

Диагноз при выписке: рак желудка с метастазами в брюшину и асцитом T4NxM1, состояние после диагностической лапаротомии и III линий полихимиотерапии (17 курсов). Частичная регрессия опухоли. Чрезбрюшная гастрэктомия.

Приведенное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует современные возможности химиотерапевтического лечения запущенного

рака желудка с использованием персонифицированного подхода к каждому больному, подразумевающего учет степени распространенности опухоли, ее биологических свойств и особенностей пациента, а также умелое рациональное использование мультидисциплинарного подхода к этой тяжелой в тактическом плане категории больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Завалишин Л. Э., Рязанцев А. А., Андреева Ю. Ю. и др. // Современная онкология. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 27–31.
2. Луд А. Н., Вабахова Ю. В., Семенов Н. Н. и др. // Современная онкология. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 54–56.
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 235 с.
4. Ajani J. A., Lee F. C., Singh D. A. // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – № 24. – P. 663–667.
5. Ajani J. A., Rodriguez G., Bodoky G., et al. // Gastrointestinal Cancer Research. – 2009. – № 6. – P. 239–244.
6. Al-Batran S-E., Hartmann J. T., Probst S., et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2008. – № 26. – P. 1435–1442.
7. Bang Y-J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al. // Lancet. – 2010. – Vol. 376 (9742). – P. 687–97.
8. Boku N., Yamamoto S., Shirao K., et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2007. – № 18. – Abstr. LBA4513.
9. Crew K. D., Neugut A. I. // World Journal of Gastroenterology. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 354–362.
10. Enzinger P., Burtness B., Hollis D., et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, №15s. – P. Abstract 4006.
11. Isozaki H., Okajima K., Kawashima Y., et al. // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 1993. – Vol. 39. – P. 657–662.
12. Moehler M., Mueller A., Hartmann J. T., et al. // European Journal of Cancer. – 2011. – Vol. 47, № 10. – P. 1511–1520.
13. Ohtsu A., Shah M. A., Van Cutsem E., et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29, № 30. – P. 3968–3976.
14. Shah M. A., Hawer M., Ilson D. H., et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29, № 7. – P. 868–874.

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Г. Чухнин, Р. А. Хвастунов, Т. Ф. Девятченко, Д. Л. Сперанский

Кафедра онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ ВолгГМУ

По данным многочисленных исследований, среди всех гормонально зависимых опухолей рак предстательной железы (РПЖ) наиболее чувствителен к гормональной терапии. Это основной и наиболее эффективный метод лечения генерализованного РПЖ, который позволяет добиться стабилизации и ремиссии заболевания у большинства больных.

В структуре онкологической заболеваемости в России РПЖ находится на 2-м месте после рака легкого и 4-м месте – в структуре смертности. У лиц моложе 40 лет РПЖ отмечается крайне редко; наибольшее число заболевших имеют возраст 50–70 лет. В 80 лет и старше при морфологическом исследовании ткани предстательной железы у большинства мужчин могут быть выявлены элементы аденокарциномы, однако часто такие находки носят характер «латентного рака» и не имеют клинического значения.

Факторами, способствующими развитию заболевания, принято считать анамнестические

указания на РПЖ у кровных родственников, а также употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения. В ранних стадиях болезнь не имеет клинических симптомов, что определяет целесообразность проведения мероприятий первичной и вторичной профилактики, направленных на раннее выявление РПЖ. Одним из компонентов первичной профилактики является потребление **флаваноидов**, содержащихся в большом количестве в томатах и продуктах их переработки (кетчуп, паста, сок).

Метастазирует РПЖ лимфогенно (регионарными являются лимфоузлы таза дистальнее бифуркации общих подвздошных артерий) и гематогенно в кости и внутренние органы. Чаще всего метастатические очаги выявляются в костях таза, позвоночнике и ребрах, причем рентгенологически обычно определяется выраженный остеобластический (остеосклеротический) компонент. Среди методов гормонотерапии РПЖ выделяют хирургическую кастрацию (двусторонняя орхидэктомия),

медикаментозную кастрацию (агонисты ЛГРГ), монотерапию антиандрогенами, максимальную (комбинированную) андрогенную блокаду.

#### Локализованные формы (T1-2N0M0)

По принятым стандартам данные формы РПЖ не требуют назначения фармакотерапии (специфического противоопухолевого лечения), т. к. стойкое излечение подразумевает выполнение радикальной простатэктомии (РПЭ) или проведения лучевой терапии (ЛТ) по радикальным программам.

Исключением для назначения лекарственной терапии служат кандидаты на РПЭ с высоким риском прогрессирования, которым проводится предоперационная гормонотерапия (ГТ), а также пациенты, отказавшиеся от операции или облучения и пациенты старческого возраста, у которых диагностирован локализованный рак с низким риском прогрессирования [стадия T1-T2a, уровень сывороточного содержания простат-специфического антигена (ПСА)  $\leq 10$  нг/мл (средняя норма до 4 нг/мл), степень дифференцировки опухоли не превышает 6 баллов по шкале Глисона], протекающий бессимптомно в сочетании с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, наличие которой увеличивает вероятность осложнений операции или лучевой терапии. Таким пациентам вообще допустимо применение выжидательной тактики. Специфическое противоопухолевое лечение в этих случаях начинают только при появлении клинической симптоматики.

#### Местно-распространенные и метастатические формы (T3-4N0/1M0/M1)

При стадии T3-4N0/1M0 рекомендуется проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в комбинации с андрогенной депривацией (АД).

АД в монорежиме без ДЛТ оправдана лишь в тех случаях, когда выполнение РПЭ или проведение ДЛТ невозможно по причине ослабленного состояния пациента. Больным метастатическим раком предстательной железы в качестве первой линии терапии показано проведение АД методом кастрации (хирургической либо медикаментозной) с применением или без антиандрогенных препаратов, нарушающих взаимодействие дигидротестостерона с рецепторами андрогенов в ядрах опухолевых клеток.

Предложение ингибировать фертильность антагонистами релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (ЛГРГ) появилось еще в 1971 г. Реализовать же идею в отношении пациентов с распространенным и метастатическим раком предстательной железы получилось только через 4 десятилетия. В общей сложности было синтезировано более 3 тыс. похожих молекул, самыми значимыми из которых стали соединения в 50–100 раз «сильнее» ЛГРГ, такие как **трипторелин, лейпрорелин, бусерелин и гозерелин** (рис. 1).

Гипоталамический ЛГРГ выделяется гипоталамусом и стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в передней доле гипофиза. Последние активируют продукцию тестостерона яичками. В клетках предстательной железы тестостерон под действием 5-альфа-редуктазы превращается в дигидротестостерон (ДГТ), который связывается с ядерными андрогенными рецепторами и стимулирует рост опухолевых клеток. Уровень циркулирующего тестостерона регулируется по механизму отрицательной обратной связи, хроническое увеличение которого снижает уровень тестостерона.

**Агонисты релизинг- факторов** (лютеинизирующий гонадотропин- рилизинг гормон (ЛГРГ))

- *Диэтилсильбэстрол*
- *Гозерелина ацетат (золадекс)*
- *Лейпролин (элигард)*
- *Трипторелин (диферелин)*
- *Бусерелин*

**Антагонисты релизинг-факторов**

- *Фирмагон (дегареликс)*

**Прямые(нестероидные) антиандрогены**

- *Касодекс (бикалутамид)*
- *Флутамид (флутакан, флуцином, фругил) (эулексин)*
- *Нилутамид (анандрон)*

**Непрямые (стероидные) антиандрогены**

- *Ципротерона ацетат (андрокур)*

Рис. 1. Классификация препаратов, применяемых в гормонотерапии РПЖ

**Агонисты** (аналоги) ЛГРГ кратковременно увеличивают секрецию гонадотропных гормонов, что приводит к «синдрому вспышки» – временному и значительному повышению уровня тестостерона. Затем рецепторы ЛГРГ в гипофизе становятся нечувствительными, в результате чего угнетается сначала синтез ЛГ и ФСГ, а потом и тестостерона. Через 5 недель после введения агонистов ЛГРГ уровень тестостерона снижается до значения кастрационного (менее 50 нг/дл). Основным лимитирующим фактором в использовании агонистов остается повышенный уровень тестостерона.

**Агонисты ЛГРГ:** *гозерелин (золадекс)* применяется в дозе 3,6 мг подкожно в переднюю брюшную стенку 1 раз в 28 дней (1 месяц) или 10,8 мг 1 раз в 84 дня (3 месяца); *трипторелин (диферелин)* – по 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней; *лейпрорелин (элигард)* на основе атригеля – по 7,5 мг 1 раз в месяц, по 22,5 мг – 1 раз в 3 месяца и по 45 мг один раз в 6 месяцев. Препарат вводится подкожно в переднюю брюшную стенку. Для предотвращения синдрома «вспышки болезни» до начала терапии агонистами проводится терапия антиандрогенами в течение 2 недель.

**Антагонисты ЛГРГ** напрямую блокируют рецепторы андрогенов и не вызывают «синдрома вспышки». К этому классу относят: дегареликс, абареликс, цетрореликс и ганиреликс. Среди антагонистов ЛГРГ практическое использование с высоким клиническим эффектом нашел препарат **дегареликс**. Он обладает незначительной аллергенностью и значительно пролонгированным действием. Дегареликс – синтетический декапептид, который обладает прямым механизмом действия, – блокирует в гипоталамусе рецепторы к релизинг фактору гонадотропных гормонов, что приводит к немедленному снижению секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, и, соответственно, к быстрому снижению концентрации тестостерона в сыворотке крови, с подавлением пролиферации опухоли и уменьшением уровня ПСА.

Дегареликс эффективно снижает тестостерон по сравнению с агонистами ЛГРГ и вызывает более быстрое снижение ПСА, особенно у пациентов с распространенными стадиями заболевания и изначально высоким уровнем ПСА. Если уровень ПСА превышает порог 20 нг/мл или у пациента большое количество метастазов, то выбор должен быть сделан в пользу антагониста ЛГРГ, при использовании которого увеличивается продолжительность жизни без биохимического

рецидива; улучшается состояние костной системы. При наличии симптомов со стороны нижних мочевых путей (если они выражены) – выбор должен быть сделан также в пользу антагонистов. В остальных случаях (отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, низкий уровень ПСА, небольшое число метастазов и невыраженные симптомы нарушенного мочеиспускания) возможен любой вариант антиандрогенной деривации (АДТ).

Антагонист **Дегареликс (фирмагон)** вводится подкожно в начальной (индукционной) дозе 240 мг с последующей поддерживающей терапией в дозе 80 мг 1 раз в месяц. Общая выживаемость и выживаемость без ПСА-прогрессии на фоне лечения дегареликсом выше, чем при назначении препаратов из группы агонистов ЛГРГ.

Другим подходом к устранению андрогенной стимуляции ПЖ и подавлению роста опухоли является применение антиандрогенов (АА). Антиандрогены могут использоваться как самостоятельный вариант лечения (монотерапия), а также в сочетании с хирургической кастрацией или аналогами ЛГРГ – **максимальная андрогенная блокада (МАБ)**.

Принято различать стероидные (ципротерона ацетат) и нестероидные (бикалутамид, флутамид) антиандрогенные препараты.

Стероидные препараты являются синтетическими производными гидроксипрогестерона. Кроме периферического **блокирования** андрогеновых рецепторов, они обладают гестагенными свойствами, снижая секрецию гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), а также подавляют секреторную функцию коры надпочечников. В высоких дозировках медроксипрогестерона ацетат обладает цитотоксическим действием. Поскольку стероидные антиандрогены снижают концентрацию тестостерона, основными фармакологическими побочными эффектами их использования являются снижение либидо и эректильная дисфункция, тогда как гинекомастия наблюдается значительно реже. Из нефармакологических побочных эффектов наблюдаются осложнения сердечно-сосудистой системы. Существенных различий в эффективности лечения распространенного РПЖ между стероидными и нестероидными антиандрогенами не выявлено (рис. 2). Антиандрогенные препараты применяются длительно, иногда в течение нескольких лет, вплоть до наступления вторичной гормонорезистентности опухоли.

	Андрокур	Флутамид	Касодекс
Гинекомастия	6-13	30-60	35-60
Приливы	0	2-7	6-13
Астения	редко	редко	10-12
Кардиоваскулярные осложнения	4-10	-	-
Диарея	10	7-23	4-6
Нарушения функции печени	4,5	2-10	редко
Тошнота/рвота	6	5-19	8-10

Рис. 2. Побочные действия антиандрогенов в монотерапии

Стандартными дозами **ципротерона** ацетата при пероральном применении считаются 100 мг 2 раза в день в варианте монотерапии или 50 мг 2 раза в день после кастрации или перед назначением аналогов ЛГРГ (рис. 3).

Возможно использование только пролонгированного масляного раствора ципротерона

ацетата по 300 мг внутримышечно 1 раз в 14 дней, если ранее была выполнена хирургическая кастрация или в комбинации с аналогами ЛГРГ.

При сохраненной ткани яичек препарат рекомендуется вводить по 300 мг 1 раз в неделю.

### Режим и дозировки Андроккура

#### **Монотерапия**

таблетки по 50 мг 200 – 300 мг в день  
депо (ампулы по 300 мг) – 1 раз в неделю

#### **Комбинация с лекарственной или хирургической кастрацией**

с 1 по 7 день - по 2 таблетки утро и вечер

Рис. 3. Андроккур в монотерапии

**Флутамид** назначается по 250 мг 3 раза в день. Являясь предшественником активного метаболита, и поскольку период полувыведения данного метаболита составляет 5–6 ч, **флутамид** необходимо принимать 3 раза в сутки для поддержания терапевтических концентраций метаболита в сыворотке крови. Рекомендуемая суточная доза препарата составляет 750 мг.

**Калумид (бикалутамид) билумид** назначается по 150 мг 1 раз в день в режиме монотерапии и по 50 мг 1 раз в день в сочетании с аналогами

ЛГРГ или после хирургической кастрации. Калумид хорошо переносится большинством больных, и лишь в редких случаях его приходится отменять из-за развития побочных эффектов. Фармакологическое действие калумида может вызвать такие ожидаемые нежелательные эффекты, как приливы, зуд, болезненность молочных желез и гинекомастия сравнимые с другими АА (рис. 4). Преимуществом данного препарата является минимальное влияние на эректильную функцию. У больных с метастатическим РПЖ этот препарат

является единственным антиандрогеном, который в дозе 150 мг в режиме монотерапии обеспечивает

высокую эффективность лечения и хорошие функциональные результаты.

Побочные эффекты Касодекса у М0 пациентов		
Побочные эффекты	«Касодекс» (бикалутамид) 150 мг (n=314)	Кастрация (n=160)
Приливы	41 (13,1%)	80 (50,0%)
Гинекомастия	155 (49,4%)	7 (4,4%)
Болезненность молочных желез	126 (40,1%)	3 (1,9%)

Рис. 4. Побочные эффекты касодекса

При местнораспространенном РПЖ калумид назначают в дозе 150 мг 1 раз в сутки. Препарат следует принимать длительно, минимум в течение 2 лет. При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата следует прекратить. При нарушении функции почек и незначительных нарушениях функции печени коррекции дозы не требуется.

В настоящее время доказано, что применение максимальной антиандрогенной блокады на начальных этапах лечения не улучшает отдаленных результатов по сравнению с другими вариантами эндокринной терапии. Поэтому орхиэктомия, применение **агонистов/антагонистов** ЛПРГ и МАБ являются равноценными методами лечения распространенного РПЖ. Целесообразно использовать схему МАБ, когда терапевтические возможности кастрации и терапии (АА), используемых по отдельности, исчерпаны. В процессе лечения опухоль неизбежно приобретает черты рефрактерного к кастрации РПЖ, характеризующегося ростом ПСА и клиническими признаками прогрессирования, несмотря на посткастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (менее 50 нг/дл).

В последние годы активно используется схема **интермиттирующей андрогенной** блокады (ИАБ). Применение ИАБ позволяет снизить частоту возникновения побочных эффектов, уменьшить стоимость лечения и, что очень важно, значительно улучшить качество жизни с сохранением сексуальной активности. При проведении ИАБ используют препараты, способные привести к кастрации. Продолжительность начального (индукционного) курса должна составлять 6–9 месяцев. Критерием прекращения терапии в режиме ИАБ является достижение

уровня ПСА < 4 нг/мл при метастатическом РПЖ и 0,5 нг/мл при рецидиве РПЖ. При проведении ИАБ необходимо строгое динамическое наблюдение пациента с клиническим осмотром 1 раз в 3–6 месяцев. Лечение возобновляется в случае клинического прогрессирования заболевания либо при превышении эмпирически установленного порогового уровня ПСА (4 нг/мл – при отсутствии метастазов и 10–15 нг/мл – при метастатическом РПЖ). В этом случае проводится такой же курс не менее 3–6 месяцев. Последующие циклы терапии следует проводить по той же схеме до появления первых признаков резистентности к кастрации. В случае прогрессирования процесса на фоне андрогенной депривации снижение эффективности эндокринной терапии удастся замедлить и частично компенсировать такими приемами, как замена одних антиандрогенных препаратов другими, увеличением дозы антиандрогенов, отмена антиандрогенов.

#### Кастрационно-рефрактерный РПЖ (КРРПЖ)

РПЖ, прогрессирующий на фоне полной андрогенной блокады, т. е. при кастрационных значениях сывороточного уровня тестостерона, определяется как кастрационно-резистентный. Это определение теперь используется для характеристики процесса, резистентного к воздействию антиандрогенов и любым вариантам гормональной терапии. В свою очередь «кастрационно-рефрактерный» РП – процесс, устойчивый к кастрационной терапии, но сохраняющий чувствительность к гормонам и отвечающий на гормональную терапию 2-й линии (отмена антиандрогенов).

Одной из наиболее сложных проблем в лечении РПЖ является выбор оптимальной терапии

у больных с кастрационно-рефрактерным опухолевым процессом (КРРПЖ). Фазу кастрационной резистентности регистрируют при развитии признаков прогрессирования РПЖ во время проведения андроген-депривационной терапии (агонисты или антагонисты ЛГРГ, хирургическая кастрация). Критериями КР РПЖ являются: кастрационный уровень тестостерона сыворотки (менее 1,7 нмоль/л или 50 нг/дл); три последовательных повышения уровня ПСА (с интервалом определения не менее 1 недели), при этом уровень маркера должен увеличиться более чем на 50 % от надира и не должен быть менее 2,0 нг/мл; если больному проводили максимальную андрогенную блокаду, необходимо отменить антиандроген и через 4 недели зафиксировать «синдром отмены».

С целью определения лечебной тактики у больных КРРПЖ проведено большое число исследований, оценивавших эффективность различных препаратов, схем и тактических подходов, основными из которых являются проведение гормональной терапии (ГТ) 2-й линии, цитостатической химиотерапии, иммунотерапии, таргетной терапии и лечения костных метастазов. Следует отметить, что несмотря на наличие нескольких гормональных препаратов, применяющихся для лечения КРРПЖ, в настоящее время не существует консенсуса и четких рекомендаций по применению в качестве ГТ 2-й линии того или иного препарата или терапевтического подхода у больных КРРПЖ, поскольку рандомизированных исследований, посвященных изучению данной проблемы, проведено мало. Кроме того, больные КРРПЖ представляют гетерогенную популяцию, в которой присутствуют пациенты как с наличием отдаленных метастазов и симптомов заболевания, так и с их отсутствием, в связи с чем в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход к выбору лечебной тактики. Тем не менее общепризнанным стандартом лечения больных КРРПЖ в настоящее время является проведение химиотерапии доцетакселом, так как данный вариант терапии приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни и улучшению качества жизни больных.

Истинный кастрационно-рефрактерный рак простаты или кастрационно-рефрактерный синдром развивается у пациентов андрогензависимым РПЖ на фоне длительной гормонотерапии метастатического РПЖ. Основным критерием данной формы РПЖ считается постоянный прирост уровня ПСА на фоне достоверно низкого значения тестостерона. Больные кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы подлежат так называемой 2-й линии терапии. К ней

относят химиотерапию и проведение 2-й линии гормонотерапии (при отсутствии или минимальных симптомах метастатического процесса).

Иницирующим стандартным препаратом для использования является **доцетаксел** в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут. перорально ежедневно. Оптимальный интервал между введениями составляет 21 день. Длительность лечения зависит от переносимой токсичности и сроков наступления прогрессирования.

В качестве вынужденной альтернативы может быть использована комбинация митоксантирона 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 недели с преднизолоном 10 мг/сут. ежедневно.

Во 2-й линии терапии после доцетаксела применяются **кабазитаксел** (живтана) или **абиратерона ацетат** (абиратерон, зитига).

**Кабазитаксел** (производное таксанов) (**Jevtana**) в июне 2010 г. одобрен в США Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами. В 2012 г. кабазитаксел был зарегистрирован в России.

Это новый препарат из группы таксанов с доказанной эффективностью, применяемый при отсутствии у больных эффекта лечения доцетакселом. В отдельных исследованиях подтверждено, что этот препарат достоверно продлевает жизнь пациентов на несколько месяцев, снижая риск смерти примерно на 28 %.

Концентрат препарата кабазитаксел в дозе 60 мг, приготовленный с физиологическим раствором, вводится однократно внутривенно 1 раз в сутки. Механизм действия заключается в разрушении сети микротрубочек внутри клетки. Кабазитаксел связывается с тубулином и обуславливает полимеризацию (объединение молекул) тубулина, одновременно ингибируя его деполимеризацию, что приводит к разрушению микротрубочек. Среди побочных реакций 3–4-й степени частыми ( $\geq 5\%$ ) были: нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея.

**Абиратерона ацетат (зитига)** является внутриопухолевым (интракринным) ингибитором биосинтеза андрогенов, и назначается в дозе 1000 мг в день перорально в комбинации с преднизолоном 10 мг в день. Зитига используется в качестве основной субстанции антигормонального лечения 3-й линии. Препарат относится к классу абиратеронов, применяемых *per os*, которые необратимо ингибируют C-17,20-лиазу, а также 17 $\alpha$ -гидроксилазу в надпочечниках, яичках и опухолевых клетках. Эти важнейшие ферменты необходимы для синтеза тестостерона. Препарат применяется ежедневно в дозе 1000 мг 1 раз вне приема пищи. Наряду со снижением синтеза андрогенов

редуцируется также продукция кортизола, однако относительно повышаются секреция АКТГ и синтез минералокортикоидов. Одновременный прием преднизолона по 5 мг дважды в день снижает уровень АКТГ и редуцирует ряд побочных эффектов.

#### Лечение костных осложнений метастатического РПЖ

Андрогенная блокада сама по себе увеличивает риск спонтанных переломов даже при отсутствии метастатического поражения костей, что вызвано активизацией ремоделирования кости и снижением минеральной плотности костной ткани при длительном приеме препаратов. При этом относительный риск спонтанных переломов возрастает до 45 %. Это является серьезным осложнением, поскольку перелом бедра у мужчин связан со значительным увеличением риска смерти. Профилактикой этого осложнения являются физические нагрузки и повышенное употребление кальция.

При метастатическом поражении скелета наряду с противоопухолевой терапией рекомендуется назначение бисфосфонатов, способствующих репарации костной ткани и уменьшению интенсивности болевого синдрома. Бисфосфонаты – это аналоги эндогенного пирофосфата, в котором центральный атом кислорода замещен атомом углерода.

**Золендроновая кислота (зомета)** является наиболее эффективным препаратом этой группы, имеющая в своей структуре два замещенных атома азота. Оптимальная схема применения **золендроновой кислоты** определена как по 4 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней длительно, 1 раз в 3 месяца и 1 раз в год. Определение оптимальной схемы применения является крайне важным из-за риска развития **некроза нижней челюсти**, который может быть связан с дозой и длительностью лечения. При выборе схемы лечения необходимо учитывать начальный уровень **минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и наличие метастазов**. При наличии множественных метастазов целесообразной считается схема инъекций 1 раз в 28 дней, остеопороза – 1 раз в 3 месяца, так как введение препарата 1 раз в год является в таких случаях недостаточным. Для профилактики снижения МПКТ – 1 раз в год. Добавление золендроновой кислоты к химиотерапии с целью профилактики костных осложнений у больных РПЖ с метастазами в кости способствует уменьшению частоты скелетных событий (переломы, лучевая терапия на кости, компрессия спинного мозга), но не удлиняет

клинически значимое время до прогрессирования и не влияет на общую выживаемость.

С 2009 г. для лечения разрушения костной ткани стали использовать **деносуаб**, состоящий из человеческих моноклональных антител к RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Каппа В – лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор каппа В), который является основным медиатором активации и жизнедеятельности остеокластов.

**Деносуаб (эксджива)** представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора Каппа В и препятствующее активации единственного рецептора RANKL-активатора ядерного фактора Каппа В, расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. В результате деносуаб уменьшает костную резорбцию и деструкцию костной ткани, вызванную злокачественными новообразованиями. Деносуаб в дозе 120 мг п/к каждые 4 недели приводит к быстрому снижению содержания маркеров резорбции костной ткани.

Эффективность и безопасность препарата Эксджива в предотвращении развития осложнений со стороны костной ткани (ОСКТ) у пациентов с метастатическим раком была доказана в 3 рандомизированных, двойных слепых исследованиях с активным контролем. В итоге Эксджива уменьшает или предотвращает риск развития ОСКТ или множественных ОСКТ по сравнению с активным контролем у пациентов с множественными костными метастазами.

По данным проведенного исследования большой когорты пациентов с неметастатическим раком предстательной железы, на фоне гормональной терапии, получавших деносуаб 60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев, показатели минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника повысились на 5,6 %, тогда как в группе плацебо этот показатель снизился на 1 %, отмечалась более низкая частота перелома позвоночника, чем в группе плацебо (1,5 и 3,9 % соответственно,  $p = 0,006$ ). Основным регистрируемым показателем было изменение минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника через 2 года наблюдения. Также это не было случаев серьезных осложнений и нежелательных явлений. При этом случаев некроза нижней челюсти или замедленного сращения после перелома позвоночника не наблюдалось.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б. Я. // Вместе против рака. – 2004. – № 3. – С. 35–38.
2. Бухаркин Б. В. // Клиническая онкоурология / Под. ред. проф. Б. П. Матвеева. – М., 2003. – С. 560–563.

3. Калинин С. А. Лекарственная терапия гормонорезистентного РПЖ: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М.–2005. – С. 10–11.
4. Chatelain C., Fourcade R. O., Delshambre J. // Br. J. Urol. (suppl.). – 1997. – Vol. 80. – P. 283. – Abs. 1111.
5. Chodak G. W., Sharifi R., Rfsimis B., et al. // Urology. – 1995. – Vol. 46 (6). – P. 849–855.
6. Hanks G. E., Pajak T. F., Porter A., et al. // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 3972–3978.
7. Iversen P., Tyrrell C. J., Kaisary A. V., et al. // J. Urol. – 2000. – Vol. 164 (5). – P. 1579–1582.
8. Kolvenbag G. J., Nash A. // Prostate. – 1999. – Vol. 39. – P. 47.
9. Morote J., Orsola A., Planas J., et al. // J. Urol. – 2007. – Vol. 178 (4 Pt. 1). – P. 1290–1295.
10. McLeod D., Peter Iversen, William S., et al. // BJUJ. – 2005. – Vol. 97. – P. 247–254.
11. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. // Eur. Urol. – 2011. – Vol. 59. – P. 572–583.
12. Messing E., Manola J., Sarosdy M., et al. // J. Urol. – 2003. – Vol. 169. – P. 396. – Abs. 1480.
13. Pavone-Macaluso M., de Voogt H. J., Viggiano G., et al. // J. Urol. – 1986. – Vol. 136 (3). – P. 624–631.
14. Pilepich M. V., Winter K., Lawton C. A., et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol. 61. – P. 1285–1290.
15. See W. A., Wirth M. P., McLeod D. G., et al. // J. Urol. – 2002. – Vol. 168. – P. 429–435.
17. Sieber P. R., Keiller D. L., Kahnoski R. J., et al. // J. Urol. – 2004. – Vol. 171. – P. 2272–2276.
18. Tyrrell C. J., Kaisary A. V., Iversen P., et al. // Eur. Urol. – 1998. – Vol. 33 (5). – P. 447–456.
19. Wirth M. P., See W. A., McLeod D., et al. // J. Urol. – 2004. – Vol. 172. – P. 1865–1870.
20. Tran C., Ouk S., Clegg N. J. // Science. – 2009. – Vol. 324 (5928). – P. 787–790.
21. Scher H. J., Beer T. M., Higano C. S. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27 (15 suppl.). – P. 5011.
22. de Bono J. S., Scher H. I., Montgomery R. B. // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14 (19). – P. 6302–6309.
23. Scher H. J., Beer T. M., Higano C. S. // Lancet. – 2010. – Vol. 375 (9724). – P. 1437–1446.
24. Scher H. J., et al. Results from the phase 3 AFFIM study. Presented at ASCO-GU. 02 february 2012.
25. Taplin M. E., Regan M. M., Ko Y. J. // Clin. Cancer Res. – 2009. – Vol. 15 (22). – P. 7099–7105.
26. E. J., Halabi S., Dawson N. A. // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22 (6). – P. 1025–1033.
27. Dehm S. M., Schmidt L. J., Heemers H. V. // Cancer Res. – 2008. – Vol. 68 (13). – P. 5469–5477.
28. Hu R., Dunn T. A., Wei S. // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69 (1). – P. 16–22.
29. Montgomery R. B., Mostaghel E. A., Vessella R. // Cancer Res. – 2008. – Vol. 68 (11). – P. 4447–4454.

## ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩИХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ

*А. Ю. Ненарокомов, Л. П. Шевелева*

<sup>1</sup>Кафедра онкологии с курсом онкологии и гематологии ФУВ ВолгГМУ,  
<sup>2</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1»

Методы лечения метастатического рака толстой кишки (мРТК) в последние десятилетия претерпевают существенные изменения. Совсем еще недавно наличие отдаленных метастазов диктовало выбор симптоматической терапии при ожидаемой продолжительности жизни не более 6 месяцев. В настоящее время мало у кого вызывает сомнение целесообразность применения целого перечня схем противоопухолевой терапии. Изменение лечебной концепции позволило увеличить медиану продолжительности жизни до 2 лет [2, 3].

В этих условиях первоочередной задачей становится оценка возможности излечения пациента с диссеминированным раком на основе мультидисциплинарного подхода. Переход от симптоматической терапии к активной тактике лечения мРТК, включая полное излечение, является проявлением современных тенденций в лечении онкологических заболеваний [1, 2].

В современном, мультидисциплинарном, подходе к лечению онкологических больных ведущее место занимает лекарственная терапия. Пожалуй, важнейшим вопросом при определении оптимальной схемы химиотерапии, является цель, которую желает добиться специалист-онколог по отношению к больному. Таких целей может быть несколько: потенциальное излечение больного, улучшение его состояния, приостановка прогрессирования заболевания. При ответе на этот вопрос обязательным является тесное сотрудничество химиотерапевта и хирурга. В результате консультаций определяется наличие симптомов заболевания, наличие небольшой по массе опухоли с медленным (индолентным) течением или размеры опухоли значительные, а течение рака агрессивное. В каждой клинической ситуации важной является оценка резектабельности опухоли и ее метастазов.