстве существующих рекомендаций [4;5;24]. Таким образом, FISH в настоящее время остается наиболее приемлемым методом выявления реаранжировок гена ALK, так как другие методы, такие как иммуногистохимическое исследование и полимеразная цепная реакция пока требуют дополнительной валидации и усовершенствования. Тем не менее, развитие этих методик, возможно, позволит в будущем существенно удешевить и ускорить процесс тестирования в рутинной практике.

Проведение пилотного проекта по определению перестроек гена ALK в программе www.cancergenome.ru показало возможность широкомасштабного определения генетических нарушений у больных НМРЛ с использованием налаженной системы логистики и имеющейся базы данных. Остается надеяться, что дальнейшее привлечение к сотрудничеству российских онкологов позволит сделать доступным подобное тестирование для большинства пациентов, нуждающихся в проведении таргетной терапии.

Литература

1. American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2012, <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/2013>
2. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers — A review. *Eur. J. Cancer.* 2012;48 (9):1299-1311.
3. Food and Drug Administration (2011) Summary review (application number: 202570Orig1s000). Food and Drug Administration, Silver Spring.
4. Lindeman LI, Gagle PT, Beasley MB et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors. Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137 (6):828-60.
5. Thunnissen E, Bubbendorf L, Dietel M et al. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. *Virchows Arch.* 2012;461 (3):245-57.
6. John A. Kiernan, Formaldehyde, formalin, paraformaldehyde and glutaraldehyde: What they are and what they do. *Microscopy Today* 2000; 00-1 pp. 8-12.
7. Yan F, Wu X, Crawford M et al. The search for an optimal DNA, RNA, and protein detection by in situ hybridization, immunohistochemistry, and solution-based methods. *Methods.* 2010; 52 (4):281-6.
8. Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, et al. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract 2501]. *J. Clin Oncol.* 2011; 29 (suppl): 165s.
9. Crino L, Kim D-W, Riely G, et al. Initial phase 2 results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005 [abstract 7514]. *J Clin Oncol.* 2011;29 (suppl): 479s.
10. An SJ, Chen ZH, Su J, Zhang XC, Zhong WZ, Yang JJ, et al. Identification of enriched driver gene alterations in subgroups of non-small cell lung cancer patients based on histology and smoking status. *PLoS ONE* 2012;7: e40109.
11. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Janne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46:1773-80.
12. Demidova I., Savelov N., Barinov A, et al. Immunohistochemistry, Fluorescence in Situ Hybridization and Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction for the Detection of Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Potential Advantages and Methodological Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* 2013, in press.
13. Nishino M, Klepeis V, Yeap B, et al. Histologic and cytomorphic features of ALK-rearranged lung adenocarcinomas. *Mod Pathol.*2012; 25 (11):1462-72.
14. Horn L, Pao W. EML4-ALK: Honing In on a New Target in Non — Small-Cell Lung Cancer *J Clin Oncol* 2009, 27 (26):4232-4235.
15. Rodig S, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique Clinicopathologic Features Characterize ALK-Rearranged Lung Adenocarcinoma in the Western Population. *Clin Cancer Res* 2009;15 (16): 5216-5223.
16. Atherly A, Camidge R. The cost-effectiveness of screening lung cancer patients for targeted drug sensitivity markers. *British Journal of Cancer* (2012) 106, 1100-1106.
17. Weickhardt AJ, Camidge DR. The therapeutic potential of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in lung cancer: rationale and clinical evidence. *Clin Invest* 2011; 1 (8): 1119-1126.
18. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M et al. Clinical Features and Outcome of Patients With Non — Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27 (26): 4248-4253.
19. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al: EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol* 22:508-515, 2009.
20. Wong DW, Leung EL, So KK, et al: The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 115:1723-1733, 2009.
21. Paik HJ, Choi CM, Kim H et al. Clinicopathologic implication of ALK rearrangement in surgically resected lung cancer. A proposal of diagnostic algorithm for ALK-rearranged adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2012; 76:403-409.
22. Paik HJ, Choi CM, Kim H et al. Screening of Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangement by Immunohistochemistry in Non-small Cell Lung Cancer. *J Thor Oncol* 2011; 6 (3) 266-472.
23. Just P-A, Cazes A, Audebourg A, et al. Histologic subtypes, immunohistochemistry, FISH or molecular screening for the accurate diagnosis of ALK-rearrangement in lung cancer: A comprehensive study of Caucasian non-smokers. *Lung Cancer* 2011, 76 (3):309-315.
24. Garrido P, de Castro J, Coucha A, et al. Guidelines for biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer. A national consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and the Spanish Society of Pathology (SEAP). *Clin Transl Oncol* 2012; 14:338-349.

Цитогенетический статус больных раком желудка

БЯХОВА М. М., СЫЧЕВА Л. П., ЖУРКОВ В. С., СЕЛЕЗНЕВА И. И., КОСМИНИН А. А., ГАБУНИЯ З. Р., ОДИШЕЛИДЗЕ Н. В., БЯХОВ М. Ю., АСТРАХАНЦЕВ А. Ф.

Целью было выявление цитогенетических нарушений, нарушений пролиферативной активности клеток и апоптоза в эксфолиативных клетках буккального и назального эпителия у больных с впервые диагностированным раком желудка. Обследовано 10 пациентов с установленными диагнозами. В группу контроля вошли 30 условно здоровых людей. Показано увеличение доли клеток с цитогенетическими нарушениями в буккальном и назальном эпителии у больных раком желудка по сравнению со здоровыми. Выявленные изменения носят системный характер и отражают общее состояние организма. Кроме того, показано снижение уровня кариологических показателей после радикального лечения, что свидетельствует об их прогностическом значении.

The aim was to identify cytogenetic disorders, proliferative activity and apoptosis in cells exfoliated buccal and nasal epithelium in patients with gastric cancer. The study involved 10 patients with an established diagnosis. The control group included 30 healthy people. It has been revealed that all these parameters were increased in buccal and nasal epithelium in patients with gastric cancer than in healthy people. The detected changes are systemic in nature and reflect the overall condition of the body. Moreover, we show reduction of karyological parameters after radical treatment, which indicates their prognostic significance.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, рак желудка, микроядра

Контактная информация:

М. М. Бяхова, Л. П. Сычева, В. С. Журков — ФГБУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А. Н. Сысина Минздравсоцразвития России, г. Москва.

И. И. Селезнева, А. А. Космынин, З. Р. Габуния, Н. В. Одишелидзе, М. Ю. Бяхов, А. Ф. Астраханцев — НУЗ Центральная клиническая больница №2 им. Н. А. Семашко ОАО «РЖД», г. Москва.

Введение

Несмотря на стойкое снижение заболеваемости, рак желудка (РЖ) в структуре онкологических заболеваний прочно занимает второе место. Анализ данных о смертности в 24 экономически развитых странах мира показал, что на долю рака желудка приходится 50% опухолей желудочно-кишечного тракта. По данным ВОЗ и американских статистиков, в мире ежегодно диагностируется 900 тысяч новых случаев рака желудка, чаще регистрируется только рак легкого. У 60-90% больных диагностируют III-IV стадии заболевания, при этом удельный вес IV стадии не имеет тенденции к снижению и составляет 50-60% (Вашакмадзе Л. А. и др.).

Известно, что трансформация клеток и возникновение опухолей вызывается дина-

мическими изменениями клеточного генома, связанного как с герминативными, так и с соматическими мутациями. В связи с этим дальнейший прогресс в борьбе со злокачественными новообразованиями связан как с достижениями в области расшифровки генетического механизма развития опухоли на уровне ДНК, так и с их ранней диагностикой и профилактикой (Гаркавцева Р. Ф. и др.).

Микроядра (рис. 1) и протрузии (рис. 2), хромосомные aberrации и т.д. относят к маркерам биологического эффекта, свидетельствующим о процессах канцерогенеза, отражающим повреждение генетического материала клеток и приводящим к активации онкогенов (Thomas P. et al., 2009, Bonassi S et al. 2011, Larmarcovai G. et al, 2008).

Микроядра в клетках появляются или вследствие повреждения ДНК, что свидетельствует

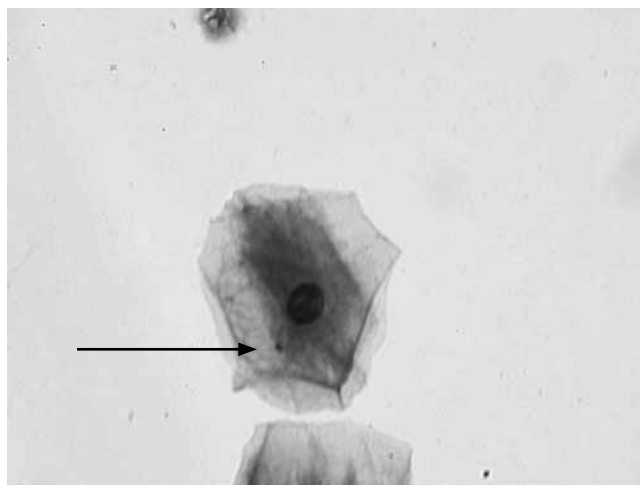


Рис. 1. Микроядро в клетке буккального эпителия

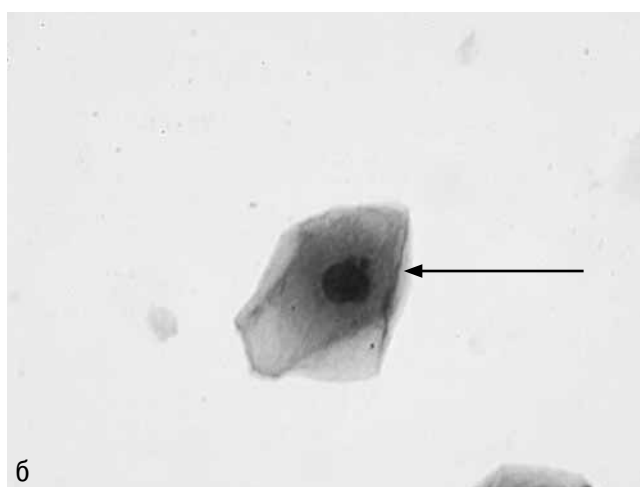
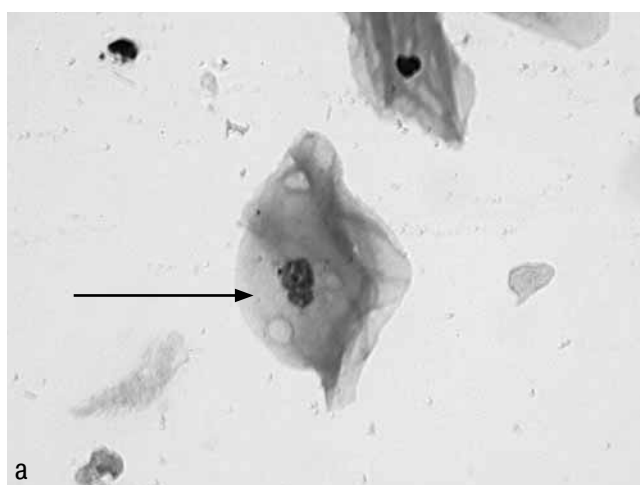


Рис. 2. Протрузия в клетке буккального эпителия

о хромосомных, а возможно и генных мутациях при нарушении считывания нуклеотидов, или они могут быть результатом повреждения веретена деления и образованы одной или более целыми хромосомами, отставшими в анафазе митоза и не вошедшими в основное ядро (Сычева Л.П., 2007). Появление микроядер может быть обусловлено рядом причин: образом жизни (курением, алкоголем, нарушением микроэлементного состава), факторами окружающей среды (пестицидами, формальдегидами и т.д.), медицинскими процедурами (радио и/или химиотерапией) (Teo T. et al., 2008, Fenech M et al., 2007, 2011, Holland N. et al., 2008, Cerpi M. et al., 2011). Частота встречаемости клеток с микроядрами отражает частоту клеток с измененным кариотипом (Китаева Л.В. в соавт., 2008). Эти генетические повреждения могут являться пусковым механизмом для развития различных хронических заболеваний, нарушения репродуктивного здоровья, а также злокачественных новообразований различных локализаций (Pastor S. et al., 2002, Fenech M., 2008, Larmarcovai G. et al., 2008, Заридзе Д.Г., 2002).

Целью нашего исследования было выявление цитогенетических нарушений (микроядер и протрузий), нарушений пролиферативной активности клеток (клетки с двумя ядрами и клетки со сдвоенным ядром) и апоптоза (клетки с кариорексисом, кариопикнозом, кариолизисом) в эксфолиативных клетках буккального и назального эпителия у больных с впервые диагностированным раком желудка.

Материалы и методы

Мы обследовали 10 пациентов с установленным диагнозом — рак желудка I a,b и II a,b стадий. В группу контроля вошли 30 условно здоровых людей, на момент обследования не имевших острой или хронической патологии. Средний возраст пациентов составил 50,2 года, а средний возраст условно здоровых — 50,6 года. Определяли следующие группы показателей: цитогенетические нарушения (доля клеток с микроядрами и протрузиями), нарушения пролиферативной активности клеток (доля клеток с двумя ядрами (рис 3) и клеток со сдвоенным ядром) и апоптоз (доля клеток с кариорексисом, кариопикнозом, кариолизисом) в эксфолиативных клетках бук-

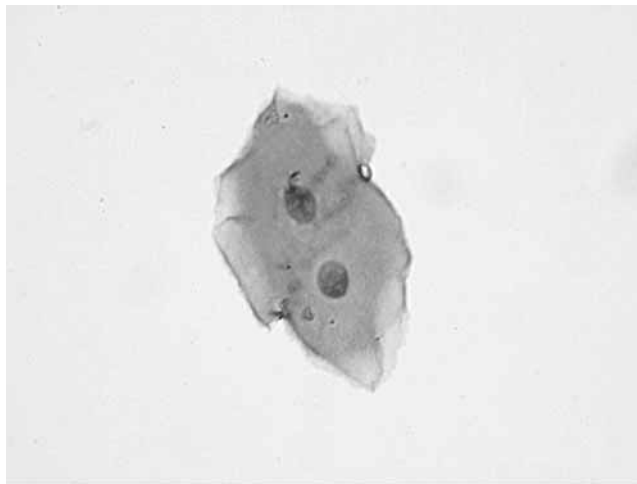


Рис. 3. Двухядерная клетка в буккальном эпителии

кального и назального эпителия). Препараты эпителиальных клеток буккального и назального эпителия готовили и анализировали в соответствии с методическими рекомендациями «Оценки цитологического и цитогенетического

статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека» (2005).

Результаты исследования и их обсуждения

Выявленные результаты представлены в таблице 1. Выявлено статистически достоверное ($p < 0,01$) увеличение в буккальном эпителии цитогенетических показателей: доли клеток с микроядрами в 8,0 раз, протрузиями в 4,3 раза, суммарным показателем (сумма клеток с микроядрами и протрузиями) в 6,2 раза у больных РЖ по сравнению со здоровыми. Отмечается статистически достоверное увеличение доли клеток с показателями, косвенно отражающими пролиферацию: доля клеток с двумя ядрами увеличена в 2,7 раз, сумма всех клеток с двумя и более ядрами приблизительно в 2,4 раза у больных по сравнению со здоровыми. Показатели апоптоза также достоверно увеличиваются у больных по сравнению со здоровыми: доля клеток с кариолизисом в 6,1 раз, апоптотический индекс в 2,6 раз.

Таблица 1. Кариологические показатели буккального эпителия у больных РЖ и здоровых людей

Показатели	Здоровые	РЖ
Цитогенетические показатели (х ср.; ДИ) в %		
Доля клеток с микроядрами	0,6 (0,19÷1,05)	4,8 (1,5÷8,0)
Доля клеток с протрузиями	0,75 (0,00÷1,49)	3,2 (0,2÷6,16)
Доля клеток с микроядрами и протрузиями суммарно	1,3 (0,3÷2,37)	8,0 (2,2÷13,75)
Доля клеток с атипичным ядром	1,1 (0,29÷1,9)	0,2 (0÷0,7)
Цитогенетические показатели (х ср.; ДИ) в %		
Доля клеток со сдвоенными ядрами	2,0 (1,1÷2,9)	3,6 (0÷8,1)
Доля клеток с двумя ядрами	3,37 (1,3÷5,4)	9,2 (1,6÷16,72)
Доля клеток с тремя ядрами	0,12 (0,0÷0,4)	0,2 (0÷0,75)
Сумма всех клеток с двумя и более ядрами	5,5 (3,26÷7,7)	13,0 (2,7÷23,27)
Показатели деструкции ядра в %		
Доля клеток с кариопикнозом	1,2 (0,0÷3,0)	0,8 (0÷2,1)
Доля клеток с кариорексисом	2,62 (0,02÷5,2)	2,2 (0÷5,03)
Доля клеток с кариолизисом ядра	2,0 (0,9÷3,09)	12,2 (0,2÷24,2)
Апоптотический индекс	5,7 (2,2÷9,2)	15,2 (2,3÷28,14)

Примечание. * - Достоверные отличия между группами по χ^2 ; $P < 0,01$

Таблица 2. Кариологические показатели в назальном эпителии у больных РЖ и здоровых людей

Показатели	Здоровые	РЖ
Цитогенетические показатели (х ср.; ДИ) в %		
Доля клеток с микроядрами	1,8 (0,4÷3,3)	5,2 (0,9÷9,4)
Доля клеток с протрузиями в %	1,2 (0,08÷2,4)	3,2 (2,16÷4,2)
Доля клеток с микроядрами и протрузиями в %	3,12 (0,7÷5,5)	8,4 (3,6÷13,2)
Доля клеток с атипичным ядром в %	0,25 (0,0÷0,8)	0,2 (0÷0,7)
Показатели пролиферации (х ср.; ДИ) в %		
Доля клеток со сдвоенными ядрами	0,87 (0,0÷2,0)	3,0 (0,6÷5,3)
Доля клеток с двумя ядрами	3,2 (0,12÷6,3)	5,2 (0÷10,9)
Доля клеток с тремя ядрами	0,12 (0,0÷0,4)	0,6 (0÷1,7)
Сумма всех клеток с двумя и более ядрами	4,25 (0,4÷8,08)	8,8 (0,8÷16,9)
Показатели деструкции ядра (х ср.; ДИ) в %		
Доля клеток с кариопикнозом	0,5 (0,0÷1,39)	1,2 (0÷2,8)
Доля клеток с кариорексисом	2,12 (0,68÷3,58)	4,0 (0÷9,6)
Доля клеток с кариолизисом ядра	10,00 (6,54÷13,46)	22,6 (2,6÷42,9)
Апоптотический индекс	12,62 (8,45÷16,79)	27,8 (5,9÷49,7)

Примечание. * - Достоверные отличия между группами по χ^2 ; $P < 0,01$

Результаты исследования назального эпителия представлены в таблице 2. Отмечено увеличение доли клеток с микроядрами в 2,9 раз, доли клеток с протрузиями в 2,7 раз, суммарного показателя в 2,7 раз у больных по сравнению со здоровыми. Увеличивается доля клеток с показателями, косвенно отражающими пролиферацию: доля клеток со сдвоенным ядром в 3,4 раза, доля клеток с двумя ядрами в 1,6 раз, сумма всех клеток с двумя и более ядрами в 2,0 раза у больных по сравнению со здоровыми. Показатели апоптоза также увеличиваются у больных по сравнению со здоровыми: доля клеток с кариорексисом в 1,9 раз, кариолизисом в 2,26 раз, апоптотическим индексом в 2,2 раза.

Выявленные изменения подтверждаются рядом исследований. Похожие изменения выявляются в клетках слизистой ротовой полости и лимфоцитов периферической крови в исследованиях Yildirim I.H. et al. (2006 г.) и Torres-Bugarin O et al. (2004). Кроме того, такие же изменения отмечены при раках другой локализации, например, рак молочной

железы (Бяхова М. М. в соавт., 2010). Это свидетельствует о возможном прогностическом значении исследуемых показателей в отношении онкогенных процессов и в тоже время об их неспецифическом характере для раков разной локализации. Увеличение количества клеток периферической крови с микроядрами у здоровых людей рядом авторов рассматривается как ранние признаки канцерогенеза. Так в обзоре Bonassi S. с соавт. (2007), проведенном в 20 лабораториях 10 стран мира с 1980 г. по 2002 г., показано увеличение риска развития рака у здоровых людей при увеличении доли клеток с микроядрами, в том числе и при РЖКТ в 1,74 раза.

Следует отметить, что и вдали от пораженного органа в клетках буккального, назального эпителия и по данным литературы, в лимфоцитах периферической крови выявляются клетки с цитогенетическими поражениями. Возможно, что при онкопатологии происходят определенные интегральные процессы, приводящие к нестабильности генома

и увеличению доли генетически измененных клеток в организме в целом, в том числе и вдали от места поражения (Сычева Л. П., 2007). В связи с тем, что многие злокачественные новообразования у человека возникают в эпителиальных тканях, а эпителиальные клетки выстилают или покрывают все внутренние и внешние поверхности тела, тем самым защищая организм от различных факторов внешней и внутренней среды, именно они будут в первую очередь подвергаться действию мутагенов и канцерогенов и их изменения

будут отражать общее состояние организма (Нерсисян А. К., 1996).

Таким образом, показано достоверное увеличение доли клеток с цитогенетическими нарушениями в буккальном и назальном эпителии у больных раком желудка по сравнению со здоровыми. Выявленные изменения носят системный характер и отражают общее состояние организма. Кроме того, показано снижение уровня кариологических показателей после радикального лечения, что свидетельствует об их прогностическом значении.

Литература

1. Бяхова М. М., Сычева Л. П., Шатровская Е. В. и др. Анализ цитогенетических нарушений, нарушений пролиферации и апоптоза в клетках буккального и назального эпителия больных раком молочной железы. // Материалы конференции. VII международная ежегодная конференция «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы» Белые ночи». Санкт-Петербург 23-25 июня. — С. 20-21.
2. Вашакмадзе Л. А., Бутенко А. В. Место циторедуктивных операций в лечении больных раком желудка IV стадии. // Альманах Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. — oncology.ru
3. Гарькавцева Р. Ф., Казубская Т. П., Белев Н. Ф. и др. Генетика рака желудочно-кишечного тракта. // Практическая колопроктология. — PROCTOLOG.RU
4. Заридзе Д. Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // Архив патологии. — 2002. — № 2. — С. 53-61.
5. Методические рекомендации. Оценка цитологического и цитогенетического статуса слизистых оболочек полости носа и рта у человека. — М. — 2005. — С. 37.
6. Нерсисян А. К. Микроядерный тест в эксфолиативных клетках человека как метод изучения действия мутагенов/канцерогенов. // Цитология и генетика. — 1996. — Т 30. = № 5. — С. 91-96.
7. Китаев А. В., Немытин Ю. В., Петров В. П. и др. Внутриполостная гипертермическая химиотерапия в лечении злокачественных новообразований органов брюшной полости. // Альманах. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. — oncology.ru — С. 67-77.
8. Китаева Л. В., Михайлова И. А., Семов Д. М. и др. Мукоциты с микроядрами и обсемененность кокковыми формами *Helicobacter Pylori* в слизистой оболочке желудка человека. // Цитология. — Том 50, № 2. — 2008. — С. 160-164.
9. Сычева Л. П. Биологическое значение, критерии определения и пределы варьирования полного спектра кариологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека. // Медицинская генетика. — 2007. — Т 6, № 11 (65). — С. 3-10.
10. Bonassi S., El-Zein R., Bolognesi C. et al. Micronuclei frequency in prenatal blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. // Mutagenesis. — 2011. — Vol. 26, № 1. — P. 93-100.
11. Bonassi S., Znaor A., Ceppi M. et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. // Carcinogenesis. — 2007. — Vol. 28, № 3. — P. 625-631.
12. Ceppi M., Gallo F., Bonassi S. Study design and statistical analysis of data in human population studies with the micronucleus assay. // Mutagenesis. 2011. Vol. 26, № 1. — P. 247-252.
13. Fenech M. Micronucleus assay determination of chromosomal level DNA damage. // Methods Mol. Biol. — 2008. — Vol. 410. — P. 185-216.
14. Fenech M., Bolognesi C., Kirsch-Volders M. et al. Harmonisation of the micronucleus assay in human buccal cell — a Human

- Micronucleus (HUNN) project initiative commencing in 2007. // *Mutagenesis*. — Vol. 22. — P. 3-4.
15. Holland N., Bolognesi C., Kirsch-Volders M. Et al. The micronucleus assay in human buccal cell as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. // *Mutat Res.* — 2008. — Vol. 659, № 1-2. — P. 93-108.
 16. Larmarcovai G., Bonassi S., Botta A. et al. Genetic polymorphisms and micronucleus formation: a review of literature. // *Mutat Res.* — 2008. — Vol. 658, № 3. — P. 215-233.
 17. Larmarcovai G., Ceppi M., Botta A. et al. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes of cancer patients: a meta-analysis. // *Mutat Res.* — 2008. — Vol. 659, № 3. — P. 274-283.
 18. Pastor S., Creus A., Xamena N. et al. Occupational exposure to Pesticides and cytogenetic damage: result of a Hungarian population study using the micronucleus assay in lymphocytes and buccal cells. // *Environmental and molecular mutagenesis*. — 2007. — Vol. 40. — P. 101-109.
 19. Thomas P., Holland N., Bolognesi C. et al. Buccal micronucleus cytome assay. // *Nat Protoc.* — 2009. — Vol. 4, № 6. — P. 825-837.
 20. Teo T., Fenech M. The interactive effect of alcohol and folic acid on genome stability in human WIL2-NS cells measured using the cytokinesis-block micronucleus cytome assay. // *Mutat Res.* — 2008. — № 12.
 21. Torres-Bugarin O., Venture-Aguilar A., Zamora-Perez A. et al. Evaluation of cisplatin +5-FU, carboplatin+5-FU, and ifosmide+epirubicin regimens using the micronuclei test and nuclear abnormalities in the buccal mucosa. // *Mutat Res.* — 2003. — Vol. 5, № 539 (1-2). — P. 177-186.
 22. Yildirim I. H., Yesilada E., Yologlu S. Micronucleus Frequency in Peripheral Blood Lymphocytes and Exfoliated Buccal Cells of Untreated Cancer Patients // *Genetika*. — 2006/V/42, № 5. — P. 705-710.

Эффективность сопроводительной терапии адеметионином (гептралом) при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у больных с онкологическими заболеваниями различной локализации

А. Н. КАЗЮЛИН, Л. З. ВЕЛЬШЕР, М. Ю. БЯХОВ, И. А. КОРОЛЕВА

В статье описываются литературные данные о частоте, механизмах, факторах риска гепатотоксичности при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у больных различными онкологическими заболеваниями. Представлено обоснование и клинический опыт, позволяющий сделать вывод о высокой эффективности использования адеметионина (Гептрала) для преодоления данного осложнения полихимиотерапии. Представлены результаты собственного трехэтапного исследования, позволяющие сделать вывод о высокой частоте гепатотоксичности при проведении полихимиотерапии; проведен анализ значимости ряда факторов риска. Доказано, что сопроводительная терапия адеметионином (Гептралом) у больных метастатическими формами рака с факторами риска ГТ способствует удержанию уровня синдромов холестаза и цитолиза, позволяющего у большинства больных продолжить проводимую схему полихимиотерапии.

In the article are described literary given about the frequency, the mechanisms, the factors of the risk of chemotherapy-induced liver injury with conducting of antitumorigenic medicinal therapy for patients with different oncologic diseases. Is represented the substantiation and the clinical experience, which makes it possible to make a conclusion about the high efficiency of the use of ademethionin (Heptral) for overcoming this complication of polychemotherapy. Are represented the results of their own three-stage study, which make it possible to make a conclusion about the high frequency of chemotherapy-induced liver injury with conducting of polychemotherapy, the analysis of the significance of the number of the factors of the risk is carried out. It is proven that the accompanying therapy by ademethionin (Heptral) in the patients with the metastatic forms of cancer with the factors of risk of chemotherapy-induced liver injury contributes to the retention of the level of the syndromes of cholestasis and cytolysis at the levels, which make it possible in the majority of patients to continue the conducted treatment regimen of polychemotherapy.

Ключевые слова: лекарственная терапия, сопроводительная терапия, адеметионин, гептрал

Контактная информация:

А. Н. Казюлин — ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, aldor1@rambler.ru.

Л. З. Вельшер — ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии.

М. Ю. Бяхов — ГБУЗ МКНЦ Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор.

И. А. Королева — Самарский областной клинический онкологический диспансер, д.м.н., заведующая отделением, sod1@samtel.ru

Противоопухолевая лекарственная терапия достоверно увеличивает безрецидивную и в ряде случаев общую выживаемость онкологических больных [1; 2]. Однако, необходимость достаточно длительного лечения, большое число его

осложнений и, как следствие, ухудшение качества жизни у таких пациентов с потерей трудоспособности, ограничением достижения максимального эффекта, возможностью летального исхода ставят проблему преодоления токсиче-

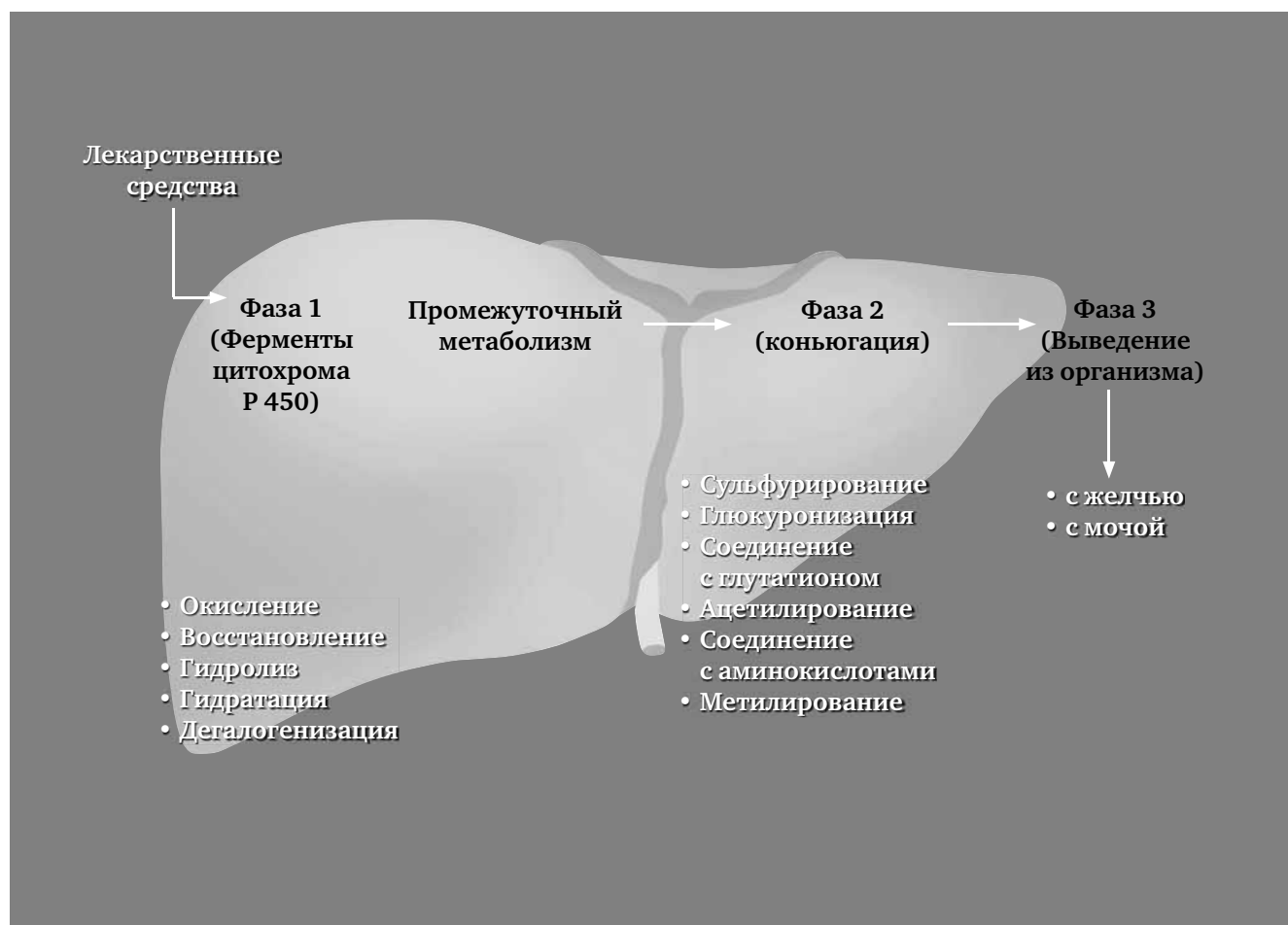


Рисунок 1. Метаболизм лекарственных веществ в печени

ских реакций у больных, получающих полихимиотерапию, в ряд первоочередных медицинских и социально значимых проблем [3-6].

Печень является одним из главных органов-мишеней для токсического воздействия химиотерапевтических средств, что обусловлено рядом факторов.

Печень, расположенная между абсорбирующей поверхностью желудочно-кишечного тракта и лекарственными мишенями по всему телу, занимает центральное место в метаболизме практически всех инородных веществ [7]. Это приводит к тому, что лекарственные средства, особенно обладающие выраженным эффектом «первого пассажа», часто в высокой концентрации попадают непосредственно в печень. Метаболизм лекарственных веществ в печени можно, хотя и несколько условно, разделить на три фазы: I фаза — метаболизм ле-

карств с участием системы микросомальной фракции гепатоцитов, монооксигеназ, цитохром С – редуктазы и цитохрома Р 450. II фаза — биотрансформация, которой подвергаются лекарства или их метаболиты. III фаза — активный транспорт и экскреция биотрансформированных продуктов с желчью и мочой [7; 9-12] (рис. 1). Причем токсическое воздействие препаратов и/или их метаболитов может осуществляться на любом из этих этапов.

Адаптировано по: Grant D. M. Detoxification pathways in the liver. *Inherit Metab. Dis.* // 1991. — Vol. 14. № 4. — P. 421-430 [8].

К настоящему времени изучены и иные механизмы повреждения печени при приеме лекарственных препаратов, например, механизм иммунной гепатотоксичности (ГТ). Лекарственное вещество или его метаболит могут оказаться гаптенем для белков пече-

ночной паренхимы, вызывая ее иммунное повреждение [8; 10; 13]. При поражении печени лекарственными препаратами, метаболизирующимися в ней, возникает эффект «обратной связи», когда вследствие нарушения функции гепатоцитов в плазме крови повышается концентрация используемого препарата, что усиливает ГТ. Особую опасность приобретает это поражение при использовании цитостатических средств, выделяющихся с желчью [14; 15]. Значительную роль в повреждении печени играет синдром «лизиса опухоли» под влиянием цитостатической терапии с эндогенной интоксикацией [4], а также сопутствующие интоксикации за счет вирусной, грибковой, бактериальной инфекции и др.

Данные о частоте гепатотоксичности (ГТ) при проведении химиотерапии варьируют от 14,3 до 100% [14; 16-19]. Подобные существенные различия в выявлении данного побочного эффекта могут быть обусловлены различными механизмами действия цитостатических агентов, в т.ч. их повреждающим действием на печень, отличиями в методиках и критериях выявления ГТ. Затруднению определения этиологического фактора поражения печени при проведении химиотерапии способствует массивная сопутствующая терапия, наличие метастатического поражения печени, иммунодепрессия, обусловленная как самой опухолью, так и проводимым лечением, инфицирование вирусами гепатита, злоупотребление алкоголем, фоновый стеатоз печени и многое другое [20].

Необходимо отметить, что различные химиотерапевтические средства потенциально могут вызвать различные виды поражения печени [21-23]:

Алкилирующие агенты (циклофосфан, иофосфамид, мелфаланорамбуцил). Могут приводить к развитию центрлобулярного или перипортального повреждения, холестаза, в ряде случаев на фоне холестаза развивается воспаление;

Антиметаболиты (фторурацил, меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин). Способны вызывать развитие веноокклюзионной болезни, холестаза и оказывают непосредственное цитотоксическое действие на гепатоциты;

Производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин). Приводят к истощению внутрипеченочных запасов глутатиона, что увеличивает риск оксидативного повреждения печени;

Противоопухолевые антибиотики (доксорубин, блеомицин, митомицин, дактиномицин, митоксантрон). Способны повреждать мембрану гепатоцитов с образованием свободных радикалов;

Винкаалкалоиды, таксаны. Потенциально вызывают различные токсические повреждения печени, включая НАСГ;

Производные платины. Способны вызывать жировой гепатоз, НАСГ, веноокклюзионную болезнь;

Интерфероны, интерлейкины. Активируют Т-киллеры и увеличивают экспрессию провоспалительных цитокинов, а также могут оказывать прямое токсическое повреждение гепатоцитов;

Гормонотерапия (тамоксифен, антиандрогены). Может привести к развитию холестаза;

Таргетная терапия (бевацизумаб). Способна вызвать синусоидальную дилатацию.

К препаратам, в наибольшей степени оказывающим токсическое воздействие на печень, относятся метотрексат, циклофосфамид, фторурацил, доксорубин, эпирубин [14; 15].

ГТ на фоне проведения химиотерапии, являясь безусловным проявлением лекарственной ГТ, имеет свои особенности. Анализ литературных и собственных данных позволил выделить следующие факторы риска ГТ [4; 9; 11; 12; 23; 24-29]:

Полипрагмазия. Если пациент принимает одновременно шесть или более препаратов, вероятность побочного действия у него достигает 80%;

Табакокурение. Приводит к снижению легочного метаболизма ксенобиотиков;

Употребление алкоголя. Повышает риск ГТ при сочетании химиотерапии и алкогольной болезни печени и индукцию ферментов, участвующих в метаболизме препаратов;

Ожирение. Приводит к метаболическому синдрому, неалкогольному стеатогепатиту (снижению функциональных способностей гепатоцитов);

Преклонный возраст (старше 65 лет). Вследствие прогрессивного снижения функциональных способностей гепатоцитов, массы печени, полиморбидности (доказано только для женщин);

Вирусный гепатит. 30-40% пациентов с острым лекарственным гепатитом страдают одновременно вирусным и/или алкогольным заболеваниями печени;

Исходное повышение уровня билирубина. Повышает вероятность развития ГТ вне зависимости от причины;

Исходное повышение уровня щелочной фосфатазы. Повышает вероятность развития ГТ вне зависимости от причины;

Исходное повышение уровня АЛТ. Повышает вероятность развития ГТ вне зависимости от причины;

Дозирование препарата без учета индивидуальных особенностей больного. Необходим учет сопутствующих заболеваний и тяжести состояния больного;

Высокая кумулятивная доза. Прослеживается отчетливая корреляционная связь;

Одновременное употребление ряда продуктов и лекарственных препаратов. Совместный прием химиопрепаратов, лекарств и пищевых средств, являющихся индукторами и ингибиторами, влияет на метаболизм химиопрепаратов в печени;

Тяжелые заболевания сердечно — сосудистой системы, почек. Приводят к снижению элиминации ксенобиотиков;

Бедное белками питание. Способствует снижению уровня белков-носителей, нарушению путей метаболизма;

Метастазы в печени. Уменьшают функциональный объем печени, вызывают перифокальное воспаление.

Соответственно, с учетом высокого риска развития ГТ на фоне проведения полихимиотерапии онкологических заболеваний, заведомо ухудшающей прогноз эффективности лечения, и, соответственно, уменьшающей качество жизни, длительность безрецидивного периода и общую выживаемость, крайне актуальным стал вопрос поиска оптимальных схем сопроводительной терапии, позволяющей преодолеть данное лекарственное поражение печени.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют значимый терапевтический эффект при использовании препаратов из группы гепатопротекторов при лекарственной ГТ [9; 14; 15]. В наиболее распространенном понимании, это класс препаратов, которые независимо от механизма действия повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, дезинтоксикации и выведению различных биологических продуктов, поддерживают устойчивость гепатоцитов к различным

патогенным воздействиям и стимулируют регенерацию гепатоцитов. Эффект применения некоторых препаратов изучался в исследованиях по влиянию на объективные показатели функционального состояния печени. Однако действие ряда препаратов изучалось в неконтролируемых исследованиях с использованием недостаточно объективных критериев. Более того, некоторые из препаратов, которые производители относят к гепатопротекторам, являются потенциально вредными и способны оказывать гепатотоксический эффект [9; 11-13; 25-28; 30; 31].

Большинство поражений печени приводит к снижению активности S-аденозилметионинсинтетазы, что закономерно влечет за собой нарушения продукции адеметионина и биологических реакций. Адеметионин — природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Это кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп. Впервые был описан в Италии Г.Л. Кантони в 1952 г. S-аденозилметионин образуется из АТФ и метионина ферментом метионин аденозилтрансферазой.

Выделяют 7 эффектов действия адеметионина: детоксикационный, антиоксидантный, холеретический, холекинетический, антидепрессивный, нейропротективный, регенерирующий [32-36]. Адеметионин участвует в трех наиболее важных метаболических процессах: трансметилировании, транссульфурировании и аминопропилировании (Рис. 2).

Цит. по: Stramentinoli G., 1987 [38]; Friedel H. A. et al., 1989 [39] в адаптации Ларионовой В.Б. и Горожанской Э.Г., 2010 [35].

Соответственно, как следует из данных проведенных исследований [32-35; 40-46] в случаях лекарственной ГТ с позиций доказательной медицины к числу наиболее эффективных препаратов относится S-аденозил-L-метионин. Причем, особую значимость имеют работы, посвященные коррекции лекарственных поражений печени при лечении онкологических больных, когда отмена препарата, вызвавшего лекарственную ГТ, значительно ухудшает эффективность лечения, прогноз для жизни.

В отечественном открытом клинико-биохимическом исследовании, проведенном в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН наблюдались 44 больных с гемобластозами с ГТ. В схемы

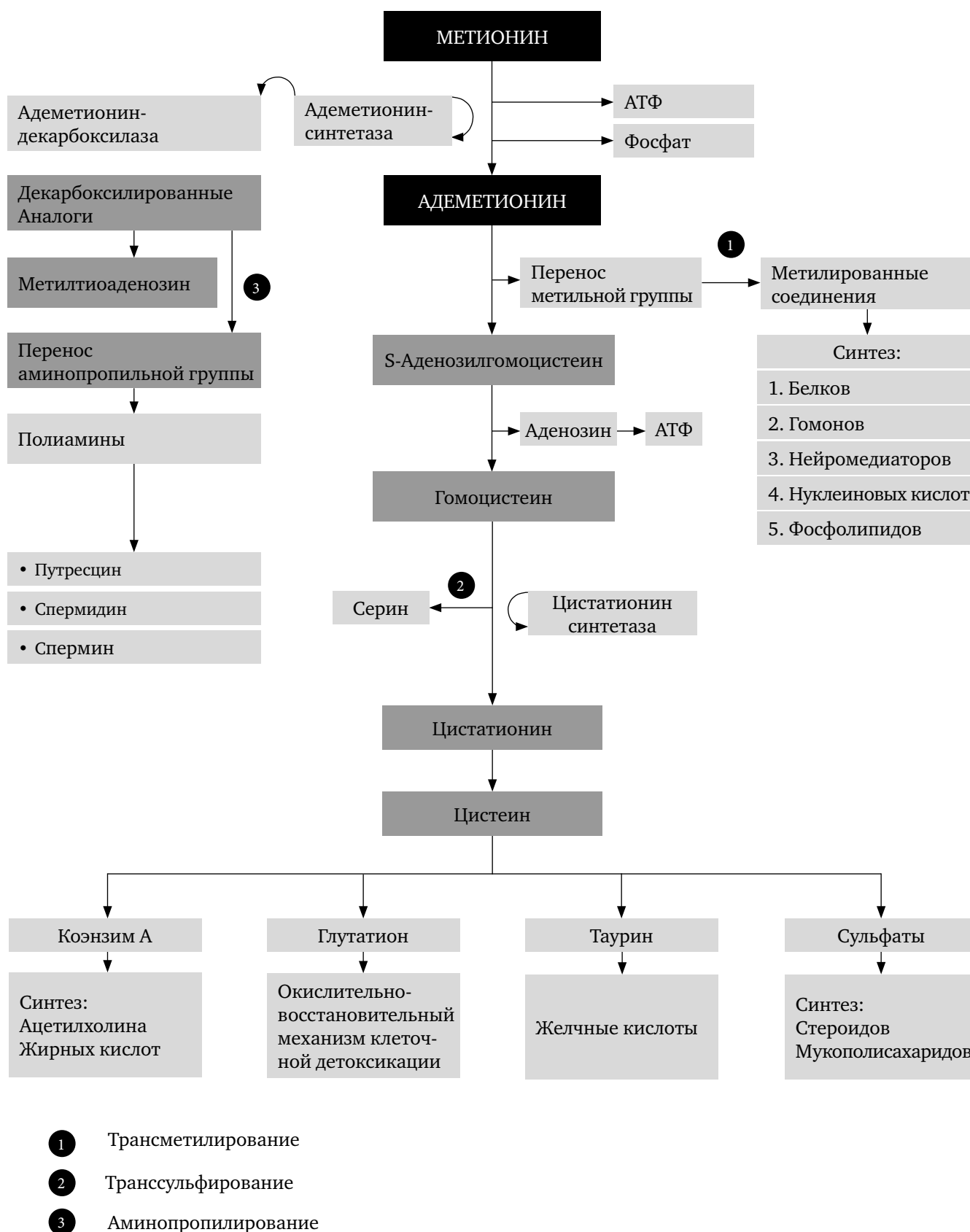


Рисунок 2. Основные метаболические пути с участием адеметионина

лечения был включен S-аденозил-L-метионин (Гептрал) в дозе 400-800 мг внутривенно либо внутримышечно или по 400-800 мг перорально 2 раза в сутки до устойчивой нормализации функционального состояния печени, продолжительность курса лечения составляла не менее 30 дней. Пациентам с факторами риска ГТ препарат назначали на весь период химиотерапии. В период восстановления гемопоэза отмечалась тенденция к снижению маркеров синдромов холестаза и цитолиза, нормализация уровня маркеров оксидативного стресса, уменьшение проявлений энцефалопатии [32-34]. Защитное действие адеметионина (Гептрала) позволяет сокращать число вынужденных изменений протоколов полихимиотерапии, связанных с поражением печени.

Полученный эффект позволил данному коллективу продолжить исследование на группе из 60 больных с увеличением дозы адеметионина (Гептрала) до 800-1600 мг внутривенно или внутримышечно либо перорально в суточной дозе 800/1200-1600 мг. Назначение способствовало нормализации редоксного состояния крови, достоверному снижению маркеров цитолиза и холестаза [35].

В дальнейшем в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН был оценен эффект применения препарата в группе из 19 пациентов с исходным нормальным уровнем трансаминаз. Из них колоректальный рак был у 12 пациентов, рак молочной железы — у 3, рак желудка — у 2, рак яичников — у 1, рак правого надпочечника — у 1. Адеметионин (Гептрал) назначался при развитии ГТ внутрь по 400 мг 2 раза в день в течение минимум 4 недель. Результаты лечения продемонстрировали, что препарат нормализует уровень АСТ у 100% пациентов с 1-й степенью ГТ за 4-6 недель без изменения схем полихимиотерапии. У больных со 2-й степенью ГТ назначение препарата позволяло поддерживать уровень трансаминаз на уровне, не требовавшем изменения схем полихимиотерапии [21].

Доказательной является серия работ, проведенных итальянскими исследователями. Описаны результаты открытого исследования эффективности использования адеметионина (Гептрала) по 400 мг 2 раза в сутки у 50 больных с колоректальной карциномой (38) и раком молочной железы (12) и впервые развившейся ГТ на фоне лечения комбинацией ралтитрекседа и оксиплатина, схемы FOLFIRI или схемы CMF.

К концу 2 недели на лечение ответили 70% больных, у которых отмечено достоверное снижение уровня АСТ, АЛТ, ЛДГ вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов в печень. Защитный эффект сохранялся на протяжении последующих курсов химиотерапии, значительно снижая частоту переноса курсов или снижения дозы химиотерапевтических препаратов [44].

В 2011 г. опубликованы результаты исследования роли S-аденозил-L-метионин в профилактике FOLFOX-индуцированной ГТ у 105 пациентов с колоректальным раком, получавших адъювантную терапию FOLFOX (лейковорин, оксиплатин, 5-фторурацил). Больные были рандомизированы на 2 группы: в группе сравнения больные получали только полихимиотерапию, в интервенционной группе 60 пациентов в первые сутки очередного этапа лечения однократно получали перорально пер оспо 400 мг 2 раза в/сутки адеметионина (Гептрала). ГТ регистрировалась значительно и достоверно реже, выраженность ее была ниже в группе, получавшей данный препарат, чем в группе сравнения. Соответственно перенос курса, снижение дозы препаратов или отмена лечения отмечалась у 71% в группе больных, получающих сопроводительную терапию адеметионином (Гептралом) [45] и только у 14% в группе сравнения.

Подобный дизайн исследования применялся при наблюдении за 78 больными с метастатическим колоректальным раком. Больные были рандомизированы на 2 группы. 46 пациентов получали бевацизумаб + режим XELOX (оксиплатин + капецитабин) в течение 3 недель и 32 — дополнительно получали адеметионин (Гептрал) по 400 мг 2 раза в/сутки. Гептрал назначался с первого дня ПХТ на протяжении всего курса лечения. Так же, как и в вышеописанном исследовании, ГТ регистрировалась достоверно реже в группе, получавшей гепатопротектор, причем тяжесть ее в данной группе была значительно ниже, чем в группе сравнения. Изменение протокола лечения в виде переноса курса, снижения дозы, отмены химиотерапии в первой группе регистрировалась у всех 100% больных против 37,5% во второй группе [46].

В то же время остаются недостаточно изученными вопросы значимости различных факторов риска острой ГТ у онкологических больных, получающих полихимиотерапевтическое лечение; не уточнены факторы риска поздней ГТ.



Рисунок 3. Схемы комбинированного/комплексного лечения

Крайне важным является выработка рекомендаций по проведению сопроводительной терапии при полихимиотерапии у больных с онкологической патологией, имеющих факторы риска развития острой ГТ.

С целью решения данных вопросов сотрудниками кафедр онкологии и лучевой терапии и пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО Московского государственного медико-стоматологического университета проведено трехэтапное исследование проблем ГТ у онкологических больных.

Первым этапом являлось проведение ретроспективного мультицентрового «случай-контроль» исследования на модели комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы. В исследование «Комплексная оценка состояния внутренних органов

при химиотерапии рака молочной железы» были включены 1643 больных в 4 клиниках г. Москвы и г. Самары за период 1993-2003 гг., пролеченных/проконсультированных в соответствии с медико-экономическими стандартами РМЖ. Результаты данного исследования обсуждались нами ранее [4; 25-29].

Возрастной диапазон больных был 28-72 года, 66,9% находилось в возрастной группе от 41 до 55 лет. Согласно протоколу исследования нами оценивалась токсичность только у тех пациенток, которые смогли окончить курс комбинированного и комплексного лечения РМЖ. То есть, явления ГТ не должны были превышать степень 1 и 2 во время плановых визитов. Схема комбинированного и комплексного лечения РМЖ и дизайн исследования отражены на рисунках 3 и 4.

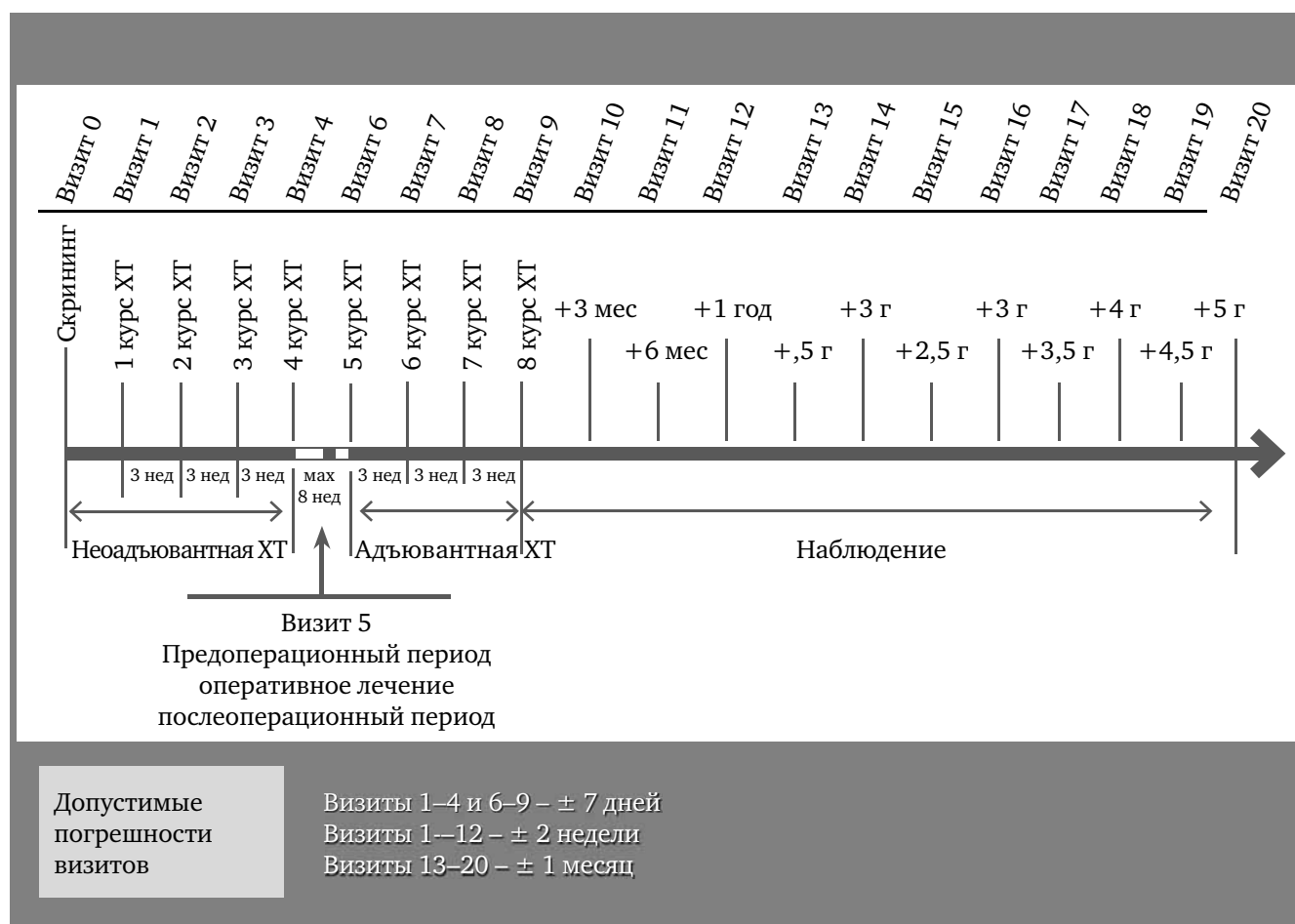


Рисунок 4. Схема протокола исследования

В числе различных видов токсичности проводилась оценка частоты острой ГТ, в соответствии с критериями Национального ракового института США (National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Toxicity Criteria) [47], которая выявлялась при обязательных визитах у 439 ($26,7 \pm 1,2\%$) из всех больных. Дополнительно к плановым визитам зарегистрированы дополнительные визиты, связанные как с развитием или усугублением токсических реакций, так и в связи с наличием фоновой патологии. Частота острой ГТ с учетом внеплановых визитов была выше и составляла $39,1 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$). Данный прирост происходил в основном за счет увеличения частоты 2 степени ($2,4 \pm 0,4$ и $7,9 \pm 0,7\%$, соответственно, $p < 0,05$) и появления ГТ 3 степени (в 4,2% случаев). Причина подобных отличий, на наш взгляд, очевидна: согласно стандартной процедуре обследования больного, получаю-

щего химиотерапевтического лечения, особенно в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара, контрольное клинко-инструментальное исследование осуществляется, как правило, перед проведением курса полихимиотерапии. Подобная тактика определенно помогает принять решение о возможности продолжения лечения в контрольные сроки и/или необходимости изменения доз препаратов, исходя из площади тела и/или изменения схемы лечения. В то же время, частота реальной ГТ на внеплановых визитах была значительно выше, так как определялась после проведения курса полихимиотерапии.

Следует отметить, что из 439 случаев с критериями острой ГТ, используемыми в нашем ретроспективном исследовании, только в 222 случаях (50,6%) в анализируемых историях болезни и амбулаторных картах мы встретили записи лечащего врача либо консуль-

танта-гастроэнтеролога о наличии у больных лекарственной ГТ. В остальных случаях данное осложнение полихимиотерапии не привлекло внимание лечащих врачей.

При проведении корреляционного анализа нами был получен неожиданный эффект: возраст и масса тела не являлись факторами риска ГТ в наблюдаемой группе женщин с раком молочной железы при назначении полихимиотерапии с использованием таксанов и доксорубина, что противоречит литературным данным и требует дальнейшего изучения вопроса.

Нами проведен анализ риска развития ГТ у лиц с исходно повышенными уровнями отдельных биохимических маркеров крови по сравнению с лицами с исходно нормальными серологическими показателями. При этом за критерий ГТ у лиц с изначально повышенными уровнями ферментов сыворотки крови принималось такое повышение их уровня, при котором изменялась степень ГТ. Риск развития ГТ оценивался за весь период наблюдения в целом.

Как видно из таблицы 1, исходно повышенные уровни АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и билирубина являлись независимыми факторами риска развития ГТ.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, наличие жирового гепатоза у пациентов не влияло существенным образом на развитие признаков ГТ. Шансы на развитие подобных признаков существенно увеличивались (ОШ составило 6,87%) при наличии у пациентов исходно признаков неалкогольного стеатогепатита. Наличие вирусного поражения печени вне зависимости от биохимической активности вирусного поражения являлось независимым фактором значительного увеличения риска развития ГТ у наших больных.

У всех больных с отмеченной острой ГТ были зарегистрированы признаки гемато-, кардио- и панкреатоксичности. Это явилось основанием для проведения корреляционного анализа, который продемонстрировал наличие обратных корреляционных связей между уровнями маркеров острой ГТ и числом нейтрофилов, лейкоцитов, эритроцитов в периферической крови и маркерами ГТ (таблица 3); показателями глобальной систолической и диастолической функций левого желудочка и маркерами ГТ; значениями панкреатической амилазы крови и маркерами ГТ (таблица 4).

Таким образом, по данным 1 этапа исследования наличие исходно повышенных уровней АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и би-

Таблица 1. Анализ риска развития ГТ у пациентов с исходно имеющимися отклонениями биохимических маркеров по сравнению с больными без таковых и отношение шансов ГТ между этими группами

	Исходно нормальные уровни М [95%ДИ]	Исходно увеличенные уровни М [95%ДИ]	Отношение шансов М [95%ДИ]
АЛТ	22,6% [20,61%–24,73%]	91,53% [81,65%–96,33%]	36,99 [14,68–93,15]
АСТ	22,5% [20,56%–24,52%]	81,08% [65,8%–95,62%]	14,73 [6,41–33,80]
ЩФ	27,59% [25,47%–29,82%]	86,96% [67,87%–95,46%]	17,49 [5,17–59,16]
Билирубин	3,44% [2,65%–4,46%]	47,22% [36,13%–58,60%]	25,12 [14,69–42,95]

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Риск развития ГТ у больных раком молочной железы на фоне применения терапии таксанами и доксорубином в зависимости от наличия исходно существующих состояний

	Количество пациентов	Отношение шансов развития гепатологической токсичности ОШ [95%ДИ]
Жировой гепатоз	550	1,0942 [0,8526–1,4043]
Неалкогольный стеатогепатит	42	6,8735 [3,4873–13,5479]
Хронические вирусные гепатиты В и С.	17	20,5991 [4,6915–90,4448]

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Данные корреляционного анализа уровня маркеров острой гепатотоксичности и острой гематотоксичности

	Уровень гемоглобина	Уровень лейкоцитов	Уровень гранулоцитов
АЛТ	$r = -0,558 (p < 0,05)$	$r = -0,563 (p < 0,05)$	$r = -0,577 (p < 0,05)$
АСТ	$r = -0,523 (p < 0,05)$	$r = -0,544 (p < 0,05)$	$r = -0,526 (p < 0,05)$
ЩФ	$r = -0,568 (p < 0,05)$	$r = -0,596 (p < 0,05)$	$r = -0,566 (p < 0,05)$
Билирубин	$r = -0,527 (p < 0,05)$	$r = -0,508 (p < 0,05)$	$r = -0,515 (p < 0,05)$

Таблица 4. Данные корреляционного анализа уровня маркеров острой гепатотоксичности и других видов острой токсичности

	Уровень ФВ	Уровень Ve/Va	Уровень панкреатической амилазы
АЛТ	$r = -0,589 (p < 0,05)$	$r = -0,623 (p < 0,05)$	$r = -0,562 (p < 0,05)$
АСТ	$r = -0,543 (p < 0,05)$	$r = -0,574 (p < 0,05)$	$r = -0,534 (p < 0,05)$
ЩФ	$r = -0,588 (p < 0,05)$	$r = -0,566 (p < 0,05)$	$r = -0,545 (p < 0,05)$
Билирубин	$r = -0,551 (p < 0,05)$	$r = -0,534 (p < 0,05)$	$r = -0,532 (p < 0,05)$

Примечание: ФВ – фракция выброса левого желудочка; Ve/Va – соотношение скоростей в фазы раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка.

лирубина, неалкогольного стеатогепатита и сопутствующей инфекции вирусными гепатитами В и С является фактором риска развития ГТ. ГТ часто сочетается с гематологической, кардиологической и панкреатической токсичностью, что следует учитывать при назначении курсов полихимиотерапии с использованием таксанов и доксорубина у женщин с раком молочной железы. Сложность анализа роли факторов риска и трактовки маркеров ГТ определяет необходимость установления диагноза токсичности и назначения корректирующей и поддерживающей терапии онкологами совместно с гастроэнтерологами, гепатологами.

Только у 158 (36,0%) больных с наличием острой ГТ во время плановых визитов были приняты меры по ее коррекции. Данным больным с момента выявления маркеров ГТ на весь срок лечения назначались препараты растительного происхождения перорально (33 больных), эссенциальные фосфолипиды с пероральным и парентеральным применением в соответствии с имеющимися рекомендациями (66 больных) и S-аденозил-L-метионин (Гептрал) с парентеральным и пероральным применением в соответствии с имеющимися рекомендациями (59

больных). Препараты урсодезоксихолевой кислоты не назначались из-за опасений усиления диарейного синдрома и тошноты, часто сопровождающих химиотерапевтическое лечение.

Ретроспективный анализ маркеров острой ГТ выявил отсутствие положительного влияния применения препаратов растительного происхождения, более того, у 12 из 33 больных было отмечено небольшое увеличение уровня маркеров ГТ. Данный эффект, вероятно, объясняется возможностью усиления холестаза при применении препаратов расторопши [Полунина Т.Е., 2009; 2011]. В то же время мы выявили положительный эффект применения эссенциальных фосфолипидов и адеметионина.

Для анализа эффективности применения гепатопротекторов при ГТ больные были разделены на 3 группы. В группу 1 были включены: а) больные РМЖ с признаками ГТ, выявленными нами, но которым диагноз ГТ не был поставлен во время лечения ($n = 217$); б) пациенты, у которых диагноз ГТ был установлен, но лечение не назначалось ($n = 64$); в) лица, которым проводилось лечение препаратами растительного происхождения ($n = 33$). Всего в данную группу были включены 314 женщин

Таблица 5. Основные биохимические показатели крови у больных раком молочной железы с ГТ к моменту окончания полихимиотерапии

Показатель	Единица измерения	КГ M±m	1 группа (M±m)	2 группа (M±m)	3 группа (M±m)
Общий белок	г/л	82,9±0,1	59,8±0,54* 2,3	64,2±0,17* 1, 3	77,8±0,9* 1,2
Альбумин	г/л	42,3±0,9	29,9±0,2* 1, 2	34,1±0,1* 1, 3	39,1±0,1* 1,2
Билирубин общий	мкмоль/л	11,6±0,4	17,1±0,9*	16,9±1,0*	13,1±1,71,2
Билирубин прямой	мкмоль/л	3,2±0,3	4,5±0,09*	4,0±0,04*	3,7±0,17
Холестерин	ммоль/л	4,8±0,2	5,2±0,6	5,1±0,4	4,82±0,9
АСТ	ед/л	21,4±3,4	71,9±4,9* 2,3	58,2±4,8*1, 3	43,6±5,2* 1,2
АЛТ	ед/л	19,4±1,2	63,9±3,1* 2,3	42,70±2,7*1,3	25,6±2,0* 1,2
ГГТП	ед/л	24,4±5,6	136,9±6,17* 2, 3	75,2±5,02* 1, 3	45,8±3,12* 1, 2
Щелочная фосфатаза	ед/л	174,5±5,6	261,7±10,2*2,3	228,6±10,7* 1	198,5±13,1 1
Креатинин	мкмоль/л	68,31±1,5	69,2±2,3	68,6±1,58	68,5±3,69
Мочевина	ммоль/л	4,58±0,2	5,21±0,8	4,91±0,8	4,36±0,3

Примечание: * - достоверность отличия от величины в КГ ($p<0,05$); 1- достоверность отличия от величины в 1 группе ($p<0,05$); 2- достоверность отличия от величины во 2 группе ($p<0,05$); 3- достоверность отличия от величины в 3 группе ($p<0,05$).

с РМЖ. В группу 2 вошли 66 больных, получавших по поводу ГТ эссенциальные фосфолипиды, в группу 3-59 пациенток, получавших S-аденозил-L-метионин (Гептрал). Все 3 группы были близки по половому составу, возрасту, частоте фоновых заболеваний печени, уровню маркеров цитолиза и холестаза.

По данным обязательных визитов, как видно из таблицы 5, в группе 1 средний уровень маркеров ГТ к окончанию проведения химиотерапии стойко превышал показатели в контрольной группе, в то же время в группах 2 и 3 мы отметили тенденцию к нормализации уровня маркеров к концу лечения, значительно более отчетливую в группе 3. Диспротеинемия была достоверно наибольшей ($p<0,05$) в группе 1 и достоверно наименьшей ($p<0,05$) — в группе 3. Уровень маркеров холестаза к концу лечения в группе 3 нормализовался, достоверно отличаясь от величин анализируемых маркеров в группах 1 и 2. В группе 2 величины маркеров холестаза испытали тенденцию к снижению по сравнению с группой 1, но продолжали отличаться от контрольных значений. Величины показателей холестаза в группе 1 к концу лечения значительно превышали уровни в контрольной

группе и группе 3. Значения маркеров цитолиза достоверно ($p<0,05$) снизились в группах 2 и 3, причем в группе 3 они были достоверно ($p<0,05$) более низкими по сравнению с группами 1 и 2, хотя и продолжали несколько превышать уровни в контрольной группе.

Полученные на 1 этапе данные позволили сделать вывод о высокой частоте лекарственной ГТ при проведении химиотерапевтического лечения у онкологических больных (26,7% по данным обязательных визитов и 39,1% с учетом дополнительных визитов), что настоятельно требует сопроводительной терапии гепатопротекторами при полихимиотерапевтическом лечении данных больных. Получены доказательства высокой эффективности применения S-аденозил-L-метионина (Гептрала) у данных больных, согласующиеся с результатами отечественных и зарубежных работ. Причем наиболее эффективным, по-видимому, является двухэтапное назначение препарата: вначале внутривенное введение с последующим переходом на пероральный длительный прием, предложенный сотрудниками ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [Снеговой А.В., 2010; Ларионова В.Б., 2008; 2008; 2008; 2010]

На 2 этапе исследования мы провели анализ факторов риска поздней ГТ, а также роли назначения гепатопротекторов на фоне острой ГТ в прогнозе поздней ГТ. Эффект назначения гепатопротекторов оценивался нами у 607 пациенток, истории болезни и амбулаторные карты которых были прослежены нами в течение всего 5-летнего периода наблюдения.

У 46 из 607 пациенток, истории болезни которых были прослежены за 5 лет, были признаки поздней ГТ. Все эти больные перенесли острую ГТ на фоне химиотерапии. Среди 98 пациенток, отнесенных на этапе 1 к группе 1, признаки поздней ГТ во время различных визитов были в 40 случаях (40,8%). Среди 24 больных, отнесенных на этапе 1 к группе 2, поздняя ГТ во время 10-16 визитов (в первые 3 года наблюдения) регистрировалась у 5 пациенток (20,8%). Из 25 лиц, отнесенных на этапе 1 к группе 3, биохимические признаки поздней ГТ были в 1 случае (4,3%), выявленные на 10-12 визитах (в первый год наблюдения). Средняя частота поздней ГТ среди больных, отнесенных к группе 1, была достоверно выше, чем в группах 2 и 3, и она выявлялась за весь 5-летний период наблюдения. Отмечена отчетливая тенденция к более низкой частоте и быстрой редукции поздней ГТ в группе 3 по сравнению с группой 2. Отсутствие статистической достоверности отличия частоты ГТ между группами 2 и 3 связано, очевидно, с небольшим количеством прослеженных больных в рамках данного ретроспективного исследования.

Данные этапа 2 позволили сделать вывод, что фактором риска поздней ГТ является перенесение острой ГТ. Причем сопроводительная двухэтапная терапия адеметионином (Гептралом) во время проведения полихимиотерапии позволяет в наибольшей степени минимизировать риск поздней ГТ, что подтверждает наше предположение, что ведение онкологических больных, получающих полихимиотерапию и имеющих факторы риска ГТ должно проводиться онкологами совместно с гастроэнтерологами, гепатологами.

С учетом данных, полученных на этапах 1 и 2, нами был проведен этап 3, представляющий собой проспективное многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование «Эффективность сопроводительной терапии адеметионином (Гептралом) при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у больных с впервые

выявленными метастатическими онкологическими заболеваниями различной локализации». В исследование были включены 250 больных с впервые выявленным метастатическим раком в 2 клиниках г. Москвы и г. Самары за период 2011-2013 гг., пролеченных в соответствии с медико-экономическими стандартами. В данной работе мы докладываем о предварительных результатах анализа полученных данных: 119 женщин с раком молочной железы, со средним возрастом $55,1 \pm 1,3$ года получали схему лечения FAC (фторурацил 500 мг/м^2 в/в, доксорубицин 50 мг/м^2 в/в, циклофосфан 500 мг/м^2 в/в, повторение курса каждые 21 день). 82 больным с раком толстого кишечника со средним возрастом $57,5 \pm 1,7$ лет назначалась схема лечения XELOX (оксалиплатин 130 мг/м^2 в/в инфузия в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м^2 с 1 по 14 день в два приема). 25 пациентам с раком легких со средним возрастом $56,5 \pm 1,9$ лет проводилось лечение этопозидом — по 120 мг/м^2 в/в 1, 3 и 5-й день и цисплатин — 80 мг/м^2 1-й день, повторение курса каждые 21 день. 24 лицам с раком желудка со средним возрастом $58,5 \pm 2,0$ лет назначалась схема лечения ELF (этопозид 120 мг/м^2 в/в 1, 2, 3 дни, лейковорин 150 мг/м^2 в/в 1, 2, 3 дни и фторурацил 500 мг/м^2 в/в 1, 2, 3 дни).

Критериями включения были:

- Впервые выявленный верифицированный метастатический рак молочной железы, кишечника, легких, желудка;
- Отсутствие метастатического поражения головного мозга;
- Лечение больных с одной локализацией опухоли по единым стандартам;
- Получение не менее 6 курсов химиотерапии;
- Близость потенциальной ГТ при применяемых схемах лечения.

Критериями исключения были:

- Первично-множественный рак;
- Тяжелое сопутствующее соматическое или психическое заболевание, требующее специального лечения, включая тяжелые инфекционные заболевания в активной форме на момент включения;
- Беременность.

За критерий ГТ у лиц с изначально повышенными уровнями ферментов сыворотки крови принималось такое повышение их уров-

ня, при котором изменялась степень гепатотоксичности по этому маркеру в соответствии с рекомендациями Национального ракового института США.

Среди 250 пациентов у 76 (30,4%) имелся такой фактор риска острой ГТ, как наличие хронического вирусного гепатита (ХВГ) с минимальной активностью. Они были рандомизированы на 2 группы: группа 1 ХВГ (41 больной) и группа 2 ХВГ (35 больных).

Попытка выделить отдельные группы больных с такими факторами риска ГТ, как курение и злоупотребление алкоголем, не удалась, т.к. у пациентов было одновременное пристрастие к обоим психоактивным факторам, что не явилось неожиданностью, т.к. хорошо известно, что высокое потребление алкоголя, кофе и крепкого чая присуще курильщикам обоих полов.

Соответственно нами были выделены 104 пациента (41,6%), не прекративших курение и злоупотребляющих алкоголем, которые также были рандомизированы на 2 группы: группа 1 КА (53 больных) и группа 2 КА (51 больной). На 1 этапе исследования, в отличие от литературных данных, не было выявлено влияния возраста на риск ГТ, что, возможно, объяснялось искусственным селекционированием выборки. Данный эффект требовал дальнейшего изучения и мы включили в анализируемую группу 70 больных старше 60 лет, рандомизированных на 2 группы: группа 1 П (37 лиц) и группа 2 П (33 лица). Все три пары групп были сопоставимы по полу, возрасту, уровню биохимических маркеров холестаза и цитолиза, которые являлись независимыми факторами риска ГТ на этапе 1 исследования.

Больные групп 1 (основных) наряду с химиотерапией получали сопроводительную терапию адеметионином (Гептралом) по схеме 800 мг в сутки внутривенно капельно с первого дня химиотерапии первые 2 недели, затем перорально в суточной дозе 800 мг до окончания курса лечения. В группах 2 (контрольных) проводилась только химиотерапия.

Конечными точками наблюдения являлись стабилизация или частичная регрессия процесса, а также необходимость отмены лечения, переноса курса либо снижения дозы вследствие развившейся выраженной токсичности. Результаты анализа полученных данных представлены в таблицах 6-8.

Как видно из полученных данных у больных хроническим вирусным гепатитом В исходно

имелись несколько повышенные уровни маркеров холестаза и цитолиза, что соответствовало минимальной активности гепатита. Проведение полихимиотерапии в группе 2 ХВГ привело к значительному и достоверному повышению уровня данных маркеров, что трактовалось нами как проявление лекарственной ГТ, выявлявшейся в 68,6% случаев, что, очевидно, и является истинной частотой ГТ у больных онкологическими заболеваниями и фоновой патологией в виде вирусного гепатита В, причем отмечалась значительная частота 2 и 3 степени токсичности. Развитие ГТ сочеталось со 100% необходимостью изменения схемы лечения, вплоть до ее отмены у половины пациентов, что является крайне неблагоприятным прогностическим фактором.

В то же время сопроводительная терапия адеметионином (Гептралом), благодаря своему гепатопротекторному эффекту, препятствовала прогрессированию синдромов холестаза и цитолиза, с достоверно ($p < 0,05$) более низким уровнем их маркеров по сравнению с контрольной группой. При этом ГТ в основной группе развилась только у 26,8%, больных, что существенно и достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Соответственно отсутствие и более легкое течение ГТ у больных основной группы (в большинстве 1 степень токсичности при отсутствии 3 степени) позволили 63,4% больных завершить схему лечения с положительным эффектом. Причем необходимость отмены лечения (9,8% пациентов) также была существенно и достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольной группе.

У больных, не прекративших курение и злоупотребляющих алкоголем, также отмечалось небольшое, но достоверное повышение уровня маркеров холестаза и цитолиза, что, очевидно, обусловлено токсическим действием этанола. На фоне проведения полихимиотерапии в группе 2 КА также, как и в группе 2 ХВГ, отмечено существенное усиление процессов холестаза и цитолиза с выраженным и достоверным ($p < 0,05$) повышением их маркеров. Частота ГТ к моменту окончания анализа в контрольной группе составляла 60,8%, что, по-видимому, и являлось истинной частотой ГТ у больных онкологическими заболеваниями, не прекративших курение и злоупотребляющих алкоголем при достаточно высокой частоте 2 и 3 степени токсичности. Соответственно, в данной подгруппе в 51% случаев потребовалось изменение

Таблица 6. Выраженность гепатотоксичности и необходимость изменения режима лечения в связи с ее развитием у больных онкологическими заболеваниями и фоновой патологией в виде хронического вирусного гепатита В.

Параметр	Ед. измерения	КГ п-30	Группа 1 ХВГ п — 41		Группа 2 ХВГ п-35	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Возраст	годы	56,6±5,8	54,1±5,9		53,5±5,1	
мужчины	%	53,3	51,2		48,6	
женщины	%	46,7	48,8		51,4	
Билируб. об.	мкмоль/л	11,8±1,8	17,2±1,9*	18,1±1,6*	17,4±1,5	32,6±3,9 *1, 2
Билируб. пр.	мкмоль/л	3,1±0,2	4,9±0,3*	5,1±0,4*	4,8±0,3*	6,4±0,4 *1, 2
ЩФ	ед/л	173,3±5,8	225,2±21,4 *	231,3±19,7*	219,9±20,4 *	291,8±18,1 *1, 2
ГТП	ед/л	24,1±2,7	47,7±4,7*	49,8±4,9*	48,1±4,7*	137,7±4,3 *1, 2
АСТ	ед/л	22,4±2,6	44,2±3,5*	55,6±5,3*	45,5±3,9*	133,9±8,9 *1, 2
АЛТ	ед/л	19,9±1,4	31,2±3,5*	47,6±5,1*	33,7±3,6*	124,6±8, 2 *1, 2
ГТ-0 ст.	%	-	100	73,2±5,1	100	31,4±7,8 1, 2
ГТ-1 ст.	%	-	0	19,5±6,2	0	28,6±7,6 2
ГТ-2 ст.	%	-	0	7,3±4,1	0	28,6±7,6 2
ГТ-3 ст.	%	-	0	0	0	11,4±5,4 2
ГТ-4 ст.	%	-	0	0	0	0
Изменение схемы лечения в целом	%	-	-	36,6±7,5	-	1002
Перенос курса	%	-	-	17,1±5,9	-	22,9±7,1
Снижение дозы	%	-	-	9,8±4,6	-	25,7±7,4
Отмена химиотерапии	%	-	-	9,8±4,6	-	51,4±8,4 2

Примечание: * - достоверность отличия от величины в КГ ($p<0,05$); 1- достоверность изменения величины показателя в группе на фоне полихимиотерапии ($p<0,05$); 2- достоверность отличия от величины показателя в группе 1 ХВГ и группе 2 ХВГ ($p<0,05$).

Таблица 7. **Выраженность гепатотоксичности и необходимость изменения режима лечения в связи с ее развитием у больных онкологическими заболеваниями не прекратившими курение и злоупотребление алкоголем.**

Параметр	Ед. измерения	КГ n-30	Группа 1 КА n — 53		Группа 2 КА n-51	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Возраст	годы	56,6±5,8	57,3±5,4		58,1±5,2	
мужчины	%	53,3	58,5		62,9	
женщины	%	46,7	41,5		37,1	
Билируб. об.	мкмоль/л	11,8±1,8	16,8±1,6*	17,9±2,0*	16,7±1,3*	29,1±2,5 *1, 2
Билируб. пр.	мкмоль/л	3,1±0,2	4,1±0,3*	4,4±0,4*	4,3±0,2*	5,7±0,4 *1, 2
ЩФ	ед/л	173,3±5,8	216,2±17,0 *	222,1±17,4*	215,9±18,3 *	279,5±18,0 *1, 2
ГТП	ед/л	24,1±2,7	36,7±4,6*	44,8±4,4*	37,7±4,2*	124,6±4,1 *1, 2
АСТ	ед/л	22,4±2,6	36,2±3,4*	44,8±3,5*	36,6±3,3*	74,8±6,9 *1, 2
АЛТ	ед/л	19,9±1,4	33,3±3,1*	41,6±3,3*	33,7±3,6*	66,7±6,2 *1, 2
ГТ-0 ст.	%	-	100	75,5±5,9	100	39,2±6,8 1, 2
ГТ-1 ст.	%	-	0	18,9±5,4	0	37,3±6,8 1, 2
ГТ-2 ст.	%	-	0	5,6±3,2	0	17,6±5,3 1, 2
ГТ-3 ст.	%	-	0	0	0	11,4±5,4 1, 2
ГТ-4 ст.	%	-	0	0	0	0
Изменение схемы лечения в целом	%	-	-	32,0±6,4	-	51,0±7,02
Перенос курса	%	-	-	15,1±4,9	-	15,7±5,1
Снижение дозы	%	-	-	9,4±4,0	-	11,8±4,5
Отмена химиотерапии	%	-	-	7,5±3,6	-	23,5±5,9 2

Примечание: * - достоверность отличия от величины в КГ ($p<0,05$); 1 - достоверность изменения величины показателя в группе на фоне полихимиотерапии ($p<0,05$); 2 - достоверность отличия от величины показателя в группе 1 КА и группе 2 КА ($p<0,05$).

Таблица 8. **Выраженность гепатотоксичности и необходимость изменения режима лечения в связи с ее развитием у пожилых больных онкологическими заболеваниями.**

Параметр	Ед. измерения	КГ п-30	Группа 1 П п — 37		Группа 2 П п-33	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Возраст	годы	56,6±5,8	66,4±6,4		67,3±5,2	
мужчины	%	53,3	40,5		42,4	
женщины	%	46,7	59,5		57,6	
Билируб. об.	мкмоль/л	11,8±1,8	13,8±1,5	15,1±2,2	13,5±1,6	25,1±2,7 *1, 2
Билируб. пр.	мкмоль/л	3,1±0,2	3,3±0,3	3,8±0,4	3,2±0,2	5,2±0,4 *1, 2
ЩФ	ед/л	173,3±5,8	185,1±18,2	199,1±17,4	183,3±17,8	259,8±19,9 *1, 2
ГТП	ед/л	24,1±2,7	30,7±3,6	44,9±4,9*	31,1±3,2	75,2±6,2 *1, 2
АСТ	ед/л	22,4±2,6	30,2±3,8	41,9±4,9*	29,9±3,9	61,2±7,3 *1, 2
АЛТ	ед/л	19,9±1,4	23,3±3,2	34,6±3,3*	24,9±3,6	52,1±6, 3 *1, 2
ГТ-0 ст.	%	-	100	78,4±6,7	100	44,4±8,6 1, 2
ГТ-1 ст.	%	-	0	18,9±6,4	0	33,3±8,2 2
ГТ-2 ст.	%	-	0	2,7±2,7	0	16,2±6,4 2
ГТ-3 ст.	%	-	0	0	0	6,1±4,2 1, 2
ГТ-4 ст.	%	-	0	0	0	0
Изменение схемы лечения в целом	%	-	-	16,2±6,1	-	42,4±7,02
Перенос курса	%	-	-	8,1±4,5	-	12,1±5,7 2
Снижение дозы	%	-	-	5,4±3,7	-	12,1±5,7 2
Отмена химиотерапии	%	-	-	2,7±2,7	-	18,2±6,7 1,2

Примечание: * - достоверность отличия от величины в КГ ($p < 0,05$); 1- достоверность изменения величины показателя в группе на фоне полихимиотерапии ($p < 0,05$);

2- достоверность отличия от величины показателя в группе 1 П и группе 2 П ($p < 0,05$).

схемы лечения, причем в 23,5% случаев полихимиотерапия была отменена вовсе. Хотя данные цифры в 2 раза ниже, чем у больных группы 2 ХВГ, тем не менее они свидетельствуют о выраженной роли курения и злоупотребления алкоголем в отношении прогноза онкологических больных.

Сопроводительная терапия адеметионином (Гептралом) и у данной категории онкологических больных препятствовала выраженному нарастанию холестаза и цитолиза, с достоверно ($p < 0,05$) более низким уровнем их маркеров по сравнению с контрольной группой. При этом ГТ выявлялась только в 24,5% случаев, что достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе 2КА и протекание ее было существенно мягче (в основном в виде 1 степени токсичности и отсутствии 3 степени). Закономерно, что этот эффект способствовал достоверно ($p < 0,05$) более низкой частоте необходимости изменения схемы лечения, при этом отмена полихимиотерапии была необходима только в 7,5% случаев, что существенно и достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе 2КА и 2ХВГ и была близка к таковой у больных группы 1 ХВГ (9,8%).

У пожилых лиц с онкологическими заболеваниями показатели цитолиза и холестаза до начала лечения были в пределах вариаций нормы. В то же время на фоне полихимиотерапии в группе 2 П (контрольной) отмечено достоверное повышение маркеров холестаза и цитолиза, правда не столь выраженное, как в выше рассмотренных группах, что нашло свое отражение в несколько меньшей частоте ГТ (55,6%), причем она была представлена, в основном, 1 и 2 степенями токсичности. Соответственно в 42,4% случаев лечащие врачи были вынуждены изменить схему лечения, вплоть до полной отмены химиотерапии у 18,2% больных. Несмотря на то, что частота ГТ, ее тяжесть, приводящие к изменению схемы лечения были ниже, чем в вышеанализируемых группах, тем не менее необходимость вынужденных изменений протоколов полихимиотерапии, связанных с поражением печени почти в половине случаев является крайне неблагоприятным прогностическим фактором у данных больных.

В группе 1 П сопроводительная терапия адеметионином (Гептралом) при незначительном усилении процессов холестаза и цитолиза позволяла удерживать уровни их маркеров на уровнях, не требующих изменения схем лечения. Так ГТ выявлялась только в 21,6% случаев, что существенно и достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе 2 П, причем токсичность была представлена, в основном, 1 ст. Благодаря этому изменение протокола лечения потребовалось только в 16,2% случаев, что существенно и достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе 2 П, при этом отмена полихимиотерапии потребовалась только у 1 из 37 пациентов.

Предварительный анализ результатов третьего этапа исследования позволил сделать ряд выводов:

1. Наличие ХВГ, курение, злоупотребление алкоголем, пожилой возраст являются факторами риска развития ГТ при проведении полихимиотерапии, причем наихудший прогноз для эффективности полихимиотерапии представляет собой ХВГ, сравнительно наименьший — пожилой возраст. Частота ГТ у больных с данными факторами риска составляет 68,6%; 60,8%; 55,6% соответственно;

2. Наличие ГТ сочетается с высокой частотой вынужденного изменения протокола лечения (в 100%; 51%; 42,4% случаев соответственно), вплоть до его полной отмены в 51,4%; 23,5%; 18,2% случаев соответственно. Данный нежелательный побочный эффект, очевидно, ухудшает прогноз у больных онкологическими заболеваниями;

3. Сопроводительная терапия адеметионином (Гептралом) у больных метастатическими формами рака с факторами риска ГТ препятствует развитию ГТ или поддержанию ее уровня, в первую очередь внутрипеченочного холестаза, на уровне, позволяющем у большинства больных продолжить проводимую схему полихимиотерапии;

4. Двухэтапная схема сопроводительной терапии адеметионином (Гептралом), является, очевидно, оптимальной у данной категории больных, и ее следует рекомендовать для введения в схему полихимиотерапии у больных различными онкологическими заболеваниями.

Литература

1. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Адъювантное химиолучевое лечение рака молочной железы // Практич. онкол. — 2008. — № 1. — С. 9-15.
2. Rutgers E. Guidelines to assure quality in breast cancer // EJSO. — 2005. — Vol. 31. — P. 568-576.
3. Ушкалова Е. А. Менеджмент желудочно-кишечных побочных реакций, индуцированных противоопухолевыми средствами // Фарматека. — 2002. — № 12. — С. 45-53.
4. Королева И. А. Комплексная оценка состояния внутренних органов при химиотерапии рака молочной железы. Автореф дисс. докт. М. — 2010. — 51 с.
5. Quiñones Ribas C., Pontón Sivillá J. L., Margelí Vila M. et al. Dose intensity received in breast cancer treatment with chemotherapy // Farm. Hosp. — 2007. — Vol. 31 (5). — P. 270-275.
6. Richardson L. C., Wang W., Hartzema A. G., Wagner S. The role of health-related quality of life in early discontinuation of chemotherapy for breast cancer // Breast J. — 2007. — Vol. 13 (6). — P. 581-587.
7. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 474-485.
8. Grant D. M. Detoxification pathways in the liver. Inherit Metab. Dis. // 1991. — Vol. 14. — № 4. — P. 421-430.
9. Буторова Л. И., Калинин А. В., Логинов А. Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие. Институт усовершенствования врачей. ФГУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова». М.: 2010. — 64 с.
10. Никитин И. Г., Сторожаков Г. И. Лекарственные поражения печени // В кн.: Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: ООО «Издат. Дом «М-Вести», 2002. — 416 с.
11. Полунина Т. Е., Маев И. В., Полунина Е. В. Гепатология для практического врача: Руководство для врачей. М.: Авторская Академия; Товарищество научных изданий КМК, 2009, 354 с.
12. Полунина Т. Е., Маев И. В. Лекарственные поражения печени // Фарматека. — 2011. — С. 54-60.
13. Моисеев С. В. Лекарственная гепатотоксичность // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — Том 14. — № 1. — С. 1-4.
14. Floyd J., Mirza I., Sachs B., Perry M. C. Hepatotoxicity of chemotherapy // Semin. Oncol. — 2006. — Vol. 33 (1). — P. 50-67.
15. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. /Под. ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. — М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002. — 864 с.
16. Rodriguez-Frias E. A., Lee W. M. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury // Clin Liver Dis. — 2007. — Vol. 11 (3). — P. 641-662.
17. Lorient Y., Perlemuter G., Malka D. et al. Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy // Nat. Clin. Pract. Oncol. — 2008. — Vol. 5 (5). — P. 268-278.
18. Petit E., Langouet S., Akhdar H. et al. Differential toxic effects of azathioprine, 6-mercaptopurine and 6-thioguanine on human hepatocytes // Toxicol In Vitro. — 2008. — Vol. 22 (3). — P. 632-642.
19. Tannapfel A., Reinacher-Schick A. Chemotherapy Associated Hepatotoxicity in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer // Z. Gastroenterol. — 2008. — Bd. 46 (5). — S. 435-440.
20. Zorzi D., Laurent A., Pawlik T. M. et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases // Br. J. Surg. — 2007. — Vol. 94 (3). — P. 274-286.
21. Снеговой А. В., Манзюк Л. В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией // Фарматека. — 2010. — № 6. — С. 1-5.
22. Paul D. et al. Hepatotoxicity of chemotherapy // The oncologist. — 2001. — Vol. 6. — P. 162-176.
23. Field K. M. Michael M. Part I: Part II: Liver function in oncology: towards safer chemotherapy use. Lancet Oncol. 2008. — Vol. 9 (11). — P. 1081-1190.
24. Вельшер Л. З., Маев И. В., Казюлин А. Н. и др. Гепатотоксичность при проведении противоопухолевой терапии рака молочной железы (обзор литературы). Паллиативная медицина и реабилитация. 2008; 3: 46-51.
25. Казюлин А. Н., Вельшер Л. З., Королева И. А. Проблемы гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы и методы ее коррекции // Фарматека. — 2010. — № 17 (211). — С. 82-90.
26. Казюлин А. Н., Вельшер Л. З., Королева И. А. Возможности преодоления гепатотоксичности при проведении комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы. // Эффективная фармакотерапия. — 2011. — № 3. — С. 66-72.

27. Казюлин А. Н., Вельшер Л. З., Данилевская Н. Н., Маевская Е. А. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и возможности ее коррекции // Фарматека. — 2012. — № 8. — С. 37-44.
28. Казюлин А. Н., Переяслова Е. В. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике // Медицинский совет. — 2012. — № 9. — С. 37-45.
29. Koroleva I., Kasulin A., Kucheryavyy J., Byahov M. Hepatotoxicity in patients with breast cancer during and after taxan-antracyclin-based neoadjuvant chemotherapy. 21-st International Congress on Anti — Cancer Treatment. Paris, France. 2010; 198-199.
30. Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // Фарматека. — 2007. — № 13. — С. 14-18.
31. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // Здоров'я України. — 2009. — № 6/1. — С. 7-10.
32. Ларионова В. Б., Горожанская Э. Г. Печеночная недостаточность у онкогематологических больных. Возможности и перспективы применения Гептрала // Фарматека (онкология), № 2, 2008.
33. Ларионова В. Б., Горожанская Э. Г. Перспективы применения Гептрала при гемобластозах // Общая реаниматология. — 2008. — № 4. — С. 3-12.
34. Ларионова В., Горожанская Э. Г., Буеверов А. О. и др. Возможности коррекции нарушений печеночного метаболизма при химиотерапии онкогематологических больных // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2008. — № 5. — С. 1-7.
35. Ларионова В. Б., Горожанская Э. Г. Возможности Гептрала в коррекции нарушений механизмов антиоксидантной защиты у онкологических больных. Методические рекомендации. — М.: 2010. — С. 49.
36. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside-molecular basis of a pleiotropic molecule // Am. J Clin Nutr. — 2002. — Vol. 76 (5). — P. 1151S — 1157S.
37. Boelsterli U. A. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity. Focus on nimesulide // Drug Saf. — 2002. — Vol. 25. — P. 633-48.
38. Stramentinoli G. Pharmacologic aspects of S-adenosylmethionine. Pharmacokinetics and pharmacodynamics // Am. J. Med. — 1987. — Vol. 83 (5A). — P. 35-42.
39. Friedel H. A., Goa R. L., Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism // Drugs. — 1989. — Vol. 38 (3). — P. 389-416.
40. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. et al. 5-аденозилметионин (гептрал) в лечении поражения печени, вызванного химиотерапией // Фарматека. — 2007. — Онкология ASCO. — С. 1-5.
41. Wang X., Cederbaum A. L. S-adenosyl-L-methionine decreases the elevated hepatotoxicity induced by Fas agonistic antibody plus acute ethanol pretreatment in mice // Arch. Biochem. Biophys. — 2008. — Vol. 477 (1). — P. 1-11.
42. Lu S. C., Mato J. M. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer // Physiol. Rev. — 2012. — Vol. 92 (4). — P. 1515-1542.
43. Mato J. M., Martinez-Chantar M. L., Lu S. C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease // Ann. Hepatol. — 2013. — Vol. 12 (2). — P. 183-189.
44. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. S-Adenosylmethionine supplementation for treatment of chemotherapy-induced Liver Injury // Anticancer Reseach. — 2003 — P. 5173-5180.
45. Vincenzi B., Santini D., Frezza A. M. et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // Expert Opin Drug Saf. — 2011. — Vol. 10 (3). — P. 345-349.
46. Vincenzi B., Daniele S. Frezza A. M. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen // Support Care Cance. — 2012. — Vol. 20 (1). — P. 135-139.
47. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 (CTCAE). — March 31, 2003. [Http://ctep.cancer.gov](http://ctep.cancer.gov)

Критерии оценки эффективности неоадьювантных и адьювантных методов лечения рака молочной железы

В. Г. ИВАНОВ, Е. К. ЖИЛЬЦОВА, О. А. ИВАНОВА, Н. Ю. БАРАШ

За последние 10 лет неоадьювантная химиотерапия заняла свое полноценное место в лечении рака молочной железы (РМЖ). Клинические исследования показали, что женщины, у которых достигнут полный патоморфологический регресс опухоли (pCR), характеризуются существенным улучшением показателей выживаемости по сравнению с теми, у кого не достигнут столь выраженный регресс. Мета-анализ, проведенный по заданию FDA (Food and Drug Administration), показал, что достижение полного патоморфологического ответа (pCR) как промежуточного маркера улучшения выживаемости, наблюдается в основном у женщин с агрессивными подтипами рака молочной железы: трижды негативным и HER2-позитивным РМЖ. У пациентов с HER2+ РМЖ дополнение трастузумаба к неоадьювантной химиотерапии удваивает частоту pCR и коррелирует с повышением показателей выживаемости.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, оценка эффективности лечения

Контактная информация:

В. Г. Иванов, Е. К. Жильцова, О. А. Иванова, Н. Ю. Бараш — ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России.

Предоперационная или неоадьювантная терапия, использовавшаяся первоначально при местно-распространённых формах РМЖ, всё чаще применяется у больных с операбельными опухолями. Уменьшая размеры первичной опухоли, предоперационная терапия позволяет все чаще выполнять органосохраняющие операции (Bear, 2006; Rastogi, 2008). Неоадьювантное лечение обеспечивает также возможность получить информацию о биологии РМЖ и ускорить оценку новых видов терапии. Ещё в исследованиях 1980х годов было продемонстрировано, что в тех случаях, когда удалось достичь полного патоморфологического регресса (pCR) после неоадьювантной химиотерапии, наблюдалось существенное улучшение отдалённых результатов по сравнению с историческим контролем [Feldman, 1986; Hortobaghy, 1988]. Так Fisher и Bonadonna в своих работах, включавших 1,5 тысяч женщин с операбельным РМЖ, указывают, что полный патоморфологический регресс был зарегистрирован у 13% пациентов, у которых впо-

следствии наблюдалось существенное улучшение исходов заболевания в сравнении с более крупной по числу группой больных, не достигших pCR (DFS пропорциональное соотношение [HR] 0.47, $p < 0.0001$; OS HR=0.32, $p < 0.0001$). [Fisher et al, 1998; Bonadonna et al, 1998]. Лимфатические узлы без метастазов (pN0) идентифицированы у 58% женщин, получавших неоадьювантную терапию в сравнении с 42% женщин, подвергавшихся изначально хирургическому вмешательству ($p < 0.0001$). Более высокая частота органосохраняющих операций наблюдалась у женщин, получавших предоперационную терапию (68% против 60%, соответственно, $p < 0.001$). Не наблюдалось статистически достоверных отличий показателей безрецидивной (DFS) (HR=0.93, $p = 0.27$) и общей выживаемости (OS) (HR=0.99, $p = 0.90$) между двумя группами. Это испытание продемонстрировало, что НХТ безопасна при операбельном РМЖ, а достижение полного патоморфологического регресса (pCR) ассоциируется с благоприятным исходом. Исследо-

вания, проведенные немецкими учеными уже в 2010-х годах [Von Minckwitz et al, 2012], включавшие данные более чем о 21 тысячи больных, имели целью определить, предсказывает ли pCR улучшение отдалённых результатов лечения при различных подтипах РМЖ. Рецепторы эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER2 и гистологическая степень злокачественности были использованы для классификации больных по подтипам РМЖ в соответствии с клинико-патоморфологическими критериями, недавно рекомендованными панелью экспертов St. Gallen-2011-2013 (с одним исключением: вместо Ki67, учитывалась степень злокачественности).

При люминальном В (HER2 -) 3-й степени злокачественности, ER — /HER2+ и трижды негативном раке pCR ассоциировался с улучшением выживаемости. Однако при люминальном А и люминальном В/HER2+ раке не было отмечено корреляции. Это свидетельствует о том, что включение пациентов «низкого риска» может иметь существенный неблагоприятный дилуционный (разбавляющий) эффект на способность продемонстрировать улучшение исходов среди женщин с высокопролиферирующими опухолями с pCR. Анализ исследования I-SP4 показал схожие результаты в подгруппах низкого риска. Подгруппы низкого риска имели низкую частоту pCR, но благоприятные исходы независимо от степени ответа [Esserman et al, 2012].

Результаты проведенных исследований поддерживают точку зрения о том, что pCR является важным краткосрочным суррогатным тестом результатов выживаемости при более агрессивных опухолях и трижды негативном РМЖ.

Ответ на НХТ позволяет выполнить менее калечащую операцию на молочной железе и может привести к уменьшению объема подмышечной диссекции (с помощью выполнения биопсии сигнальных лимфоузлов). Полный патоморфологический регресс после НХТ как бы идентифицирует группу пациентов с более низким риском местно-регионарного рецидивирования, возможно не нуждающуюся в облучении грудной стенки и регионарной зоны лимфоузлов. Необходимо отметить, что подходящие данные по выполнению биопсии сигнальных лимфоузлов после НХТ применимы только к пациентам с условно операбельным РМЖ

(T2-3N0-1) и не могут быть экстраполированы на больных с местно-распространенным заболеванием (T4N2). Особая осторожность требуется и у пациенток с подтвержденными морфологически метастатическими лимфоузлами до НХТ. Два проспективных испытания, представленных в 2012 в Сан-Антонио, продемонстрировали показатели ложно-отрицательных заключений (12.6% и 14.2% соответственно) слегка более высокие, чем при исследовании *up front* [Boughey, 2012; Kuehn, 2012]. Более того, число удаляемых сигнальных лимфоузлов обратно коррелирует с ложно-негативными показателями заключений, и эти данные свидетельствуют о том, что удаление по крайней мере двух сигнальных лимфоузлов является важным маркером для оценки точности биопсии сигнальных лимфоузлов после НХТ.

Данные комбинированного анализа 2-х исследований, недавно опубликованных [Mamounas, 2012], показали, что 10-летняя кумулятивная частота местно-регионарных рецидивов равнялась 12.3% после мастэктомии (8.9% местных и 3.4% регионарных) и 10.3% после органосохраняющих операций + лучевой терапии только на молочную железу (8.1% местных и 2.2% регионарных).

Независимыми предсказывающими признаками местно-регионального рецидива у больных, подвергающихся органосохраняющим операциям, оказались: 1) возраст, 2) клинический статус лимфоузлов до химиотерапии, 3) патоморфологический статус первичной опухоли и лимфоузлов в ответ на химиотерапию. У больных, подвергавшихся радикальной мастэктомии независимыми предсказывающими признаками местно-регионального рецидива оказались: 1) клинический размер опухоли до начала НХТ, 2) клинический статус лимфоузлов до начала проведения НХТ и 3) патоморфологический статус первичной опухоли и лимфоузлов в ответ на химиотерапию. Используя эти независимые предсказывающие признаки, можно определить риск местно-регионарного рецидива с большей точностью и, соответственно, могут быть индивидуализированы показания к послеоперационной лучевой терапии.

Режимы последовательной таксан-антрациклин содержащей «трехлекарственной» (ТАС) терапии становятся стандартом неоадъювантной терапии больных РМЖ с II–III ста-

дией, являющихся в принципе кандидатами для химиотерапии. В эти режимы включается трастузумаб при HER2+ заболевании. Эти режимы приводят к полной морфологической регрессии (pCR) у 20–50% пациентов с подтипами РМЖ, ассоциированными с высокими пролиферативными показателями. Несмотря на то, что применяющиеся стандарты терапии приносят существенную пользу больным pCR, больные с резидуальным заболеванием имеют значительный риск рецидива заболевания. Так, у большинства больных с HER2 — позитивным и трижды негативным РМЖ, не достигших pCR, развиваются отдаленные метастазы в ближайшие 3 года после терапии [Esserman et al, 2012]. Попытки увеличить показатель полного патоморфологического ответа (pCR) с помощью дополнительных стандартных химиотерапевтических препаратов оказались безуспешными [Bear et al, 2012]. Поэтому необходимы дальнейшие усилия с целью улучшения показателей pCR, а также разработки альтернативных видов терапии для женщин с резидуальным заболеванием после стандартной неоадъювантной химиотерапии.

В настоящее время проводится ряд исследований с целью оценки влияния химиотерапии у женщин с ЭР+ РМЖ и метастатически пораженными лимфоузлами (pN+) [NS-NIH]. Исследования, оценивающие шкалы риска рецидива, показали, что многие женщины с ранним ЭР+ РМЖ получали минимальную пользу или вообще никакой от дополнения химиотерапии к эндокринотерапии. Поэтому неудивительно, что показатели патоморфологического полного ответа (pCR) на неоадъювантную химиотерапию чрезвычайно низкие у этой популяции, а исход заболевания (т.е. отдаленные результаты) никак не ассоциируется у них с достижением pCR. Принимая во внимание эти сведения, неоадъювантное применение гормонотерапии представляется идеальным для оценки различных видов эндокринотерапии. Проведённые рандомизированные исследования II фазы неоадъювантной эндокринотерапии тамоксифеном против летрозола в течение 4 месяцев и оценки патоморфологических особенностей опухоли после лечения позволили создать прогностический индекс PEPi (a response-based preoperative endocrine prognostic index). Индекс PEPi может выявлять

группу женщин, нуждающихся только в эндокринотерапии [Ellis, 2008]. Индекс PEPi был проверен на независимой когорте пациентов из другого исследования неоадъювантной гормонотерапии — испытания IMPACT [Smith и др. 2005]. Авторы пришли к выводу, что «пациенты со стадией pT1 или pT0 после неоадъювантной эндокринотерапии и низким риском по профилю биомаркера (PEPi score 0) хирургического вмешательства, характеризуются крайне низким риском рецидива и поэтому едва ли имеют пользу от адъювантной химиотерапии. Результаты рандомизированного неоадъювантного испытания II фазы (Z 1031), сравнивающие три ингибитора ароматазы у постменопаузальных женщин с ER + РМЖ II–III стадии продемонстрировали общий клинический ответ, равняющийся 63% и высокую частоту органосохраняющих операций (58%). Они также показали, что благоприятное значение шкалы PEPi чаще наблюдаются при люминальном А, чем при люминальном В РМЖ (27,1% vs 10,7%; $p=0,004$) [Ellis et al, 2011]. Понимание того, что ER + низко пролиферирующие опухоли обычно не чувствительны к химиотерапии (низкие показатели pCR), привело к параллельному пути исследований неоадъювантной эндокринотерапии, в котором т.н. индекс пролиферации Ki67 можно рассматривать как подходящий суррогатный маркер ответа на лечение и, в конечном итоге — важный тест исхода заболевания. В целом можно утверждать, что наблюдающийся заметный прогресс в неоадъювантной терапии (как в стандартной, так и в исследовательской) дает основание рассматривать шире подход к персонализированному лечению РМЖ — менее токсичному и улучшающему выживаемость этих пациентов.

Адъювантная химиотерапия сегодня имеет уже более длительную историю. В прошлом решение в отношении адъювантной химиотерапии при раннем (операбельном) раке молочной железы всецело принималось на основании клинико-патоморфологических признаков, таких как стадия опухоли и состояние регионарных лимфоузлов. Однако в последние годы увеличивается информация о решающем значении биологии опухоли, как для прогноза, так и вариативности ответа на химиотерапию [Sorlie et al. 2001]. Сегодня в противовес мнению о том, что все гормон-

рецептор позитивные опухоли (ER+ /PR+) резистентны к химиотерапии, появилась и стремительно обосновывается концепция высокого и низкого риска ER+ рака молочной железы. Так выделены люминальные А подобные опухоли, где «пропорциональная» польза от адъювантной химиотерапии минимальна независимо от стадии. Поэтому многие исследователи рекомендуют избегать назначение адъювантной химиотерапии у больных люминальным А раком с негативными лимфоузлами (pN0). В отношении больных с поражением лимфоузлов (pN+) всё же рекомендуется обсуждение вопроса о назначении химиотерапии дополнительно к эндокринотерапии, хотя пропорциональная польза невысока, а абсолютная польза вообще не ясна. Люминальный А и люминальный В РМЖ могут быть определены иммуногистохимически по уровням экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PgR), HER2 и Ki — 67. Предложены разнообразные критерии, хотя всё ещё нет согласия о наилучшем методе оценки [Bhargava, 2010; Cheang, 2009; Dawood, 2011; Goldhirsch, 2011].

В одном из подходов отличие люминального А от люминального В (HER2-негативного) РМЖ определяется полуколичественной оценкой экспрессии Ki-67 с предполагаемым «разделительным срезом» в 14%. Этот водораздел в 14%, впервые определённый Cheang с соавт., был уточнён молекулярно-генетически идентификацией люминального А и люминального В подтипов с показателями чувствительности и специфичности равными 77% и 78% соответственно. Более того, в большой когорте больных ранним РМЖ иммуногистохимически определённые люминальные В опухоли (или HER2 позитивные или Ki 67 $\geq$ 14%) ассоциировались с неблагоприятным исходом в сравнении с люминальным А РМЖ. Большинство люминальных А опухолей имеют превосходный прогноз на одной эндокринотерапии, однако люминальные опухоли, особенно люминальный А РМЖ, характеризуются отсроченным риском рецидива после безрецидивного интервала от 5 до 15 лет. Люминальные А и В РМЖ являются молекулярно крайне гетерогенными. Лечебные подходы к люминальным А опухолям с метастазами в лимфоузлах остаются неясными. Клиническое вовлечение лимфоузлов подразумевает необходимость применения

адъювантной химиотерапии. Однако обычно хорошие исходы люминального А заболевания на одной эндокринотерапии в сочетании с относительной химиорезистентностью скорее говорят о том, что эти опухоли должны лечиться скорее на основе биологических особенностей, а не стадии заболевания. Точно так же, как опухоли с агрессивными биологическими характеристиками (Her² — позитивные, трижды негативные) часто подвергаются химиотерапии, несмотря на маленький размер или отсутствие метастазов в лимфоузлах, вполне возможно, что такая же терапия приносит не больше дополнительной пользы, чем при применении эндокринотерапии при менее агрессивных опухолях.

Химиотерапию следует избегать у больных с небольшими опухолями без метастазов в лимфоузлах (pT1N0M0), в то время как при наличии регионарных метастазов (pN+) в крупных опухолях (T2-3) высокой степени пролиферации, инвазии лимфатических или кровеносных сосудов следует делать выбор в пользу адъювантной химиотерапии. Необходимо, конечно, принимать во внимание и другие дополнительные признаки, включая возраст, статус пациента и наличие сопутствующих заболеваний.

Не все больные с высоким риском рецидива заболевания выигрывают от химиотерапии.

Примечательно, что после 10-летнего среднего периода наблюдения, приблизительно 60% больных из категории высокого риска, получавших один тамоксифен, прожили без рецидива заболевания. Следовательно, значительная пропорция больных с прогнозируемым высоким риском рецидива фактически не будет иметь рецидив, несмотря на отсутствие химиотерапии.

Люминальные В опухоли характеризуются высокими пролиферативными показателями, агрессивностью и увеличенным риском рецидива. При этих опухолях рекомендуется химиотерапия дополнительно к эндокринотерапии. Однако нет данных, чётко определяющих, какая химиотерапия должна считаться стандартом адъювантного лечения при рецептор-негативных опухолях, или достаточно эффективна менее интенсивная химиотерапия. Поэтому выбор лечения должен основываться так же и на клинической оценке риска реци-

дива. При люминальных В опухолях с дополнительными признаками высокого риска pT2 и > и/или pN1 и >) можно считать резонным назначение последовательной антрациклин таксаны-содержащей химиотерапии. При отсутствии признаков высокого риска рекомендуется менее интенсивная химиотерапия — такая как доцетаксел/циклофосфамид (ТС), доксорубин/циклофосфамид (АС) или CMF, не столь токсичная, но достаточно эффективная [Jones, 2006; Fisher, 1990; Shulman, 2011].

Стандартное адьювантное лечение HER2 позитивного РМЖ включает трастузумаб плюс химиотерапию, предпочтительно основанную на антрациклинах и таксанах. Однако только небольшой процент пациентов, получающих адьювантные антрациклины, выигрывает от лечения, но все подвержены связанной с этим токсичности. Риск кардиотоксичности увеличивается особенно при одновременном лечении трастузумабом. Таким образом, наиболее сложное решение при HER2+ РМЖ касается включения или не включения антрациклинов в лечебный режим. До тех пор, пока вопрос о необходимости применения антрациклинов не будет решён, выбор режима адьювантной химиотерапии при HER2+ РМЖ должен базироваться на клинической оценке риска рецидива. При наличии клинических признаков высокого риска (pT2 и > и/или pN1 и >) резонно назначение режима, включающего антрациклины. И наоборот, опухоли более низкого риска могут лечиться по схеме СТН (доцетаксел/карбоплатин/трастузумаб). Альтернативные химиотерапевтические опорные режимы, которые можно добавить к анти-HER2 терапии, включают схемы ТС (доцетаксел+циклофосфамид) или еженедельный паклитаксел.

Трижды негативный РМЖ обычно ассоциируется с плохим прогнозом. Однако молекулярные и клиничко-морфологические данные показывают, что трижды негативный рак представляет собой гетерогенное заболевание. В частности, гистологические особые (special) типы РМЖ, некоторые из которых характеризуются превосходным прогнозом, обычно классифицируются как трижды-негативный РМЖ (ТНРМЖ). Из 18 различных гистологических особых типов РМЖ по крайней мере 4 редких типа: медулярный, метапластический, апокриновый и адено-кистозный рак — преимуще-

ственно негативные в отношении ER, PR и HER2 [Tavassoli, 2003].

Метапластическая карцинома характеризуется плохим прогнозом по сравнению с ТНРМЖ не специального «особого» типа. Наоборот, аденокистозная и медулярная карцинома, несмотря на высокий пролиферативный индекс, как правило характеризуются прекрасным прогнозом. Однако нет достаточных и убедительных данных о роли адьювантной химиотерапии особых типов РМЖ из-за их редкой встречаемости.

В случаях хорошего прогноза ТНРМЖ рекомендуется, чтобы диагноз подтверждался патологом с большим опытом работы с редкими подтипами опухолей. В этих случаях при отсутствии регионарных метастазов (pN0) можно избежать назначения адьювантной химиотерапии. Однако при наличии метастазов в лимфатических узлах (pN+), даже при подтипе с хорошим прогнозом, рекомендуется адьювантная химиотерапия, так как безопасность пациентов, не получавших химиотерапии, не гарантируется из-за отсутствия данных.

Исключая редкие с хорошим прогнозом «особые» типы, трижды негативные опухоли должны подвергаться химиотерапии, обычно последовательными антрациклин/таксановыми режимами, особенно при метастатических лимфоузлах (pN+). Нет достаточных данных, сравнивающих менее интенсивные химиотерапевтические режимы со стандартным антрациклин/таксановым режимом при относительно более низком риске (pT1N0) ТНРМЖ. Хотя может быть принято решение в пользу режимов ТС или CMF, особенно если нет каких-то специфических противопоказаний, касающихся токсичности лечения.

При наличии BRCA-ассоциированного ТНРМЖ считаются показанными препараты платины. Хотя превосходный ответ на цисплатин наблюдался при трижды негативном BRCA-ассоциированным РМЖ с полным патоморфологическим регрессом (pCR), превышающим 80%, при спорадическом ТНРМЖ полный регресс (pCR) наблюдался значительно реже — около 20% [Byrski, 2010, Silver, 2010]. Таким образом, режимы на основе платины не рекомендуются, как стандартное адьювантное лечение спорадического ТНРМЖ.

РМЖ у молодых пациентов (моложе 35 лет), обычно характеризуется агрессивно-

стью заболеваний, включая высокую частоту недифференцированных, гормонорезистентных и HER2-позитивных опухолей, и, возможно, ассоциируется с уникальными биологическими характеристиками в сравнении с более пожилыми женщинами. Хотя, по мнению Anders [2008], молодой возраст сам по себе не является независимым фактором плохого прогноза. Несмотря на то, что люминально-подобный А рак встречается реже у молодых в сравнении с пожилыми женщинами, эти опухоли могут подвергаться одной эндокринотерапии (обычно с блокадой продукции эстрогенов). Все же, поскольку молодой возраст является плохим прогностическим фактором, при люминальном В, HER2-позитивном и трижды негативном РМЖ рекомендуется назначение адъювантной полихимиотерапии, включая антрациклины и таксаны, даже при негативных (pN0) лимфоузлах.

Надо помнить, что адъювантная химиотерапия у молодых пациентов гонадотоксична.

У пожилых пациентов (65 лет и старше) при решении вопроса о назначении адъювантной химиотерапии её потенциальный благоприятный эффект должен быть сбалансирован

с риском токсичности, функциональных нарушений и снижением качества жизни. Пожилые пациенты с биологически агрессивным РМЖ могут иметь такую же пользу от химиотерапии, как и более молодые женщины, если у них немногочисленные и неопасные сопутствующие заболевания. Но даже и в этой отобранной группе пожилых может наблюдаться нарастание токсичности от химиотерапии [Muss, 2007]. Рекомендуется назначение адъювантной химиотерапии «пригодным» пожилым пациентам с метастазами в лимфоузлах (pN+), с отрицательными гормональными рецепторами (ER-/PR-), а также и больным ER+ люминальным В раком и больным с негативными лимфоузлами (pN0) при отрицательных гормональных рецепторах (ER-/PR-).

Комбинированное лечение (полихимиотерапия) предпочтительнее, чем терапия одиночными агентами.

Как следует из вышеизложенного, современные представления о разнородности и биологических особенностях РМЖ позволяют приблизиться к большей индивидуализации лечения РМЖ.

Литература

- Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27./Clin Oncol. 2006.-vol.24. — pp.2019-2027.
1. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27./Clin Oncol. 2008. vol.26.-pp.778-785.
- Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR.Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. Cancer Res. 1986. — vol.46. — pp.2578-2581.
2. Hortobagyi GN, Ames PC, Buzdar AU, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. Cancer. 1988.-vol.62.-2507-2516.
- Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer./Clin Oncol. 1998.-vol.16. — pp.2672-2685.
3. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute./Clin Oncol. 1998.-vol.16. — pp.93-100.
- Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes./Clin Oncol. 2012. — vol. 30.-pp.1796-1804.
- Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 I'RIAL-CALGB 150007/150012, ACRIN 6657./Clin Oncol. 2012. — vol 30. — pp.3242-3249.

4. Boughey C, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. The role of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (TO-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy — results from the ACOSOG Z1071 trial. *Cancer Res.* 2012, 72 (24 suppl): Abstr S2–1.
5. Kuehn T, Bauerfeind IGP, Fehm T, et al. Sentinel lymph node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy-final results from the Prospective German, multiinstitutional SENTINA-Trial. *Cancer Res.* 2012.-vol. 72 (24 Suppl.): Abstr S2–2.
6. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam J, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *Clin Oncol.* 2012.-vol.30.-pp3960–3966.
- Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2012.-vol.366. — pp.310-320.
7. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *Natl Cancer Inst.* 2008.-vol.100.-pp.1380-1388.
- Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAMSO-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol.* 2011.-vol.29. — pp.2342-2349.
8. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 vol. 98 pp.10869-10874.
9. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. *Cancer* 2010 vol. 116 pp.1431-1439.
10. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Natl Cancer inst.* 2009 vol. 101 pp. 736-750.
11. Dawood S, Hu R, Homes MD, et al. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: Results from a large cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 vol. 126 pp. 185-192.
12. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes— dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Onco/.* 2011 vol. 22 pp.1736-1747.
13. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *Clin Oncol.* 2006 vol. 24 pp. 5381-5387.
14. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project R-15. *Clin Oncol.* 1990 vol. 8 pp. 1483-1496.
15. Shulman LN, Cirincione CT, Berry DA, et al. Six cycles of doxorubicin and cyclophosphamide or paclitaxel are not superior to four cycles as adjuvant chemotherapy for breast cancer in women with zero to three positive axillary nodes: Cancer and Leukemia Group B 40101. *Clin Oncol.* 2012 vol. 30 pp. 4071-4076.
16. Tavassoli FA, Devilee P (eds). *Pathology 6- Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* Lyon; International Agency for Research on Cancer Press; 2003.
17. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA 1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Oncol.* 2010 vol. 28 pp.375-379.
18. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *Clin Oncol.* 2010 vol. 28 pp.1145-1153.
19. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancer with shared patterns of gene expression. *Clin Oncol* 2008; vol. 26 pp. 3324-3330.
20. Muss HB. Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients. *Breast* 2007; 16 Suppl. 2: S159-S165.

Отечественный опыт профилактики и лечения проявлений кожной токсичности у пациентов мКРР, получающих ингибиторы EGFR, на примере препарата панитумумаб.

Проект RUSSCO по разработке рекомендаций по коррекции дерматологических реакций у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR.

Е. ВАРЛАМОВА, Н. Ю. АНТИМОНИК, Н. М. КОЗЛОВА, Ю. М. МАКЕЕВ, Б. А. БЕРДОВ, Л. В. БОЛОТИНА, Л. Ю. ВЛАДИМИРОВА, П. С. ФЕОКТИСТОВА, Е. В. ОРЛОВА, В. В. ПТУШКИН

Освещены результаты первого отечественного опыта коррекции кожной токсичности у пациентов мКРР, получающих ингибиторы EGFR, на примере препарата Панитумумаб. Сбор и оценка данных произведены в рамках проекта рабочей группы по поддерживающей терапии Профессионального Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) по разработке рекомендаций для профилактики и лечения дерматологической токсичности у пациентов, получающих ингибиторы EGFR. В проекте принимали участие 10 центров РФ. У 58 пациентов, получавших Панитумумаб, оценивалась эффективность профилактической медикаментозной и симптоматической терапии клинических проявлений дерматологической токсичности доступными средствами. Полученные результаты подтверждают эффективность профилактической терапии. Разработаны оптимальные схемы коррекции различных проявлений кожной токсичности в зависимости от клинических проявлений и степени тяжести.

Ключевые слова: проявления кожной токсичности, ингибиторы EGFR, панитумумаб

Контактная информация:

С. Е. Варламова — ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва.

Е. В. Орлова — ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва.

В. В. Птушкин — ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва.

Л. В. Болотина — Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена, г. Москва.

Н. Ю. Антимоник — «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург.

Л. Ю. Владимирова — ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Ю. М. Макеев, Н. М. Козлова — ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха.

Б. А. Бердов — ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск.

П. С. Феоктистова — Учреждение ХМАО-ЮГРЫ «Нижневартковский онкологический диспансер», г. Нижневартковск.

Предпосылки

В лечении мКРР у пациентов с диким типом гена KRAS (WT KRAS) в настоящее время применяются два моноклональных антитела, блокирующие рецепторы эпидермального

фактора роста (EGFR) — Панитумумаб (100% человеческое моноклональное антитело) и Цетуксимаб (химерное антитело). Ингибирование рецепторов EGFR в монотерапии или комбинации с системной лекарственной терапией не усугубляет фоновую токсичность химиоте-

рапии, но приводит к развитию такого специфического побочного класс-эффекта, как дерматологическая токсичность, частота которой достигает 90% [1-3, 9, 12]. В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь между степенью выраженности кожной токсичности и эффективностью терапии ингибиторами EGFR [3, 5, 9-11]. Так, например, по результатам подгрупповых анализов регистрационных исследований с Панитумумабом, степень выраженности кожной сыпи коррелирует с увеличением эффективности терапии, общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования болезни [3, 6-8].

Кожная токсичность вызывает психологический дискомфорт и ухудшает качество жизни пациентов. В настоящее время для лечения дерматологических реакций, вызванных ингибиторами EGFR, нет единых международных рекомендаций, основывающихся на рандомизированных сравнительных клинических исследованиях. Более 70% врачей отменяют лечение ингибиторами EGFR при развитии выраженной токсичности со стороны кожных покровов [4]. Отсутствие адекватного контроля этих побочных эффектов негативно отражается на эффективности противоопухолевой терапии, поскольку приводит к перерывам или необоснованному отказу пациентов от лечения ингибиторами EGFR.

В последние годы появилось множество публикаций, демонстрирующих возможность как коррекции уже развившейся кожной токсичности, так и ее профилактики. Данные работы в значительной степени составлены на основе заключений экспертных советов, обзоре литературы, экспертных руководств дерматологов, рекомендаций, основанных на личном опыте и рекомендаций профессиональных обществ [13-24]. Общие подходы к лечению дерматологической токсичности включают увлажняющие кожу, солнцезащитные и антисептические средства, антибактериальные мази (метронидазол) и др. противомикробные местные препараты, местные кортикостероидные средства, системные антибиотики тетрациклинового ряда, антигистаминные препараты. Как правило, в упомянутых выше работах применялись лекарственные препараты и косметические средства, зачастую недоступные в России, что затрудняет возможность интер-

претации результатов и выработку собственных практических рекомендаций.

В связи с актуальностью проблемы и отсутствием отечественного опыта группой по поддерживающей терапии Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) был создан проект по разработке рекомендаций для профилактики и коррекции дерматологической токсичности у пациентов, получающих ингибиторы EGFR. Возможность профилактики и лечения кожной токсичности в терапии мКРР изучалась на примере препарата Панитумумаб в ряде российских онкологических клиник.

Полученные данные были использованы для создания первых отечественных практических рекомендаций. Таким образом, анализ отечественных данных и результатов международного опыта позволил создать оптимальные, адаптированные к российским реалиям схемы профилактики и корригирующей симптоматической терапии кожной токсичности в зависимости от клинических проявлений и степени тяжести.

В данной статье приводятся результаты первого отечественного систематизированного опыта коррекции профилактики и коррекции кожной токсичности.

Процедуры и цели проекта

В рамках проекта в период с апреля 2011 г. по май 2012 г. изучалась эффективность профилактики и коррекции кожной токсичности доступными лекарственными средствами у пациентов с метастатическим раком толстого кишечника с диким типом гена KRAS в опухоли, получавших таргетную терапию панитумумабом в любой линии терапии.

Целями проекта являлись получение и систематизация данных первого отечественного опыта симптоматической терапии кожной токсичности, оценка целесообразности медикаментозной профилактики, оценка эффективности симптоматической терапии кожной токсичности в отношении динамики и тяжести клинических проявлений доступными средствами, разработка алгоритма профилактики и лечения.

В проекте принимали участие 10 онкологических центров из Москвы, Московской

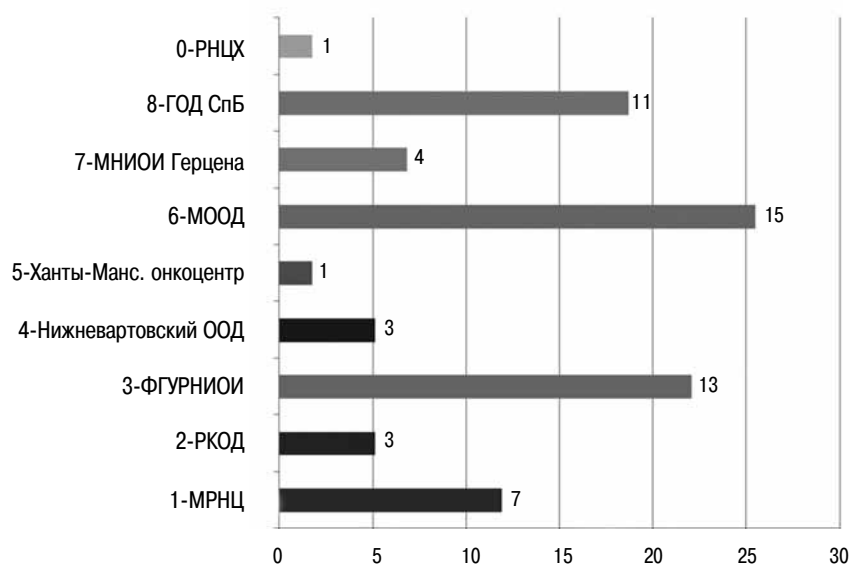


Рис. 1. Центры, принимавшие участие в проекте.

Общее количество пациентов — 58. Продолжительность — 12 месяцев.

области, Санкт-Петербурга, Самары, Ростова-на-Дону, Казани, Нижневартовска, Обнинска и других регионов Российской Федерации. В рамках проекта 58 пациентам с мКРР и WT KRAS в опухоли, получавшим Панитумумаб, назначалась симптоматическая терапия специально сформированными наборами для профилактики и лечения дерматологической токсичности в зависимости от клинических проявлений и степени выраженности (рис.1).

Учитывался междисциплинарный подход к проблеме кожной токсичности. Впервые к участию в проекте был привлечен дерматолог-консультант.

Введение химиотерапии и панитумумаба, редукция доз

Пациенты получали химиотерапию с Панитумумабом или монотерапию Панитумумабом в стандартной дозе 6 мг/кг в виде 1-часовой внутривенной инфузии каждые 2 недели. Режим химиотерапии строго не регламентировался и оставался на усмотрение лечащих врачей. Редукция доз химиопрепаратов, эффективность терапии оценивалась в соответствии со стандартами каждой клиники. Редукция дозы Панитумумаба в случае развития кожной токсичности > 3 ст. тяжести осуществлялась в соответствии с инструкцией по применению

Панитумумаба. При 3-4 степени токсичности в обязательном порядке проводилась консультация и наблюдение дерматолога для коррекции проявлений кожной токсичности.

Общие рекомендации пациентам

Накануне лечения всем пациентам была рекомендована консультация дерматолога. Пациенты были предупреждены о возможных побочных эффектах со стороны кожных покровов и ознакомлены с общими правилами гигиены и превентивных мер в соответствии с инструкцией по применению Панитумумаба: ограничение водных процедур, ношение хлопчатобумажного белья, удобной обуви, головных уборов, отказ от электробритв (для мужчин), ограничение пребывания на солнце, регулярное и длительное нанесение солнцезащитных (с солнцезащитным фильтром > 15 УФА и УФВ) и увлажняющих кожу средств, щадящий режим во избежание травм, ограничение контакта с агрессивными химикатами.

Профилактика кожной токсичности

Профилактическая терапия включала применение увлажняющих кремов (крем липобейз/типикрем), опционально: Элидел (пимекролимус) на лицо, солнцезащитного крема, местных кортикостероидов (гидрокортизоно-

вая мазь 1%) и препаратов тетрациклинового ряда (доксциклин 100 мг 1 раз в сутки). Лечение начиналось за 24 часа перед введением первой дозы Панитумумаба и продолжалось ежедневно в течение минимум 6 недель. Данная схема назначалась на основании данных, полученных по результатам открытого рандомизированного исследования 2 фазы, в котором проводилась сравнительная оценка лечения кожной токсичности у пациентов, получающих профилактическую терапию кожных поражений и лечение уже имеющихся кожных поражений, обусловленных терапией Панитумумабом — STEPP. Согласно результатам исследования STEPP, назначение антибиотиков тетрациклинового ряда в медикаментозной профилактике кожной токсичности оправдано, так как уменьшает тяжесть папулезно-пустулезной сыпи. [25].

Коррекция кожной токсичности

В случае развития в процессе терапии акнеформного дерматита, сухости кожи, зуда и паронихий, пациенты получали лечение в зависимости от степени выраженности кожной токсичности и ее характера. Лечение осуществлялось наборами, включающими системные и топические антибиотики, гормональные, солнцезащитные и увлажняющие крема, антигистаминные и противомикробные средства.

Сбор и оценка данных

Динамика и степень тяжести симптомов документировалась в центрах для централизованной обработки данных. Дерматологические реакции оценивали по следующим критериям: по степени тяжести в соответствии с классификацией NCI-CTC v.4.03 [26], клиническим проявлениям (угреподобная сыпь, сухость, зуд, трещины, паронихии), времени возникновения симптомов от начала лечения панитумумабом.

С целью статистической обработки результатов были разработаны формы для заполнения врачом-химиотерапевтом, дерматологом и индивидуальный дневник пациента. Сбор данных предусматривал фотодокументирование пациентов после каждого введения Панитумумаба. В процессе лечения пациент осматривался лечащим врачом регулярно, 1 раз в 2 недели после очередной инъекции Панитумумаба. Консультации дерматолога осуществлялись перед первым введением, через 2 недели после первой инъекции Панитумумаба и на 8-12 неделе лечения Панитумумабом.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по уменьшению площади и изменению характера кожного процесса. Параллельно результаты были оценены независимым экспертом-дерматологом. Полученные данные были обработаны при помощи программы медицинской статистики SPSS 20.0.

Результаты

Характеристика пациентов

В проекте приняло участие 58 пациентов с метастатическим колоректальным раком в возрасте от 29 до 79 лет. Средний возраст пациентов составил 66 лет. Из них мужчин — 27 (47%), женщин — 31 (53%). Все пациенты получали Панитумумаб в комбинации с полихимиотерапией. Общее количество инъекций Панитумумаба составило 460 — от 1 до 13 за период наблюдения (12 месяцев), в среднем около 8 инъекций на пациента. Терапия Панитумумабом прекращена у 54 (93%) пациентов из-за прогрессирования основного заболевания. Отмены и редукции дозы Панитумумаба по причине кожной токсичности > 3 ст. тяжести ни у кого из пациентов, принявших участие в проекте, не производилось.

Виды и сроки появления кожной токсичности

Появление угреподобных высыпаний отмечалось на 3-10 сутки после начала лечения Панитумумабом. Другие проявления кожной токсичности были отмечены спустя 4-8 недель от момента начала терапии Панитумумабом. Кожная токсичность регистрировалась у всех пациентов, получающих панитумумаб, и наиболее часто проявлялась акнеформной сыпью (100%), сухостью кожи и шелушением (ксероз — до 85%), зудом (от 75%) и паронихиями (до 58%).

Профилактика кожной токсичности

В ходе наблюдения 51 (88,1%) пациент получал профилактическую терапию кожной токсичности, в то время как 7-ми (11,9%) обследованным не проводили профилактики по причине включения в проект на фоне терапии Панитумумабом в анамнезе. В группе, получающей медикаментозную профилактику кожной токсичности, сыпь появлялась на 1 неделю позже.

Клинические проявления кожной токсичности имели в большинстве случаев 1-2 степени

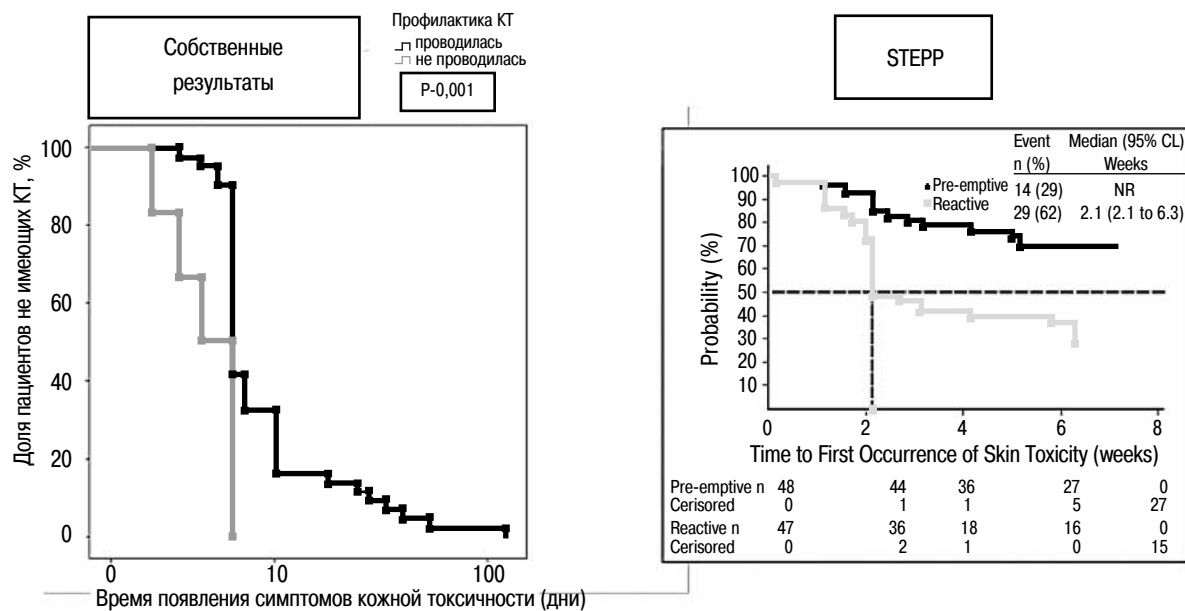


Рис. 2. Сроки развития кожной токсичности по сравнению с исследованием STEPP

тяжести по классификации NCI-CTC. 3 степень тяжести отмечалась лишь у 11,5% пациентов из группы, получавшей профилактическую терапию, и у 42, 86% пациентов из группы, не получавшей медикаментозную профилактику. Ни у кого из наблюдаемых пациентов, принявших участие в проекте, не было зарегистрировано дерматологической токсичности 4 степени тяжести по классификации NCI-CTC.

После оценки результатов наблюдения были получены статистически достоверные данные, подтверждающие эффективность профилактических мероприятий, выражающуюся в удлинении периода от момента начала терапии Панитумумабом до развития проявлений кожной токсичности в среднем до 7 дней (Рис.2) и уменьшения степени тяжести проявлений кожной токсичности.

Результаты полученного опыта продемонстрировали также, что на фоне профилактической терапии отмечались более легкие проявления всех симптомов кожных реакций (рис.3).

Роль доксициклина в профилактике кожной токсичности

В соответствии с данными исследования STEPP, продемонстрировавшего эффективность препаратов тетрациклинового ряда в медикаментозной профилактике, пациентам

из профилактической группы был рекомендован к применению доксициклин в дозе 500 мг 1 раз в сутки перорально. Однако более половины пациентов (59,3%), принявших участие в проекте, отказывались от приема доксициклина по различным причинам.

В связи с этим не было достигнуто достоверных различий между группой, получавшей профилактическую терапию кожной токсичности, и группой пациентов без профилактики.

Характеристика лекарственной терапии для коррекции угреподобной сыпи, ксероза и зуда

В качестве местного лечения акнеформных высыпаний 1-2 ст. тяжести использовались препараты: крем Розамет (метранидозол) и гель или крем Базирон (бензоилпероксид). При более тяжелых проявлениях местно применялись антибактериальные мази (эритромициновая мазь, Банеоцин, Супероцин и др.), причем в группе пациентов, не получавших профилактического лечения, частота их использования составляла 57,1% и лишь у 11,4% в группе сравнения.

При выраженном зуде, сопровождавшем акнеформную сыпь 2-3 ст. тяжести использовали кортикостероидные мази (Гидрокортизон) и противовоспалительный крем Пимекро-

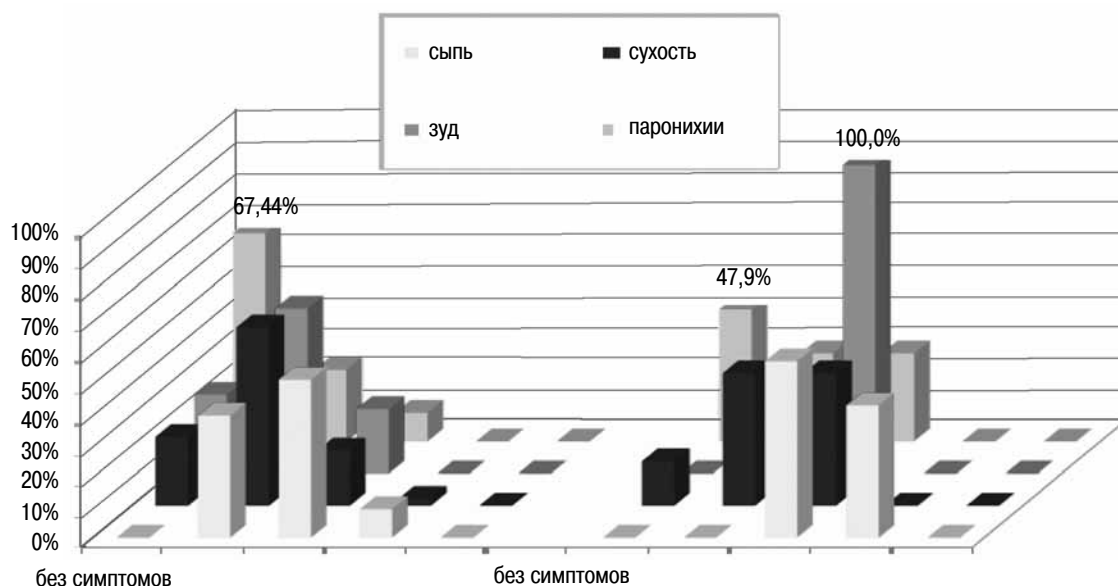


Рис. 3. Распределение симптомов кожной токсичности на фоне проводимой профилактики и без нее $p < 0.001$

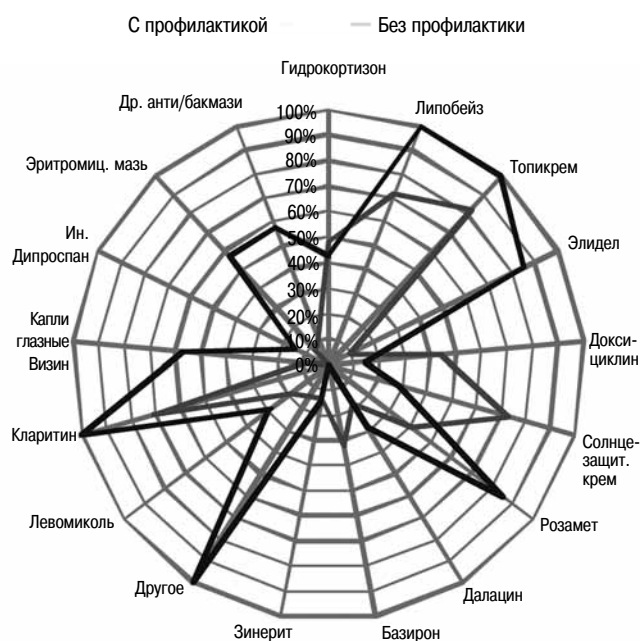


Рис. 4. Количественное распределение лекарственных средств в группах сравнения

лимус (Элидел), производное макролактама аскомицина, селективно ингибирующее продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов из Т-лимфоцитов и тучных клеток. Частота использования Пимекролимуса в группе

без профилактической терапии составляла 85,7%, что было обусловлено более тяжелыми проявлениями кожной токсичности.

У пациентов, не получавших профилактической терапии кожной токсичности, частота использования препаратов для коррекции последующих изменений кожи была выше, что обусловлено более тяжелыми клиническими проявлениями.

Для профилактики и лечения ксероза (сухость кожи) использовались препараты Липобейз и Топикрем, обладающие питательным, увлажняющим и смягчающим действием. Однако в группе пациентов, не получавших профилактической терапии кожной токсичности, использование данных препаратов было более длительным, и частота применения составляла 100%.

Анализ количественных данных использования различных препаратов для профилактики и лечения проявлений кожной токсичности показал, что в группе, получающей профилактическую терапию, дальнейшая коррекция проявлений кожной токсичности требовала использование меньшего количества лекарственных средств, нежели в группе пациентов, не проводивших профилактику (рис.4).



Рис. 5. После 1-ой инъекции Вектибикса



Рис. 6. После 4-ой инъекции Вектибикса
на фоне симптоматического лечения

*Динамика и степень тяжести симптомов
кожной токсичности*

Угреподобная сыпь.

Проявления кожной токсичности в виде угреподобной сыпи наблюдались практически у всех пациентов, получавших Панитумумаб, и развивались в течение первых 2 недель от начала терапии. После прекращения терапии сыпь регрессировала в течение 1-1,5 месяцев.

Клинически угреподобная сыпь характеризовалась образованием фолликулярных папулопустулезных элементов в области себорейных зон на лице (лоб, нос, щеки, подбородок), волосистой части головы, верхней части грудной клетки и спине и сопровождалась кожным зудом разной степени выраженности и болезненностью. У некоторых пациентов акнеформная сыпь распространялась на кожу всего туловища и конечностей. Из-за отсутствия своевременного лечения развивались инфекционные осложнения.

При легкой степени угреподобной сыпи рекомендовались топические антибактериальные средства: розамет крем, далацин гель, базирон гель или зинерит лосьон.

В случае умеренной или тяжелой степени дополнительно внутрь назначался доксициклин, учитывая его противовоспалительный эффект. При возникновении фурункулов и карбункулов проводилось местное лечение мазями с антибиотиками (Супироцин, Супироцин-В, Банеоцин), назначались солевые компрессы для эвакуации гноя.

Интенсивное местное лечение может подсушивать кожу, провоцируя зуд, поэтому пациентам с угреподобной сыпью было рекомендовано нанесение увлажняющих и смягчающих кремов (Липобейз, Топикрем) ежедневно на лицо, руки, ноги, шею, грудь и спину. Опционально при выраженном отеке и зуде кожи лица были рекомендованы крем Элидел 2 раза в день, мазь Протопик (такролимус), антагонист кальциневрина, производное макролактама аскомицина, 2 раза в день, кратковременно назначались местные кортикостероиды (гидрокортизоновая мазь 1%).

Динамика симптомов акнеформной сыпи в процессе лечения имела тенденцию к улучшению (рис. 5 и рис. 6).

Источник: ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ, отделение химиотерапии.

У пациентов, получающих медикаментозную профилактику, выраженность сыпи >2 степени была значительно меньше.

Кожный зуд.

У 75% пациентов, находившихся под наблюдением, развивался кожный зуд разной степени выраженности, в местах расчесов появлялся отек, участки лихенизации, папулезные высыпания.

Для коррекции кожного зуда пациентам назначались: антигистаминные препараты (klaritin, зиртек, фенистил и т.п.), местные кортикостероиды (гидрокортизоновая мазь 1% при 1 степени, фторокорт, синафлан, элоком, локоид — при 2-3 степени) кратковременно, для лечения обострений, противозудного

эффекта. В случае выраженного распространного зуда и отеков в местах высыпаний (3-4 степени), ухудшения общего состояния вплоть до ограничения элементарных навыков самообслуживания вводился однократно Дипроспан 1-2 мл в/м на 2-3 сутки после введения моноклонального антитела.

Ни у кого из пациентов на фоне профилактики кожной токсичности не отмечалось кожного зуда более 2 степени тяжести. При проведении активной терапии отмечалась выраженная положительная динамика кожного процесса.

Ксероз.

Сухость кожи, экзематизация, сопровождающаяся появлением глубоких болезненных трещин, развивались через 2-4 месяца от начала терапии (после 4-8 инъекций Панитумумаба). Чаще всего ксероз возникал на участках кожи, на которых была угреподобная сыпь. Нередко трещины сопровождалась инфекционными осложнениями.

После первого введения Панитумумаба для профилактики ксероза применялись смягчающе, увлажняющие кожу средства: Липобейз при сухости кожи кистей и стоп, Топикрем на кожу туловища. При экзематизации и выраженном зуде — местные кортикостероиды кратковременно, антигистаминные препараты (ТЕЛФАСТ). При инфицировании трещин применялись повязки с левомеколем в качестве местного антисептика и репаранта тканей, 50% пропиленгликоль, 5% салициловая мазь при сухости, сопровождающейся гиперкератозом (чаще в области стоп). Визин (глазные капли) назначался при сухости роговицы.

У пациентов, получающих профилактическое лечение, выраженность ксероза более 2 степени была значительно меньше.

Паронихии.

Клинически паронихиальное воспаление проявлялось эритемой и отеком околоногтевого валика, отслоением кутикулы и образованием трещин. У пациентов, получавших терапию Панитумумабом, паронихии развивались через 1-2 недели после 1-ой инъекции Панитумумаба.

Основную роль в профилактике паронихий, появившихся у 69,5%, играли элементарные методы ухода за кожей рук и ног в повседневной жизни, а также методы самостоятельной обработки кутикулы при первых признаках по-

являющегося воспаления, с которыми пациенты знакомились при первичной консультации дерматолога до начала терапии Панитумумабом.

Лечение паронихий заключалось в раннем назначении местных антисептических растворов (хлоргексидин) или местных кремов с антибиотиками (эритромициновая мазь) для ежедневного использования. При инфекционных осложнениях применялись местные антисептики, такие как: бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, фукоцин. Для более быстрого регресса воспаления назначались пероральные тетрациклины (доксициклин), в качестве симптоматической терапии применялись также нестероидные противовоспалительные препараты.

Ни у кого из пациентов на фоне профилактики кожной токсичности не было паронихий более 2 степени выраженности.

В процессе лечения паронихиального воспаления отмечалась положительная динамика.

Выводы

Профилактика и лечение кожной токсичности на фоне таргетной терапии анти EGFR антителом Панитумумаб эффективны. На фоне профилактики отмечались более легкие проявления КТ, что не требовало отмены основного препарата или снижения дозы. У пациентов, использующих профилактическое лечение, отмечено минимальное снижение качества жизни, не зарегистрировано ни одного отказа от лечения Панитумумабом. У пациентов, получавших медикаментозную профилактику кожной токсичности, использовалось меньшее количество препаратов для коррекции.

Дерматологическая токсичность управляема. Лекарственная симптоматическая терапия кожной токсичности доступна для пациентов. Согласно собственным данным, эффективность использования антибиотиков тетрациклинового ряда в профилактике кожной токсичности является недостаточно выясненной. Назначение доксициклина с профилактической целью должно быть согласовано с ассоциированным дерматологом в индивидуальном порядке после обсуждения с пациентом и информировании его о возможных нежелательных явлениях.

Ссылки

Рекомендации российского профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) по коррекции кожной токсичности на ингибиторах EGFR были изданы в ноябре 2012 на основании обзора международной ли-

тературы и отечественного опыта корректирующей терапии дерматологической токсичности (исследование на 58 пациентах из 10 центров РФ). Рекомендации опубликованы в свободном доступе на сайте RUSSCO и доступны по ссылке: <http://www.rosoncoweб.ru/standarts/suptherapy/>

Литература

1. Elez 2008, Bosch 2008, Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6: 803-812.
2. Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5235-5246.
3. Segaert S & Van Cutsem E. *Ann Oncol* 2005;16:1425-33.
4. Hassel JC. *Onkologie* 2010.
5. Giusti RM et al. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1296-302.
6. Douillard J, Siena S, Tabernero J, et al. Final skin toxicity (ST) and patient reported outcomes (PRO) results from PRIME: a randomized phase 3 study of panitumumab (pmab) + FOLFOX4 (CT) for 1st line metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2012;30 (Suppl 4):531 and poster.
7. Price TJ, Sobrero AF, Wilson G, et al. Randomized, open-label, phase III study of panitumumab with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy by skin toxicity. *J Clin Oncol* 2010;28 (15S): 3529.
8. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25 (13):1658-1664.
9. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*. 2004;22:1201-8. doi: 10.1200/JCO.2004.10.182.
10. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:2040-8. doi: 10.1056/NEJMoa071834.
11. Perez — Soler R. Can rash associated with her1/egfr inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology (Williston Park)* 2003.
12. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor – induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB) *Cancer*. 2008;113:847-53. doi: 10.1002/cncr.23621.
13. N. Mittmann, PhD, S. J. Seung, BSc. Rash rates with egfr inhibitors: meta-analysis, *Curr Oncol*. 2011 April; 18 (2): e54 — e63. PMID: PMC3070712.
14. Segaert S et al. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3:599-606.
15. Perez-Soler R et al. *Oncologist* 2005; 10:345-56.
16. Lynch TJ et al. *Oncologist* 2007; 12:610-21.
17. Melosky B et al. *Oncologist* 2009; 16:16-26.
18. Scope A et al. *J Clin Oncol* 2007; 25:5390-6.
19. Jatoi et al. *Cancer* 2008; 113:847-53.
20. Segaert S, Van Cutsem E. *Ann Oncol* 2005; 16:1425-33.
21. Robert C et al. *Lancet Oncol* 2005; 6:491-500.
22. Guillot B, Bessis D. *Ann Dermatol Venerol* 2006; 133:1017-20.
23. Gutzmer et al. *Hautarzt* 2006; 57:509-13.
24. Панитумумаб в терапии метастатического колоректального рака: данные клинических исследований, проблема кожной токсичности/Е. В. Артамонова // Современная онкология. — 2010. — Т.12, № 3. — С.65-70.
25. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B et al. Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a Phase II, Open-Label, Randomized Trial Evaluating the Impact of a Pre-Emptive Skin Treatment Regimen on Skin Toxicities and Quality of Life in Patients With Metastatic Colorectal Cancer/published online ahead of print at www.jco.org on February 8, 2010.
26. NCI-CTCAE V.4.0. Available at: <http://ctep.cancer.gov>

Эффективность Фирмагона при распространенном раке предстательной железы после прогрессирования на стандартной схеме МАБ (разбор клинического случая)

М. В. КАЗАНЦЕВА, Е. А. СТРЫГИНА

Рак предстательной железы является самой распространенной формой рака у мужчин в странах Запада и в некоторых странах стоит на втором месте в списке ведущих причин смерти от рака у мужчин (3). В Европе ежегодно регистрируются около 300 000 новых случаев рака предстательной железы (3). В мировом масштабе этот показатель достигает 670 000 новых случаев (3). Рак предстательной железы в России занимает 4 место после рака легкого, желудка и немеланомных образований кожи. По величине прироста показателя заболеваемости в России за период 1999—2009 гг. РПЖ занял 1-е место (в 2,8 раз). На долю опухолей предстательной железы приходится 6,9% от всех злокачественных новообразований у мужчин. Смертность от РПЖ составляет 10,4 на 100 тыс. мужского населения.

Ключевые слова: Фирмагон, рак предстательной железы, стандартная схема МАБ

Контактная информация:

М. В. Казанцева, Е. А. Стрыгина — ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» департамента здравоохранения Краснодарского края.

Введение

В Краснодарском крае в настоящее время проживает 5284,5 тыс. человек. Увеличивающийся удельный вес лиц пожилого и старческого возраста, рост средней продолжительности жизни в ближайшее время будут способствовать дальнейшему увеличению онкологической заболеваемости населения (1). В структуре онкологической заболеваемости мужского населения края рак предстательной железы в 2012 году занимает 3 место (11,7%), причем в основном у мужчин 60-74 лет. Смертность от рака предстательной железы в 2012 году составила 15,9%, в структуре онкологической смертности — 3,6% (1).

Наиболее многочисленной является когорта пациентов с раком предстательной железы с умеренным или высоким риском прогрессирования, локализованным либо

местно-распространенным раком предстательной железы (МРРП). Здесь достаточно высокий риск метастазирования и неблагоприятного исхода. Предлагаемые варианты лечения чаще всего зависят от мощности и оснащенности лечебного учреждения, опыта специалистов и не всегда четко регламентированы: от хирургической кастрации до медикаментозной, комбинированной андрогенной блокады, радикальной простатэктомии, дистанционной лучевой или сочетанной лучевой терапии. Целесообразность использования комбинированной андрогенной терапии в качестве 1 линии окончательно не доказана, но отмечают, что эффективность монотерапии антиандрогеном ниже эффективности терапии агонистами или хирургической кастрации. Чаще всего выбор метода лечения дискуссионен, а решение принимается в каждом случае индивидуально.

Ряд клинических исследований показал преимущество сочетания гормонального лечения и дистанционной лучевой терапии по сравнению с только дистанционной лучевой терапией. Продолжаются поиски наиболее приемлемых комбинаций сочетанного применения гормональной и лучевой терапии. При этом главным условием успешности лечения является кастрационный уровень тестостерона и стойкое снижение уровня общего ПСА сыворотки крови (менее 1 нг/мл)

Широкое распространение рака предстательной железы, постоянно увеличивающийся рост онкологической заболеваемости и старение населения в развитых странах способствуют увеличению бремени онкологической патологии и поиску вариантов наиболее эффективного и безопасного лечения РПЖ.

По своим химическим характеристикам и механизму действия Фирмагон отличается от традиционно используемых гормональных препаратов. Препарат быстро снижает уровень тестостерона за счет блокады рецепторов ГнРГ в гипофизе. В результате блокирования рецепторов подавляется высвобождение лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, что, в свою очередь, в течение трех дней ведет к снижению выработки тестостерона в яичках до кастрационного уровня, что и ведет к замедлению роста раковых клеток (4).

В клинических исследованиях Фирмагон снижал выработку тестостерона быстро и на долгий период (5,6,7), обеспечивал долгосрочный контроль ПСА и уменьшал риск его повторного повышения (8). Из побочных эффектов при приеме Фирмагона отмечены приливы, боль и эритема в месте инъекции, увеличение массы тела, иногда назофарингит, усталость и боль в спине (5,9).

Данные, представленные на ежегодной конференции Европейской урологической ассоциации (EAU) в Милане в 2013 г., свидетельствуют о том, что применение антагониста гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) препарата дегареликс (торговое название — Фирмагон) может сопровождаться более низким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) или смерти, чем использование агонистов ГнРГ. Такой вывод был сделан на основании анализа совокупных данных 2328

мужчин с раком предстательной железы, принимавших участие в шести проспективных рандомизированных исследованиях. Кроме того, анализ показал, что в группе мужчин, которых лечили препаратом Фирмагон, были выше показатели общей выживаемости и уровень контроля заболевания, на что указывали более низкие показатели частоты переломов и неблагоприятных явлений со стороны почек или мочевых путей по сравнению с группой агонистов ГнРГ (4,9).

Цель работы

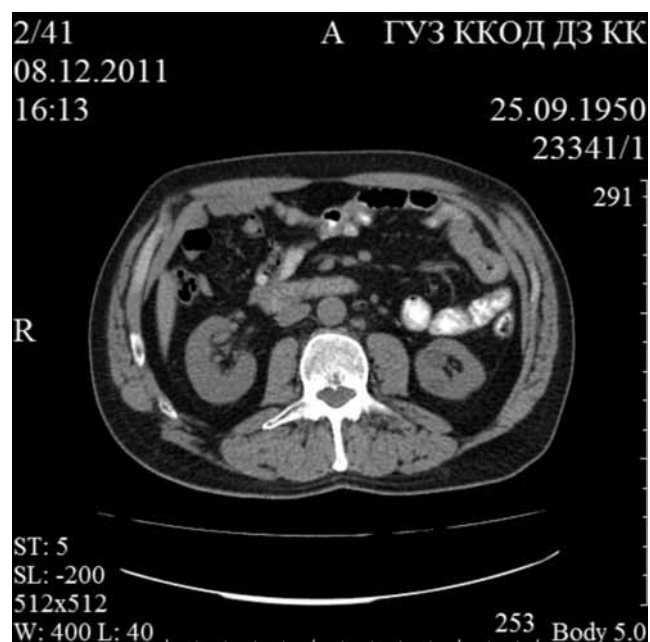
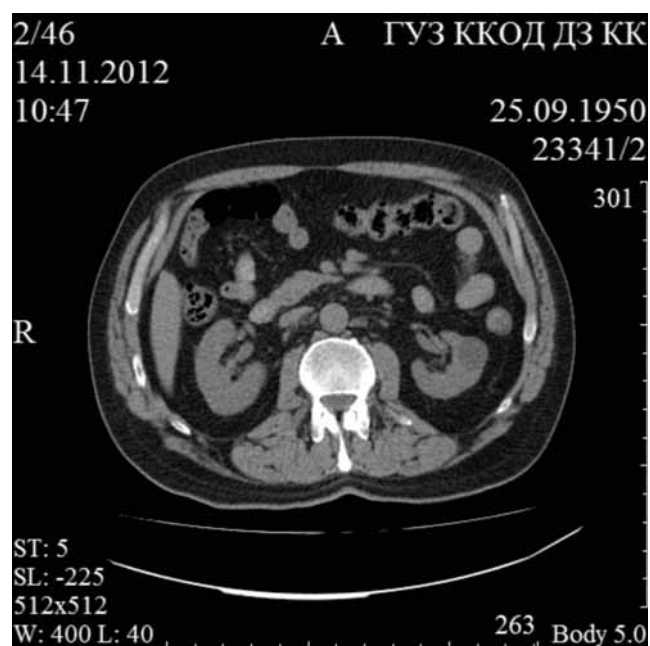
На основании собственного опыта лечения пациента с распространенным раком предстательной железы проанализировать эффективность применения монорежима Фирмагона при прогрессировании болезни на стандартной схеме МАБ.

Материалы и методы

Клинический случай. Пациент Ф.Х. 62 л., наблюдается в КОД с ноября 2011 г., когда впервые обратился с жалобами на частое мочеиспускание, в основном ночью, с резями, ослабление эрекции. Свободный ПСА в ноябре 2011 года составил — 3,473 нг/мл, общий — 33,791 нг/мл. Уровень тестостерона не определялся.

Цитологическое исследование в ноябре 2011 года выявило умеренно дифференцированную аденокарциному. В ноябре 2011 года для постановки гистологического диагноза выполнена биопсия предстательной железы, в результате чего была выявлена аденокарцинома с суммой баллов по Глиссону 9 (5+4). Остеосцинтиграфия, выполненная в ноябре 2011 года, не выявила костных метастазов.

По данным компьютерной томографии (КТ) в декабре 2011 года была выявлена патология предстательной железы (рис.1, рис.2). Удалось верифицировать левостороннюю наружную подвздошную и забрюшинную лимфаденопатию, слева от аорты ниже почечных сосудов разрозненные лимфоузлы 1,1 см, в области левых наружных подвздошных сосудов лимфоузел 1,8 см.

Рис 1., рис 2. **Выявленная патология предстательной железы по данным КТ**Рис 3., рис 4. **Положительная динамика опухолевого процесса**

С декабря 2011 года в течение 1 года пациент получает лечение по схеме МАБ (бусерелин-депо 3,75 мг 1 раз в 28 дней, бикалутамид 50 мг внутрь ежедневно). По данным КТ регистрировалось уменьшение размеров предста-

тельной железы и стабилизация забрюшинных лимфоузлов.

По данным КТ в ноябре 2012 года отмечалась положительная динамика опухолевого процесса (рис.3, рис.4) — сокращение в раз-

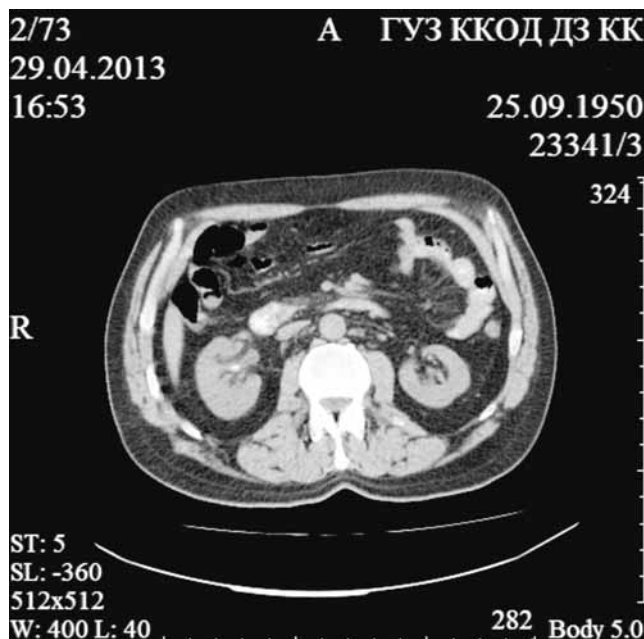


Рис 5. Стабилизация остаточной забрюшинной парааортальной лимфаденопатии

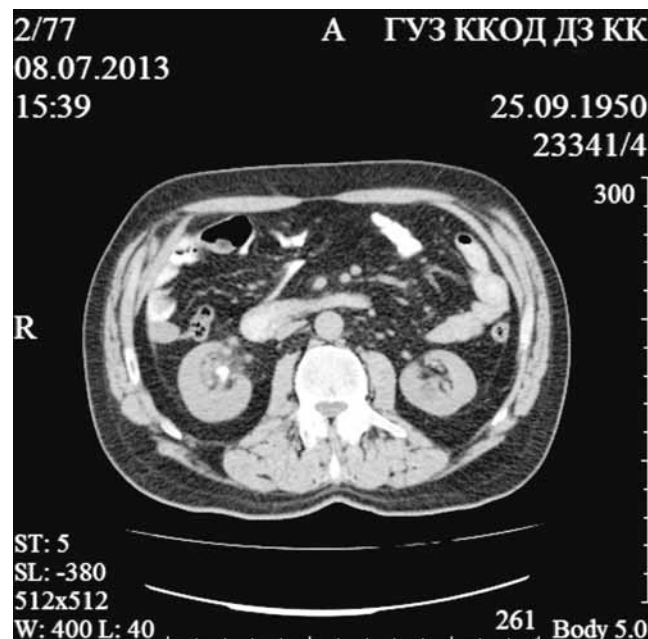


Рис 6. Отсутствие признаков абдоминальной и тазовой лимфаденопатии

мерах предстательной железы, стабилизация размеров лимфатического узла слева от аорты.

При определении ПСА в январе 2013 года выявлено прогрессирование опухолевого процесса, что подтверждалось значимым повышением его уровня до 9,27 нг/мл. При этом по данным КТ отсутствовали признаки клинического прогрессирования болезни. Учитывая данную клиническую ситуацию, в январе 2013 года было принято решение о назначении Фирмагона.

Пациенту применена стандартная схема введения фирмагона: 240 мг однократно, затем 1 раз каждые 28 дней по 80 мг.

При повторном определении ПСА в апреле 2013 года имелось уменьшение его уровня до 0,293 нг/мл.

Результаты КТ в апреле 2013 года (рис.5) свидетельствовали о наличии структурных изменений предстательной железы, стабилизации остаточной забрюшинной парааортальной лимфаденопатии.

Данные биохимического обследования, выполненного в июне 2013 года, свидетельствовали об уменьшении уровня ПСА до 0,544 нг/мл.

КТ исследование в августе 2013 года (рис.5) идентифицировало структурные из-

менения предстательной железы. Признаков абдоминальной и тазовой лимфаденопатии не выявлено. Ранее определявшийся лимфоузел не визуализировался.

На основании данных инструментального и лабораторного обследования предстательной железы был поставлен диагноз: гормонозависимый рак предстательной железы, T3N1M0, состояние после МАБ. Биохимический прогресс на фоне клинической стабилизации по данным КТ. Гормонотерапия Фирмагоном с 30.01.13 г., полная резорбция забрюшинной парааортальной лимфаденопатии, 2 кл. гр.

Результаты и обсуждение

Пациенту проводится гормональная терапия Фирмагоном в монорежиме после прогрессирования на стандартной схеме МАБ. Через 6 месяцев от начала применения Фирмагона, по данным КТ, выявлена полная регрессия метастатических очагов в забрюшинных лимфоузлах.

Известно, что при распространенном опухолевом процессе с вовлечением забрюшинных лимфатических узлов в целом эффективность лечения низкая, ответ на гормональную терапию незначителен за весь период лечения

до появления первых признаков прогрессирования болезни.

Данный клинический случай продемонстрировал высокую клиническую эффективность Фирмагона при его назначении после развития прогрессирования рака простаты на фоне назначения гормональных препаратов по схеме МАБ. Важно отметить высокую переносимость лечения Фирмагоном при сохранении оптимального уровня качества жизни пациентов, что подтверждалось улучшением суммы баллов оценочной шкалы ОКС ECOG.

Назначение Фирмагона после прогрессирования на фоне применения схемы МАБ позволило выявить ряд преимуществ клинического использования Фирмагона.

Медиана выживаемости пациента в настоящее время составляет 19 месяцев (из них 7 месяцев с момента первого введения Фирмагона при его применении после прогрессирования на стандартной схеме МАБ).

Применение Фирмагона при прогрессировании на стандартной схеме МАБ обусловило

наличие не только контроля над опухолевым процессом, но и его полную регрессию в течение 7 месяцев. Наряду с этим имелась резорбция метастатических очагов в забрюшинных лимфатических узлах.

За время назначения препарата Фирмагон токсических эффектов, нежелательных явлений не отмечено.

Выводы:

Паллиативная гормонотерапия распространенного рака предстательной железы Фирмагоном после прогрессирования болезни на фоне применения режима МАБ является эффективным методом гормональной депривации распространенной стадии опухоли простаты.

Применение фирмагона приводит к достоверному увеличению выживаемости без прогрессирования заболевания, длительному контролю опухолевого процесса.

Литература

1. Казанцева М. В., Тесленко Л. Г., Цокур И. В., Бондарева И. С. Распространённость злокачественных новообразований в Краснодарском крае (2006—2010 годы). Краснодар, 2011, стр. 151.
2. ФГБУ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздравсоцразвития РФ (Москва). Павлов А. Ю., Гафанов Р. А., Фастовец С. В., Герасимов А. А., Исаев Т. К. Опыт применения Фирмагона в комбинации с сочетанной лучевой терапией у больных раком предстательной железы.
3. Tombal B. et al. Lower risk of cardiovascular (CV) events and death in men receiving ADT by gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist, degarelix, compared with luteinising hormone-releasing (LHRH) agonists. EAU 2013, Poster #677.
4. Miller K. et al. Lower risk of cardiovascular (CV) events and death in men receiving ADT by gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist, degarelix, compared with luteinising hormone-releasing (LHRH) agonists. EAU 2013, Poster #678.
5. Klotz L et al. BJU Int 2008; 102:1531-1538.
6. Firmagon (degarelix). Summary of product characteristics. July 2012.
7. Tombal B et al. Eur Urol 2010; 57:836-42.
8. Crawford ED et al. J Urol 2011;186 (3):889-897.
9. Van Poppel H et al. Abstract (23.) Euro Urol Suppl 2007;6 (2):28.

Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Русскоязычное издание журнала

The Journal
MALIGNANT TUMOURS

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

Журнал «Злокачественные опухоли», является официальным печатным органом Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (РФ) и заинтересован в предоставлении наиболее современной научной информации членам Общества и всем специалистам, работающим в области лечения злокачественных опухолей. Редакция ведет работу по включению журнала в список изданий, одобренных ВАК, и в список цитирования Medline.

Типы статей: оригинальная статья (эпидемиологические, фундаментальные и клинические исследования), обзор литературы (лекция), клинический случай.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Плата с авторов, в том числе аспирантов, за публикацию рукописей в журнале «Злокачественные опухоли» не взимается.

Рукопись должна быть представлена в соответствии с принятыми в журнале требованиями. Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Правила представления рукописей к публикации размещены на сайте журнала.

Научные статьи для публикации в журнале «Злокачественные опухоли», оформленные надлежащим образом, следует направлять в адрес редакции:

На русском языке — по электронному адресу: zhukov.nikolay@russco.org

На английском языке — по электронному адресу: editorial@malignanttumors.org