

Исследование BETH (NSABP-B44, NCT00625898) — открытое многоцентровое рандомизированное, с 4 группами III фазы, включает пациенток без поражения лимфатических узлов при наличии у них хотя бы 1 показателя высокого риска (размер опухоли более 2 см, гормон-рецептор-негативный статус, высокая степень злокачественности и возраст менее 35 лет). Пациентки, участвующие в этом исследовании, будут получать 2 различных режима ХТ: трастузумаб с бевацизумабом или без него. Надеемся, результаты исследования помогут оптимизировать механизм принятия решения при выборе оптимального лечения больных с мелкими HER2⁺-опухольями без поражения лимфатических узлов.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

EXPEDIENCY OF TARGETED THERAPY FOR HER2-POSITIVE TUMORS LESS THAN 1 CM IN BREAST CANCER

P. Krivorotko^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; **Professor V. Semiglazov**¹, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences; **V. Ivanov**¹, Candidate of Medical Sciences; **A. Bessonov**¹; **I. Nikitina**¹; **G. Dashyan**¹, Candidate of Medical Sciences; **R. Paltuyev**¹, Candidate of Medical Sciences; **E. Zhiltsova**¹, Candidate of Medical Sciences

¹N.M. Petrov Oncology Research Institute, Saint Petersburg

²Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

The review considers data on prognosis in patients with HER2-positive (HER2⁺) tumors less than 1 cm in diameter and shows the factors that can influence the individualization of adjuvant targeted therapy in this category of patients.

Key words: adjuvant therapy, breast cancer, HER2 hyperexpression, targeted therapy.

НЕОАДЪЮВАНТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА АРОМАТАЗЫ ВЕРО-АНАСТРОЗОЛА В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

А. Лисянская^{1,2}, кандидат медицинских наук,

Г. Манихас^{1,2}, доктор медицинских наук,

Е. Фадеева^{1,2},

Н. Тапильская³, доктор медицинских наук, профессор, **И. Вайнер**²,

¹Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ²Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, ³Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия

E-mail: tapnatalia@yandex.ru

Выраженный антипролиферативный эффект ингибитора ароматазы III поколения Веро-анастрозола проявляется в снижении экспрессии маркера пролиферации Ki67 в ткани опухоли эндометрия. В результате применения Веро-анастрозола в неоадъювантном режиме улучшаются также ультразвуковые параметры, констатирующие прогрессирование опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак эндометрия, ингибиторы ароматазы III поколения, Веро-анастрозол, антипролиферативный эффект.

Журнал «Медицинская сестра» —

издание, необходимое руководителям медицинских учреждений — главным врачам, их заместителям по сестринскому персоналу, специалистам-практикам, преподавателям и студентам всех медицинских образовательных учреждений

Подписаться можно с любого месяца

Полугодовой подписной индекс по каталогу

«Роспечать» — **47989**

по каталогу

«Пресса России» — **44463**

по каталогу «Почта России» — **73257**

Подписка на электронную версию журнала

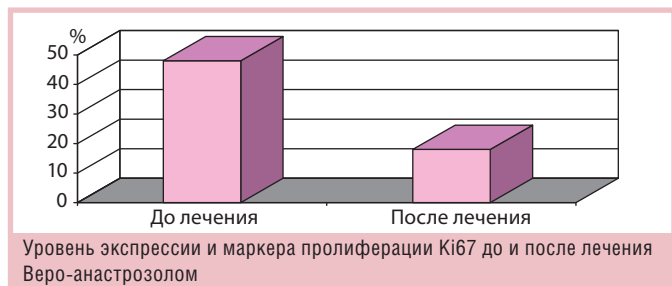
на сайте www.rusvrach.ru



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «РУССКИЙ ВРАЧ»

Первичные опухоли эндометрия с высоким риском рецидива (низкая дифференцировка, неэндометриоидные формы, серозно-папиллярный или светлоклеточный рак и др.) редко экспрессируют функциональные прогестероновые рецепторы (как и рецидивы, а также метастазы эндометриоидного рака с первоначально высокой и умеренной степенью дифференцировки) [1, 2, 6]. Ингибиторы ароматазы демонстрируют угнетение пролиферации и усиление апоптоза в эндометриальном раке *in vitro* [3]. Внедрение в клиническую практику ингибиторов ароматазы III поколения с принципиально новыми фармакологическими эффектами предопределяет формирование новой стратегии лекарственной терапии рака эндометрия. Цель исследования — изучить состояние опухолевой ткани и оценить антипролиферативные эффекты у пациенток, получавших Веро-анастрозол (ОАО «Верофарм») в качестве неоадъювантной терапии рака эндометрия.

Обследованы 20 пациенток в период постменопаузы, получавших лечение по поводу рака эндометрия в онкогинекологическом отделении Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера. Все обследуемые в течение 1 мес до хирургического этапа лечения получали 1 мг Веро-анастрозола ежедневно. Всем пациенткам при комплексном обследовании проводили УЗИ органов малого таза с цветным доплерографическим картированием и доплерографией параметров кровотока в маточных сосудах до и после применения Веро-анастрозола. Трансвагинальная эхография в сочетании с цветным доплерографическим картированием позволяет определить состояние опухолевой ткани.



В ходе исследования использовали УЗ-аппарат Siemens Sonoline G60S. Оценивали величину срединного маточного эха (М-эхо) – отражение от эндометрия и стенок полости матки. С помощью цветного доплеровского картирования определяли локализацию маточных сосудов. Вычисляли скорость кровотока и показатели периферического сосудистого сопротивления: пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР), систолидиастолическое отношение (СДО) по формулам:

$$\begin{aligned}
 \text{ПИ} &= (V_{\text{систолю}} - V_{\text{диастолю}}) / V_{\text{уср}}; \\
 \text{ИР} &= (V_{\text{систолю}} - V_{\text{диастолю}}) / V_{\text{систолю}}; \\
 \text{СДО} &= (V_{\text{систолю}} - V_{\text{диастолю}}) / V_{\text{диастолю}};
 \end{aligned}$$

где V – скорость кровотока; $V_{\text{уср}}$ – скорость, усредненная во времени в течение сердечного цикла.

Анализировали доплерометрические кривые скорости кровотока в маточных, базальных, спиральных и внутриопухолевых артериях.

Кроме того, были изучены гистологическая структура опухоли и степень ее дифференцировки, а также экспрессия маркера пролиферации Ki67 в злокачественно-измененном эндометрии до и после лечения Веро-анастрозолом, назначаемым с целью неoadъювантной терапии. Полученный для

морфологического анализа биопсийный и операционный материал фиксировали в нейтральном формалине и после стандартной гистологической проводки заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм. Морфологические особенности ткани опухоли и зоны фона оценивали на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Подсчет клеток, в которых экспрессировались антигены Ki67, проводили при $\times 250$ среди не менее чем 2000 клеток в исследуемом образце. Затем высчитывали процент клеток, в которых экспрессировался данный антиген.

Результаты иммуногистохимической реакции оценивали по 3-балльной шкале по методике McCarthy и соавт. с помощью формулы:

$$\text{Histochemical score} = \frac{\sum P(i) \times I}{(\text{числотечет})},$$

где i – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах; $P(i)$ – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью. Выраженность реакции: (–) – отрицательная, (+) – слабо положительная, (++) – умеренно положительная, (+++) – резко положительная.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS.

В нашем исследовании экспрессия маркера пролиферации Ki67 в злокачественно измененном эндометрии, полученном после лечения Веро-анастрозолом, оказалась достоверно ниже, чем экспрессия маркера, определяемая в малигнизированном эндометрии до начала терапии: соответственно $48,7 \pm 1,8$ и $19,6 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$) (см. рисунок).

Как следует из табл. 1, снижение эхосигнала произошло в той или иной степени у большинства пациенток, в том числе заметное – у 16 (80%). Величина М-эха не изменилась у 3 (15%) пациенток и у 1 (5%) – увеличилась.

У 19 (95%) пациенток после применения Веро-анастрозола возросли средние значения показателей сосудистого сопро-

Характеристика толщины эхосигнала до и после лечения Веро-анастрозолом

Таблица 1

Показатель	Толщина М-эха, мм																			
	До лечения	38	40	23	28	25	8	25	37	21	23	10	42	12	36	45	27	32	21	36
После лечения	25	10	7	12	25	12	10	24	15	23	5	18	12	33	18	16	12	11	24	8
Динамика, Δ	-13	-30	-16	-16	0	4	-15	-13	-6	0	-5	-24	0	-3	-27	-11	-20	-10	-12	-34

Динамика скорости кровотока в артериях матки до и после лечения Веро-анастрозолом ($M \pm m$)

Таблица 2

Артерии	Скорость кровотока, м/с			
	до лечения		после лечения	
	V_{min}	V_{max}	V_{min}	V_{max}
Маточные	$0,37 \pm 0,1$	$0,64 \pm 0,27$	$0,35 \pm 0,09$	$0,39 \pm 0,09$
Базальные и спиральные	$0,19 \pm 0,1$	$0,32 \pm 0,08$	$0,05 \pm 0,009$	$0,2 \pm 0,08$
Внутриопухолевые	$0,18 \pm 0,035$	$0,3 \pm 0,13$	$0,07 \pm 0,005$	$0,19 \pm 0,10$

Примечание. Во всех случаях $p < 0,05$.

Гистологическая структура опухоли эндометрия до и после лечения Веро-анастрозолом

Таблица 3

Структура опухоли	Число случаев		
	всего	до лечения	после лечения
Низкодифференцированная аденокарцинома (G3)	18	18	16
Умеренно дифференцированная аденокарцинома (G2)	2	2	2
Высокотифференцированная аденокарцинома (G1)	–	–	2

*G2>G1; $p > 0,05$.

тивления в сосудах матки и у 1 (5%) незначительно понизились. Наибольшие изменения отмечены в базальных и внутрипупуховых сосудах.

Как следует из табл. 2, скорость кровотока после лечения Веро-анастрозолом в качестве неoadъювантной терапии рака эндометрия уменьшилась и лишь у 1 (5%) пациентки отмечено ее незначительное увеличение.

Нами также проведена сравнительная оценка гистологической структуры опухоли до и после лечения Веро-анастрозолом (табл. 3).

Видно, что в большинстве случаев гистологическая структура опухоли эндометрия после применения Веро-анастрозола в режиме неoadъювантной терапии не изменилась, в 2 случаях констатируется понижение степени дифференцировки аденокарциномы из умереннодифференцированной в высокодифференцированную.

Ингибитор ароматазы III поколения Веро-анастрозол характеризуется выраженным антипролиферативным влиянием на злокачественно измененный эндометрий, что выражается в изменении УЗ-параметров в сторону улучшения показателей, констатирующих прогрессирование опухолевого процесса: значительном снижении М-эха, увеличении показателей сосудистого сопротивления (ИР, ПИ, СДО), уменьшении скорости маточного и внутрипупухового кровотока. Кроме того, продемонстрировано достоверное снижение экспрессии маркера пролиферации Ki67 в злокачественно измененном эндометрии после применения Веро-анастрозола в качестве неoadъювантной терапии.

Полученные нами результаты, а также накапливающиеся данные рандомизированных исследований по поводу применения ингибиторов ароматазы III поколения в лечении распространенного и(или) рецидивирующего рака эндометрия [4, 5] демонстрируют перспективность использования Веро-анастрозола в качестве эндокринной терапии рака эндометрия.

Литература

1. Берштейн Л.М., Барчук А.С., Максимов С.Я. и др. Ароматаза и ее ингибиторы при различных онкологических заболеваниях помимо рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2007; 53 (1): 7–13.
2. Урманчеева А.Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия // Практик. онкол. – 2004; 5 (1): 41–48.
3. Karaer O., Oruc S., Koyuncu F.M. Aromatase inhibitors: possible future applications // Acta Obstet Gynecol. Scand. – 2004; 83: 699–706.
4. Jongen V., Hollema H., Santema J. Endometrioid endometrial cancer, ovarian stromal hyperplasia and steroid production // Br. J. Obstet. Gynecol. – 2003; 110: 690–695.
5. Ma B., Oza A., Eisenhauer E. et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers – a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2004; 14: 650–658.
6. Tseng L., Mazella J., Mann W. Estrogen synthesis in normal and malignant human endometrium // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1982; 55: 1029–1031.

NEOADJUVANT USE OF THE AROMATASE INHIBITOR VERO-ANASTROSOL IN THE TREATMENT OF ENDOMETRIAL CANCER

A. Lisyanskaya^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; **G. Manikhas**^{1,2}, MD; **E. Fadeeva**^{1,2}, Professor **N. Tapilskaya**³, MD; **I. Vainer**²

¹Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University; ²City Clinical Cancer Dispensary, Saint Petersburg; ³Saint Petersburg Pediatric Medical Academy

The pronounced antiproliferative effect of the third-generation aromatase inhibitor Vero-anastrosol is manifested in the lower expression of the proliferation marker Ki67 in endometrial tumor tissue. Neoadjuvant use of Vero-anastrosol also improves ultrasound parameters characterizing the progression of the tumor process.

Key words: endometrial cancer, third-generation aromatase inhibitors, Vero-anastrosol, antiproliferative effect.



Преимущества верного выбора

- Наибольшая селективность среди всех антиароматазных препаратов
- Доказанное преимущество перед тамоксифеном при лечении больных диссеминированными формами рака молочной железы
- Снижение риска рецидива при использовании в адъювантной терапии больных ранними формами рака молочной железы
- Благоприятный профиль безопасности
- Удобство перорального применения



veropharm
Веро-Анастрозол

Анастрозол
таблетки 1 мг

ОАО Верофарм
Россия 107023, г. Москва, Барабанный переулок, 3
тел.: (495) 792 5330; www.veropharm.ru