

РМЖ и, по рекомендациям 2009 г., показана при любом присутствии ЭР в опухоли [4]. Еще одним важнейшим свершением последних лет можно считать тот факт, что ИА бросили настоящий вызов считавшемуся ранее «золотым стандартом» 5-летнему приему тамоксифена для женщин в постменопаузе. В результате ряда широкоаспектных клинических испытаний ИА доказали свое неоспоримое преимущество у пациенток этой группы, и в настоящее время большинство членов «Панели экспертов» конференции в Сен-Галлене считают, что данные препараты должны быть неотъемлемой частью стандартной эндокринной терапии постменопаузальных женщин с рецептор-положительным РМЖ. Одним из ИА является экземестан (Аромазин) – необратимый стероидный ингибитор ароматазы, который обладает доказанной высокой эффективностью, подтвержденным благоприятным профилем токсичности и может широко использоваться в адъювантной терапии гормонозависимого РМЖ у постменопаузальных пациенток.

Литература

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Нургазиев К.Ш. Обоснование стандартов лечения рака молочной железы. М., 2007; с. 202–3.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; V365: 1687–717.
3. EBCTCG New advances in the treatment of breast cancer. San Antonio, 2007.
4. Goldbirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319–29.
5. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 684–90.
6. Zilembo N, Bajetta E, Martinetti A et al. Markers of bone turnover in metastatic breast cancer (MBC) patients having progressed on tamoxifen: short term effect of further treatment with either exemestane (EXE) or megestrol acetate (MA). *Eur J Cancer* 2001; 37(Suppl. 6): S193.
7. Gossa PE, Qiu S, Josseb RG et al. The steroidal aromatase inhibitor exemestane prevents bone loss in ovariectomized rats. *Bone* 2004; 34(3): 384–92.
8. Lobrichs C, Paridaens R, Dirix L et al. No adverse impact on serum lipids of the irreversible aromatase inactivator AromasinR (Exemestane [E]) in 1st line treatment of metastatic breast cancer (MBC): companion study to a European Organization for the Research and Treatment of Cancer (Breast Group) Trial with Pharmacias' Upjohn. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20 (43a): Abstr. 167.
9. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. *The Exemestane Study Group. J Clin Oncol* 2000; 18: 1399–411.
10. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26 (30): 4883–90.
11. Coombes RS, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen therapy after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559–70.
12. Coombes RS, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081–92.
13. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE et al. Disease related outcome with long term follow-up: an updated analysis of the Intergroup Exemestane Study (IES). *Cancer Res* 2009; 69 (Suppl.): 487s, abstr. 12.
14. Mamounas E, Jeong J-H, Wickerham L et al. Benefit from exemestane (EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen (TAM): intent-to-treat analysis of NSABP B-33. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl. 1): S22 (Abstr 49).
15. Saphner T, Torney DC, Grayet R. Annual bazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2738–46.
16. Ellis MJ, Coop A, Singh B et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: Evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808–16.
17. Dowsett M, Allred C, Knox J et al. Relationship Between Quantitative Estrogen and Progesterone Receptor Expression and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) Status With Recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial. *J Clin Oncol* 2008; 26 (7): 1059–65.
18. Goldbirsch A, Wood WS, Gelber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–44.
19. Van de Velde C, Seynaeve C, Hasenburg A et al. Results of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *EJC* 2009; 7, 3 (Suppl.): p 1, abstr. 2BA.
20. Jones SE, Seynaeve C, Hasenburg A et al. Results of the first analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *SABS* 2008.
21. Geisler J, Haynes B, Anker G et al. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in randomized, cross-over study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 751–7.
22. Geisler J, King N B, Anker G et al. In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2089–93.

Тарцева (эрлотиниб) в терапии распространенной аденокарциномы легкого при наличии мутации рецептора эпидермального фактора роста

С.В.Орлов, И.В.Двораковская, И.В.Мосин, Л.В.Степняк, А.А.Горохов, О.Н.Мартыненко, А.Н.Полторацкий
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) остается ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний. Ежегодно в мире заболевает более 1 млн человек и погибает около 880 тыс. Прогноз при распространенной стадии заболевания за последние 20 лет радикально не изменился: выживаемость в течение 1 года составляет 33–39%, в течение 2 лет – 10–11% [1].

В связи с тем, что стандартная химиотерапия оказывает умеренное влияние на увеличение продолжительности жизни при распространенном НМКРЛ, надежды на улучшение результатов связаны в первую очередь с молекулярно-направленной (таргетной) терапией, важнейшей мишенью которой является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Одним из наиболее эффективных ингибиторов тирозинкиназы EGFR в настоящее время является Тарцева (эрлотиниб). Тарцева – препарат молекулярно нацеленного

действия, высокоспецифично блокирующий тирозинкиназу рецептора EGFR, играющего важную роль в развитии опухоли, ее росте, ангиогенезе и метастазировании. Механизм действия Тарцевы коренным образом отличается от такового химиотерапевтических средств, которые нарушают деление не только опухолевых, но и других нормальных клеток организма, вызывая такие тяжелые побочные эффекты, как анемия, нейтропения, выраженная слабость и др. Тарцева доказала эффективность на широкой популяции больных распространенным НМКРЛ (независимо от пола, расы, гистологического типа опухоли) в ходе двух крупномасштабных исследований III и IV фазы (BR.21 и TRUST) с вовлечением более 7700 больных. В ходе этих исследований показано значительное увеличение основных показателей эффективности с высокой степенью статистической значимости при применении эрлотиниба у больных НМКРЛ [2–4].

Рис. 1. Больная Г., 74 года: компьютерная томография грудной клетки до начала лечения.

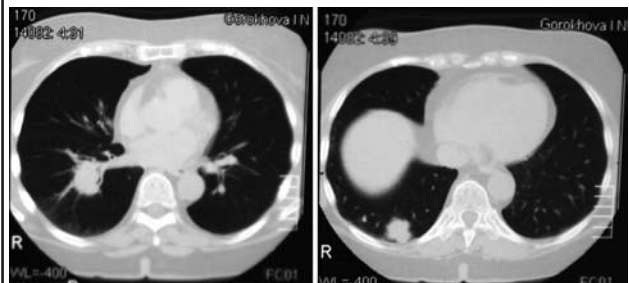


Рис. 2. Больная Г., 74 года: компьютерная томография грудной клетки через 10 мес.

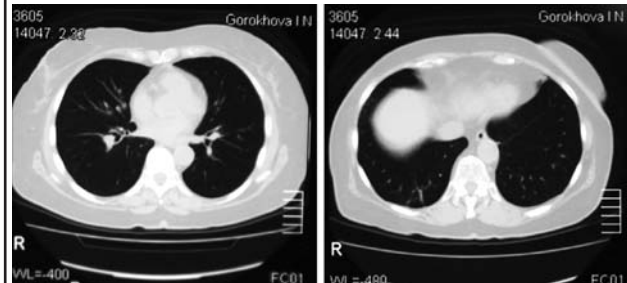


Рис. 3. Умеренно дифференцированная аденокарцинома легкого. Окрашивание гематоксилином и эозином (×120).

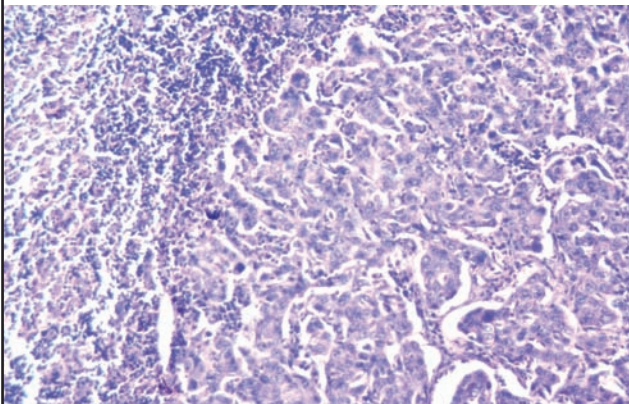


Рис. 4. Узел в S10 без элементов опухоли, представленный соединительной тканью с большим количеством сосудов. Окрашивание гематоксилином и эозином (×140).

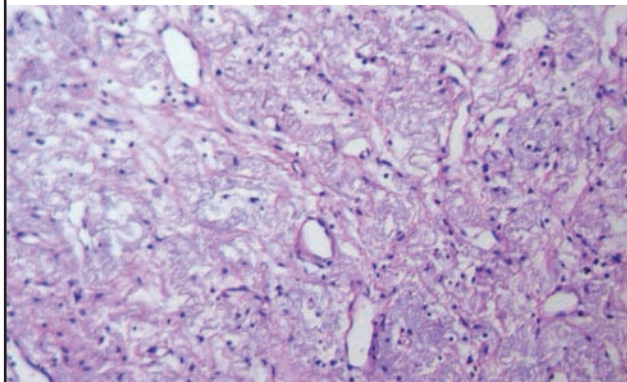


Рис. 5. Склерозированные деформированные сосуды с утолщенными стенками. Окрашивание гематоксилином и эозином (×180).

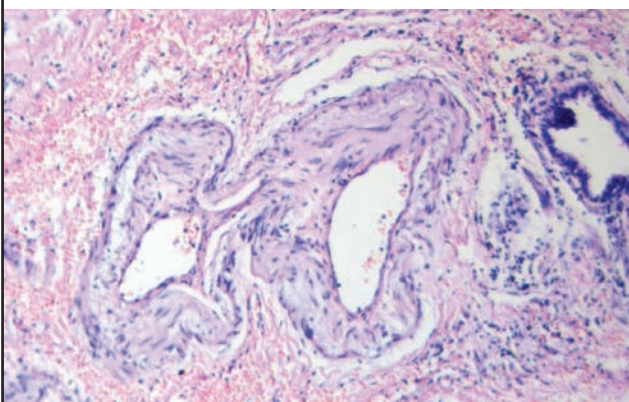
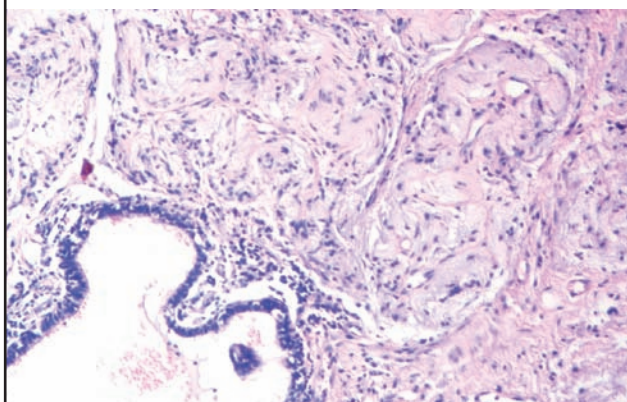


Рис. 6. Рассеянные очаги погибших клеток, замещенные соединительной тканью с миксоматозом. Окрашивание гематоксилином и эозином (×120).



Внедрение Тарцевы в практику предоставило эффективный и хорошо переносимый вариант лечения второй линии НМКРЛ, а также возможность проведения первой линии лечения у пожилых пациентов с сопутствующей патологией, не подходящих или отказывающихся от химиотерапии [5].

Несмотря на то, что гиперэкспрессия EGFR выявляется у подавляющего большинства больных НМКРЛ, и клинический эффект, и улучшение выживаемости при терапии Тарцевой наблюдались во всех группах больных, независимо от гистологического варианта опухоли, значительная регрессия опухоли отмечена только у 9–12% общей популяции больных НМКРЛ. Анализ клинических исследований показал, что объективный ответ на лечение Тарцевой наиболее часто встречался при аденокарциноме у женщин, пациентов азиатской расы, некурящих [2]. При молекулярно-генетическом исследовании образцов опухоли этих больных выявлена корреляция между чувствительностью к Тарцеве и наличием активирующей мутации гена EGFR. Обнаружение мутаций гена EGFR у некурящих лиц было самым значительным открытием, сделанным в последние годы в патогенезе НМКРЛ.

Тарцева продемонстрировала эффективность у больных распространенным НМКРЛ с наличием мутаций EGFR

в исследовании Испанской Группы по Изучению Рака Легкого. В это исследование с апреля 2005 по ноябрь 2008 г. было включено 2105 больных, мутации EGFR были выявлены у 350 больных (16,6%), 217 больных получили терапию Тарцевой в виде 1, 2 и 3 линии терапии. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 14 мес, медиана общей выживаемости – 27 мес [7].

В клинике Института пульмонологии СПбГМУ с 2006 г. все больные НМКРЛ направляются на исследование мутационного статуса EGFR. Проведение анализа выполняется в лаборатории молекулярной онкологии НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова (зав. лаб. – проф. Е.Н.Имянитов). Исследование выполняется по методике, разработанной в лаборатории, основанной на выделении ДНК из срезов парафиновых блоков с помощью депарафинизации и лизиса тканной протеиназой. В течение последних 4 лет обследованы 195 больных, выявлены мутации в 19 и 21-м экзоне гена EGFR у 37 больных, что составило 19% от всех обследованных с неплоскоклеточным НМКРЛ. Подавляющее большинство составили женщины – 35 из 37 больных. Курение в анамнезе было у 13 больных (у 11 женщин и 2 мужчин).

Тарцеву использовали в качестве второй и третьей линии терапии у 61 больного НМКРЛ (28 больных с мутацией и 33

больных без мутации гена EGFR). При наличии мутации гена EGFR отмечен выраженный клинический эффект: объективный ответ (полная и частичная регрессия) – в 75% случаев, стабилизация – у 25% больных. Эффективность лечения характеризует следующий клинический пример.

Клинический пример

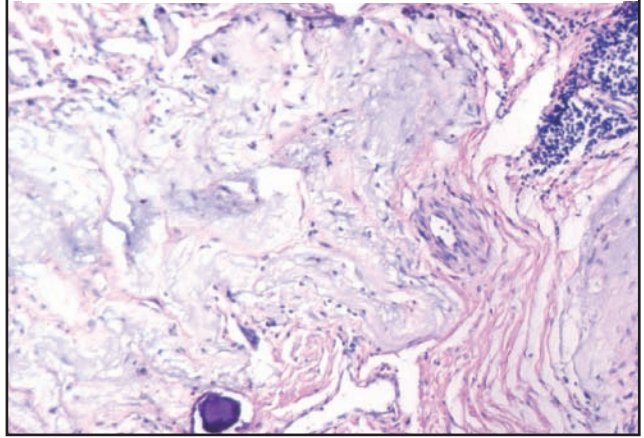
Больная Г., 74 года, ECOG статус 2, не курит. Первые клинические симптомы опухоли легкого появились в мае 2008 г. – нарастающий сухой кашель, слабость. В ноябре в связи с указанными жалобами выполнена рентгенография грудной клетки и ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости. При УЗИ выявлено образование в воротах печени, изменения на рентгенограммах не были расценены как онкопатология. Больная была направлена для дальнейшего обследования в хирургическое отделение СПбГМУ, где был установлен диагноз: аденокарцинома нижней доли правого легкого с метастазами в лимфатические узлы ворот печени и средостения, внутриворотным метастазом: T4N2M1, IV стадия (рис. 1). С января по май 2009 г. больная получила 6 курсов паллиативной химиотерапии по схеме: Гемзар (2250 мг в 1-й и 8-й дни) цисплатин (153 мг в 1-й день). Отмечен частичный регресс заболевания в виде уменьшения размеров очагов в легких и воротах печени на 35%.

Первичное патоморфологическое исследование: при микроскопическом исследовании биопсии бронха выявляется умереннодифференцированная аденокарцинома на фоне хронического бронхита с многояркой гиперплазией эпителия (рис. 3). При молекулярно-генетическом исследовании опухоли обнаружена мутация в 19 экзоне гена EGFR (EGFRex19del). Поэтому с июня 2009 г. больная начала получать Тарцеву в дозе 150 мг/сут. Через 4 мес отмечен полный регресс опухоли (рис. 2). В связи возможным резидуальным опухолевым процессом 19 ноября 2009 г. выполнена операция – резекция нижней доли правого легкого с региональной лимфодиссекцией. Послеоперационный период протекал без осложнений, прием Тарцевы был возобновлен на 5-е сутки.

Послеоперационное патоморфологическое исследование. Макроскопически: размер нижней доли правого легкого 11×10×6 см. В толще S10 участок плотной ткани звездчатой формы серо-белого цвета в виде узла размером 3,5×3,0×3,2 см, располагающийся субплеврально. Окружающая легочная ткань уплотнена с белесоватыми прослойками, бронхи умеренно расширены, в просветах слизь. Отдельно прислынные бронхопульмональные, бифуркационные, параэзофагальные и паратрахеальные лимфатические узлы.

Микроскопическое исследование: узел S10 без элементов опухоли, представлен соединительной тканью, замещающей легочную ткань с сохранением большого числа мелких бронхов и сосудов (рис. 4). Процесс склероза имеет разную архитектуру и качественную характеристику. Обширные преобладающие участки представлены резко склерозированными деформированными сосудами с толстыми стенками, образующими переплетающиеся структуры с выраженным периваскулярным склерозом (рис. 5). Эндотелий атрофичен. Кроме того, имеются склерозированные участки, четко очерченные, разной величины, сливающиеся в бесклеточные поля по форме и топографии, соответствующие характеру роста предшествующей опухоли. Рассеянные очаги, «гнезда» погибших клеток, заместились соединительной тканью (рис. 6). Соединительная ткань, как в сосудах, так и в описанных очагах, с резко выраженной дезорганизацией, мукоидным отеком, очагами петрификации и группами гигантских многоядерных клеток рассасывания инородных тел (рис. 7). При окрашивании альциановым синим хорошо выявляется мукоидный отек. В окружающей легочной ткани типового строения имеются аналогичные, но менее выраженные изменения сосудов – утолщение и фиброз стенок, опухолевых элементов не выявлено. В бронхопульмональных

Рис. 7. Соединительная ткань с мукоидным отеком, очагами петрификации и гигантскими клетками рассасывания инородных тел. Окрашивание гематоксилином и эозином (×120).



лимфатических узлах и лимфоузлах средостения (бифуркационные, параэзофагальные и паратрахеальные) опухолевых клеток не обнаружено. При исследовании фона легочной ткани вне опухолевого узла в 1 внутриворотном узле из 8 имеется очаг солидного рака со слизистым образованием, в остальных – резко выраженный антракоз и кониофаги. Край резекции без опухолевого роста.

Клинический пример демонстрирует выраженный опухолевый патоморфоз, достигнутый в первую очередь за счет применения ингибитора тирозинкиназы. Показанием к назначению Тарцевы послужило выявление в процессе проведения стандартной первой линии терапии наличия мутации гена EGFR в опухолевом образце ткани. В результате был достигнут полный регресс опухоли и созданы условия для выполнения паллиативной резекции легкого у больной с исходно неоперабельным распространенным НМКРЛ. Проведение хирургического этапа лечения у таких больных не является в настоящее время стандартом. Смогут ли выполнение подобных «адьювантных» оперативных вмешательств повлиять на выживаемость больных покажут дальнейшие клинические исследования. Немногочисленные аналогичные попытки улучшить результаты таргетной терапии с помощью хирургии пока не увенчались успехом, что не умаляет их значимости для дальнейшей разработки проблемы. Несомненно, необходимо тщательно подходить к селекции таких пациентов с обязательным комплексным обследованием (включая позитронно-эмиссионную томографию), направленным на поиск минимальных резидуальных проявлений заболевания. Терапия ингибиторами тирозинкиназы должна продолжаться до прогрессии заболевания.

Таким образом, Тарцева показала высокую эффективность в качестве компонента терапии НМКРЛ. Высокая частота объективного ответа (более 70%) могла быть достигнута при отборе пациентов с применением молекулярного анализа мутации EGFR, для которого необходимо наличие опухолевой ткани, взятой до лечения. Если выполнить биопсию затруднительно (только цитологическая верификация диагноза) или определение мутации EGFR невозможно, отбор пациентов для проведения терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR может быть основан на клинических факторах, таких как женский пол, отсутствие привычки курить, азиатское происхождение и гистологии неплоскоклеточного рака.

Litература

1. IARC. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.
 2. Shepherd F et al. N Engl J Med 2005; 353: 123–32.
 3. Reck M et al. Ann Oncol 2008; 19 (Suppl. 2): viii 100 (abst. 262P).
 4. Tarceva Summary of Product Characteristics.
 5. Reck M Onkologie 2007; 30: 515–8.
 6. Lilienbaum R et al. J Clin Oncol 2008; 26 (6): 863–9.
 7. Rosell R et al. N Engl J Med 2009; 361: 958–67.

Уважаемые читатели!

В журнале «Современная онкология» №1 2009 г. был опубликован расширенный реферат под ред. И.В.Поддубной «Терапия gefitinibом в сравнении с docetaxелом у пациентов с НМКРЛ, ранее получавших терапию: рандомизированное исследование III фазы (INTEREST). Новые данные о лечении немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ)». По технической ошибке не был указан источник информации.

Уточняем, что реферат был сделан по статье, опубликованной в журнале Lancet 2008; 372: 1809–18 «Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial» E.S.Kim, T.Mok, M.A.Socinsky et al.

Редакция журнала «Современная онкология»