

veropharm
онкология

Лидер в производстве онкологических препаратов для лечебных учреждений России*

Самый широкий портфель препаратов для лечения злокачественных новообразований**



Таутакс

Этопозид-ЛЭНС

Доксорубицин-ЛЭНС

Веро-Эпирубицин

Веро-аспарагиназа

Веротекан

Экзорум

Карбоплатин-ЛЭНС

Билумид

Иритен

Веро-анастрозол

Веро-кладрибин

Цисплатин-ЛЭНС

Маверекс

Веро-тамоксифен

Экстраза

Циклофосфан-ЛЭНС

Дакарбазин-ЛЭНС

Митоксантрон-ЛЭНС

Цитарабин-ЛЭНС

Веро-флударабин

Фторурацил-ЛЭНС

Даунорубицин-ЛЭНС

Веро-блеомицин

Веро-метотрексат

Капецитовер

Месна-ЛЭНС

Веро-винкристин

Веро-эпоэтин

Гистамель

Ондансетрон-ЛЭНС

Рубида

Верокласт

Тропиндол

Веро-ондастерон

Гемцитовер

Винбластин-ЛЭНС

Лейковорин-ЛЭНС

Паклитаксел-ЛЭНС

расширяя
выбор
разумных
решений

www.products.veropharm.ru

* «ВЕРОФАРМ» — крупнейший производитель препаратов для лечения онкологических заболеваний (в упаковках) в 2007–2016 гг. (данные QuintilesIMS)

** По количеству МНН лекарственных средств в группах АТХ L01

«Противоопухолевые препараты» и АТХ L02 «Противоопухолевые гормональные препараты», поставляемых на рынок РФ совокупно в 2015–2016 гг. (данные QuintilesIMS)

ООО «ВЕРОФАРМ», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120, Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28, E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru, Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д. На правах рекламы. VERTAU170589 от 09.08.2017

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ №10 (2018) ОНКОЛОГИЯ

РАСШИРЯТЬ ВОЗМОЖНОСТИ, УВЕЛИЧИВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

НИНЛАРО® (иксазомиб) – первый и единственный ингибитор протеасом для приема внутрь^{1,5}

Rd – леналидомид и дексаметазон; ВБП – выживаемость без прогрессирования заболевания.
* Результаты III фазы исследования TOURMALINE-MM1, глобального рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования оценки преимуществ перорального приема 1 раз в неделю комбинации НИНЛАРО® + Rd vs плацебо + Rd у 722 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой. Первичный и конечный статистический анализ ВБП показал результаты после 14,7 месяцев наблюдения. Дополнительный анализ безопасности и общей выживаемости показал результаты после 23 месяцев наблюдения^{2,4}.
** По истечении медианы периода наблюдения 23 месяца.
† Отражает множественные термины предпочтительного употребления словаря MedDRA.⁴
‡ Данные основываются на стандартизованном запросе в MedDRA с включением объединенных терминов предпочтительного употребления или множественных терминов предпочтительного употребления. Тромбоцитопения включает термины предпочтительного употребления «тромбоцитопения» и «снижение количества тромбоцитов». Нейтропения включает термины предпочтительного употребления «нейтропения» и «снижение количества нейтрофилов».
§ Данные на основании термина высокого уровня «периферическая нейропатия», нигде более не классифицируемого, за исключением неврита; термины предпочтительного употребления включали периферическую нейропатию, периферическую сенсорную нейропатию и периферическую моторную нейропатию.
1. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Abstract 727 presented at: American Society of Hematology 57th Annual Meeting; December 5-8, 2015; Orlando, FL.
2. NINLARO® [summary of product characteristics]. Taastrup, Denmark: Takeda Pharma A/S; 2016.
3. Data on File NIN-005, Takeda Pharmaceuticals International Co.
4. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al; for TOURMALINE-MM1 Study Group. N Engl J Med. 2016;374(17):1621-1634.
5. Первый по дате регистрации и единственный среди лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ. По данным ГРЛС, апрель 2018 г.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625 www.takeda.com.ru

Превосходство по параметру ВБП при рекомендации комбинации НИНЛАРО® + Rd vs плацебо + Rd²

- Медиана 20,6 месяцев по сравнению с 14,7 месяцами при использовании плацебо + Rd (p=0,012, OR 0,74)²

Стабильный профиль безопасности у большинства пациентов^{3,4}

- Большинство пациентов (76%) могли продолжать прием внутрь препарата НИНЛАРО® **без необходимости** сокращения дозы^{3*}
- Наиболее часто регистрируемыми (≥ 20%) нежелательными реакциями при использовании комбинации НИНЛАРО® + Rd были диарея, сыпь,[†] запор, нейтропения,[‡] тромбоцитопения,[‡] анемия, повышенная утомляемость, тошнота, периферические отеки, периферическая нейропатия,[§] боль в спине, рвота, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и бессонница⁴

Удобство перорального приема³

Сокращенная информация по назначению. № регистрационного удостоверения: ЛП-004500 от 19.10.2017. Торговое название препарата: Нинларо®, МНН: Иксазомиб. Лекарственная форма и дозировка: капсулы 2,3 мг, 3 мг и 4 мг. Показания к применению: Препарат Нинларо® показан в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов с множественной миеломой, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии. Способ применения и дозы: Нинларо® предназначен для приема внутрь в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном. Нинларо® следует принимать один раз в неделю, в один и тот же день недели и приблизительно в одно и то же время, по крайней мере, за один час до или, по крайней мере, через два часа после приема пищи в течение первых трех недель четырехнедельного цикла. Капсулу проглатывают целиком, запивая водой. Капсулу не следует раздавливать, жевать или открывать. Рекомендуемые начальные дозы Нинларо® составляют 4 мг, принимаемые внутрь один раз в неделю в 1, 8 и 15 дни 28-дневного цикла лечения. Рекомендуемые начальные дозы леналидомиды составляют 25 мг, принимаемые внутрь ежедневно с 1 по 21 дни 28-дневного цикла лечения. Рекомендуемые начальные дозы дексаметазона составляют 40 мг, применяемые в 1, 8, 15 и 22 дни 28-дневного цикла лечения. Для получения дополнительной информации по леналидомиду и дексаметазону следует обратиться к инструкциям по их медицинскому применению. Перед началом нового цикла терапии: абсолютное количество нейтрофилов должно быть, по крайней мере, 1000 /мм³, количество тромбоцитов должно быть, по крайней мере, 75000 /мм³, негематологическая токсичность должна в целом восстановиться до исходного состояния пациента или до 1 степени или ниже, по усмотрению врача. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Рекомендуемая начальная доза 5 мг у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени, тяжелыми нарушениями функции почек или заболеваниями почек терминальной стадии, требующими диализа. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по медицинскому применению. Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. Побочное действие (очень часто и часто): инфекция верхних дыхательных путей, опоясывающий герпес, тромбоцитопения, нейтропения, периферические отеки, диарея, запор, тошнота, рвота, сыпь, боль в спине, периферические отеки. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: тромбоцитопения, желудочно-кишечная токсичность, периферическая нейропатия, периферическая отеки, кожные реакции, гепатотоксичность, эмбриофетотоксичность. Нинларо® является цитотоксическим препаратом. Следует соблюдать правила обращения и утилизации цитотоксических препаратов. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выпуска материала: апрель 2018

Takeda
ONCOLOGY

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426

www.remedium.ru

remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro

**ИММУНОТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ**

К.К. ЛАКТИОНОВ, Д.И. ЮДИН, К.А. САРАНЦЕВА,
К.П. ЛАКТИОНОВ, В.В. БРЕДЕР, Е.В. РЕУТОВА
Клинический случай 3-летнего полного эффекта терапии
пембролизумабом метастатической аденокарциномы легкого

8

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

Д.А. ФИЛОНЕНКО, С.В. ПЕТУХОВА, Е.И. ХАТЬКОВА,
К.А. ВОРОНЦОВА, Е.И. ЧИЧИКОВ, Б.М. МЕДВЕДЕВА, Л.Г. ЖУКОВА
Применение регорафениба у больных диссеминированными
стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта. Обзор
литературы, клинический случай

12

М.Ю. ФЕДЯНИН

Афлиберцепт: в фокусе внимания побочные явления

18

В.В. БРЕДЕР, М.Ю. ПИТКЕВИЧ, Э.Р. ВИРШКЕ, Л.А. КОСТЯКОВА,
И.А. ДЖАНЫАН, К.К. ЛАКТИОНОВ

К вопросу о лечении больных гепатоцеллюлярным раком
промежуточной стадии – VCLC-B: когда нужно начинать
системную терапию

27

Н.С. БЕСОВА, Т.А. ТИТОВА, Е.В. ТРУСИЛОВА, В.А. ГОРБУНОВА,
А.А. ТРЯКИН, О.О. ГОРДЕЕВА, А.А. РУМЯНЦЕВ, Р.Ю. НАСЫРОВА,
Л.Г. ЖУКОВА, А.В. СНЕГОВОЙ, Е.В. АРТАМОНОВА, Л.В. МАНЗЮК,
А.А. ФЕДЕНКО

34

Результаты применения рамуцирумаба в монорежиме или в
комбинации с паклитакселом во второй линии лечения больных
диссеминированной HER2-негативной аденокарциномой желудка
или кардиоэзофагеального перехода. Опыт национального
медицинского исследовательского центра онкологии
им. Н.Н. Блохина

Н.Н. ПЕТЕНКО, Л.В. ДЕМИДОВ

Лечение базальноклеточного рака. Опыт применения
висмодегиба

42

ХИМИОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Л.Г. ЖУКОВА, К.С. БАРДОВСКАЯ, Е.В. ЛУБЕННИКОВА, И.Р. СУСЛОВА
Возможности терапии больных с предлеченным трижды
негативным раком молочной железы комбинацией цисплатина и
наб-паклитаксела. Описание клинического случая

49

Цитотоксическая терапия: от прошлого к будущему

56

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Е.И. КОВАЛЕНКО, И.Б. КОНОНЕНКО, А.В. СНЕГОВОЙ,
О.П. ГРЕБЕННИКОВА, Л.В. МАНЗЮК

Побочные эффекты адьювантной гормонотерапии

64

ОНКОУРОЛОГИЯ**Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, И.М. ШЕВЧУК**

Пазопаниб – препарат первой линии терапии у больных
с метастатическим раком почки

70

А.Д. КАПРИН, А.А. КОСТИН, Н.В. ВОРОБЬЕВ, С.В. ПОПОВ

Терапия препаратом радий-223 больных с костными
метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной
железы

78

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ**С.В. СЕМОЧКИН**

Иксазомиб в лечении рецидивирующей множественной
миеломы

84

IMMUNOTHERAPY IN ONCOLOGY

K.K. LAKTIONOV, D.I. YUDIN, K.A. SARANTSEVA, K.P. LAKTIONOV,
V.V. BREDER, E.V. REUTOVA

A clinical case of 3-year highly efficient pembrolizumab therapy
of metastatic lung adenocarcinoma

TARGET THERAPY OF TUMORS

D.A. FILONENKO, S.V. PETUKHOVA, E.I. KHATKOVA,
K.A. VORONTSOVA, E.I. CHICHIKOV, B.M. MEDVEDEVA, L.G. ZHUKOVA

The use of regorafenib in patients with disseminated
gastrointestinal stromal tumours. A review of the literature.
A clinical case

M.Yu. FEDYANIN

Aflibercept: side effects in focus

V.V. BREDER, M.U. PITKEVICH, E.R. VIRSHKE, L.A. KOSTYAKOVA,
I.A. DZHANYAN, K.K. LAKTIONOV

BCLC-B hepatocellular carcinoma treatment or when should the
systemic therapy be started

N.S. BESOVA, T.A. TITOVA, E.V. TRUSILOVA, V.A. GORBUNOVA,
A.A. TRYAKIN, O.O. GORDEEVA, A.A. RUMYANTSEV, R.Yu. NASYROVA,
L.G. ZHUKOVA, A.V. SNEGOVOY, E.V. ARTAMONOVA, L.V. MANZYUK,
A.A. FEDENKO

Results of the use of ramucirumab in combination with
paclitaxel or ramucirumab monotherapy as the second line
treatment in patients with disseminated HER2-negative gastric
or cardioesophageal junction adenocarcinoma: experience
of N.N. Blokhin russian cancer research center of the ministry of
health of Russia

N.N. PETENKO, L.V. DEMIDOV

Basal cell cancer treatment. Therapeutic experience with
vismodegib therapy

CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT TUMORS

L.G. ZHUKOVA, K.S. BARDOVSKAYA, E.V. LUBENNIKOVA, I.R. SUSLOVA

The prospects for cisplatin and nab-paclitaxel combination therapy
in patients with pre-treated triple-negative breast cancer.
Description of the clinical case.

Cytotoxic therapy: from past to future

HORMONOTHERAPY

E.I. KOVALENKO, I.B. KONONENKO, A.V. SNEGOVOI,
O.P. GREBENNIKOVA, L.V. MANZYUK

Adverse effects of adjuvant endocrine therapy

ONCOUROLOGY**B.Ya. ALEKSEEV, I.M. SHEVCHUK**

Pazopanib as first-line therapy for patients with metastatic kidney
cancer

A.D. KAPRIN, A.A. KOSTIN, N.V. VOROBYEV, S.V. POPOV

Radium-223 for the treatment of patients with castration-resistant
prostate cancer with bone metastases

ONCOHEMATOLOGY**S.V. SEMOCHKIN**

Ixazomib in the treatment of relapsed multiple myeloma

<p>С.Р. ГОРЯЧЕВА, Т.В. СОРОКИНА, Л.С. АЛЬ-РАДИ, А.А. ШЕРСТНЕВ, Т.Н. МОИСЕЕВА Возможности терапии рецидива хронического лимфолейкоза, отягощенного аутоиммунными осложнениями. Данные литературы и собственное наблюдение</p>	92	<p>S.R. GORYACHEVA, T.V. SOROKINA, L.S. AL-RADI, A.A. SHERSTNEV, T.N. MOISEEVA Possibilities of therapy recurrent b-cell chronic lymphocytic leukemia associated with autoimmune complications: data from literature and personal observation.</p>
ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ		
<p>Боль в онкологии: грани проблемы</p>	97	<p>Cancer pain: facets of a problem</p>
<p>О.В. СОМОНОВА, А.Л. ЕЛИЗАРОВА, Ю.А. НЕСТЕРОВА, Н.Н. БОРИСЕНКО, У.А. КОРНЮШЕНКО Возможности применения бемипарина в профилактике и лечении тромбозов в онкологии</p>	103	<p>O.V. SOMONOVA, A.L. ELIZAROVA, Yu.A. NESTEROVA, N.N. BORISENKO, U.A. KORNYSHENKO The prospects for using bempiparin in prophylaxis and treatment of thromboses in oncology</p>
ОБЗОРЫ		
<p>Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА, В.А. КЛЮГЕ, Б.С. КАСПАРОВ, К.О. КОНДРАТЬЕВА, А.А. КРУТОВ, М.А. ЗЕРНОВА, В.А. ЧУЛКОВА, В.В. СЕМИГЛАЗОВ Международная модель реабилитации онкологических больных</p>	108	<p>T.Yu. SEMIGLAZOVA, V.A. KLYUGE, B.S. KASPAROV, K.O. KONDRATYEVA, A.A. KRUTOV, M.A. ZERNOVA, V.A. CHULKOVA, V.V. SEMIGLAZOV International rehabilitation model for oncological patients</p>
<p>И.Б. КОНОНЕНКО, А.В. СНЕГОВОЙ, Е.И. КОВАЛЕНКО, Л.В. МАНЗЮК, В.Ю. СЕЛЬЧУК Важность оценки функции яичников у женщин при назначении эндокринотерапии рака молочной железы</p>	118	<p>I.B. KONONENKO, A.V. SNEGOVOI, E.I. KOVALENKO, L.V. MANZYUK, V.Yu. SELCHUK Importance of evaluation of ovarian function in women with breast cancer when using endocrinotherapy</p>
<p>Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА, Н.А. БРИШ, Т.Ю. ГАЛУНОВА, А.С. БЕРНАЦКИЙ, В.В. СЕМИГЛАЗОВ Роль кишечной микробиоты в формировании ответа на иммунотерапию злокачественных новообразований: состояние проблемы</p>	128	<p>T.Yu. SEMIGLAZOVA, N.A. BRISH, T.Yu. GALUNOVA, A.S. BERNATSKIY, V.V. SEMIGLAZOV The role of gut microbiota in forming a response to immunotherapy of malignant neoplasms: problem state</p>
<p>О.Е. КОНДРАТЬЕВА, М.Е. АБРАМОВ, Г.В. ВЫШИНСКАЯ, С.Л. ГУТОРОВ, Е.И. БОРИСОВА, Е.В. ЧЕРНОГЛАЗОВА Роль эритропоэтинов в лечении онкологических больных</p>	134	<p>O.E. KONDRATIEVA, M.E. ABRAMOV, G.V. VYSHINSKAYA, S.L. GUTOROV, E.I. BORISOVA, E.V. CHERNIGLAZOVA The role of erythropoietins in cancer therapy</p>
<p>В.А. КОСТОРОВ, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА, А.В. ПАВЛЫШ Клинические и фармакоэкономические аспекты неoadъювантной терапии HER2-позитивного рака молочной железы</p>	140	<p>V.A. KOSTOROV, T.Y. SEMIGLAZOVA, A.V. PAVLYSH Clinical end pharmacoeconomic aspects of neoadjuvant therapy of breast cancer</p>
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		
<p>В.О. БАШЛЫК, А.Г. КУДАЙБЕРГЕНОВА, А.С. АРТЕМЬЕВА, А.Л. МУРАВЦЕВА, В.С. ЧИРСКИЙ, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА, В.В. КЛИМЕНКО, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ Смена фенотипа рака молочной железы (ER, PR, HER2) после неoadъювантного лечения</p>	146	<p>V.O. BASHLYK, A.G. KUDAIBERGENOVA, A.S. ARTEMYEVA, A.L. MURAVTSEVA, V.S. CHIRSKY, T.Yu. SEMIGLAZOVA, V.V. KLIMENKO, V.F. SEMIGLAZOV Breast cancer biomarker (ER, PR, HER2) changes in the phenotype after neoadjuvant treatment</p>
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ		
<p>Т.А. ТИТОВА, Н.С. БЕСОВА, В.А. ГОРБУНОВА, Ю.П. КУВШИНОВ, А.А. ФИЛАТОВ, А.Ф. КЕЦБА, А.А. ФЕДЕНКО Клинический пример быстрого достижения стойкой и длительной ремиссии в результате применения рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом во второй линии лечения большого диссеминированной аденокарциномой желудка</p>	150	<p>T.A. TITOVA, N.S. BESOVA, V.A. GORBUNOVA, Yu.P. KUVSHINOV, A.A. FILATOV, A.F. KETSBA, A.A. FEDENKO Case report of the rapid achievement of sustained and long-term remission resulting from the use of ramucirumab plus paclitaxel in the second-line treatment of a patient with disseminated gastric adenocarcinoma</p>
<p>А. НИ, Т.А. ШУМАТОВА, Е.В. СЕРГЕЕВА, Н.Г. ПРИХОДЧЕНКО, Е.С. ЗЕРНОВА, С.Н. ШИШАЦКАЯ, Э.Ю. КАТЕНКОВА, Л.А. ГРИГОРЯН, И. ЧУН ЁН, А.В. КАПЕЛЮХ «Почечные маски» острого лейкоза у детей</p>	154	<p>A. NI, T.A. SHUMATOVA, E.V. SERGEEVA, N.G. PRIKHODCHENKO, E.S. ZERNOVA, S.N. SHISHATSKAYA, E.Yu. KATENKOVA, L.A. GRIGORYAN, I. CHUN EN, A.V. KAPELYUKH «Renal masks» of acute leucosis in children</p>
<p>М.А. ФРОЛОВА, Е.В. ГЛАЗКОВА, М.Б. СТЕНИНА Палбоциклиб в первой линии комбинированной гормонотерапии метастатического гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы. Клиническое наблюдение</p>	158	<p>M.A. FROLOVA, E.B. GLAZKOVA, M.B. STENINA Palbociclib in the first line combination hormone therapy of HER2-negative metastatic hormone-dependent breast cancer. Clinical follow-up</p>
ДИССЕРТАНТ		
<p>Н.П. МАЛИШЕВСКАЯ, А.В. СОКОЛОВА, Л.В. ДЕМИДОВ Современное состояние заболеваемости меланомой кожи в Российской Федерации и федеральных округах</p>	161	<p>N.P. MALISHEVSKAYA, A.V. SOKOLOVA, L.V. DEMIDOV The incidence of skin melanoma in the russian federation and federal districts</p>
<p>М.Г. ЛЕОНОВ, В.И. НОВИК, С.А. БЕЛЯЕВА, Я.Х.-Б. ЕРШОВА, Ж.П. СЕЛИФОНОВА Новый способ концентрирования клеточного материала экссудатов</p>	166	<p>M.G. LEONOV, V.I. NOVIK, C.A. BELYAEVA, Ya.H.-B. ERSHOVA, Zh.P. SELIFONOVA A new way of concentrating the cellular material of exudates</p>
<p>Т.А. ТИТОВА, Н.С. БЕСОВА, В.А. ГОРБУНОВА, Р.Н. НАСЫРОВА, А.А. ФЕДЕНКО Применение комбинации рамуцирумаба с паклитакселом во второй линии лечения пожилого больного диссеминированным раком желудка</p>	169	<p>T.A. TITOVA, N.S. BESOVA, V.A. GORBUNOVA, R.N. NASYROVA, A.A. FEDENKO Ramucirumab combined with paclitaxel as the second-line chemotherapy for elderly patients with disseminated gastric cancer</p>
<p>З.С. КОТОВА, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА, И.А. БАЛДУЕВА, Д.Х. ЛАТИПОВА, Д.О. ЮРЛОВ, В.В. СЕМИГЛАЗОВ, Г.М. ТЕЛЕТАЕВА, А.В. НОВИК, А.И. СЕМЕНОВА, С.А. ПРОЦЕНКО Эфферентная терапия в первой линии лекарственного лечения метастатического колоректального рака</p>	172	<p>Z.S. KOTOVA, T.Yu. SEMIGLAZOVA, I.A. BALDUEVA, D.H. LATIPOVA, D.O. YURLOV, V.V. SEMIGLAZOV, G.M. TELETAEVA, A.V. NOVIK, A.I. SEMENOVA, S.A. PROTSSENKO Efferent therapy in the first-line drug treatment of metastatic colorectal cancer</p>



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и диабетологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неонатальной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гарщенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Королева И.А., д.м.н., профессор, кафедра клинической медицины последипломного образования медицинского университета «Реавиз», Самара

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Леонова М.В., чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русakov И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Рычкова О.А., д.м.н., главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения администрации г. Тюмени, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Явелов И.С., д.м.н., ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Ирина Филиппова
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №Ф77-30814 от 26.12.2007.
ISSN 2079-701X.
Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.
Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5.
Номер подписан в печать 27 июня 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2018



FOUNDER AND PUBLISHER: REMEDIUM GROUP LLC

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Alekseeva LI, MD, Prof, Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints and the Centre for Osteoporosis Prevention of the RF Ministry of Health, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Antsiferov MB, Acad. of RANS, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Dialectology

Apolikhina IA, MD, Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation of the FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology B.I. of the RF Ministry of Health, Sechenov First Moscow State Medical University, I.M. Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

Bogachev VYu, MD, Prof, Head of the Department of Angiology and Vascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Blokhin BM, MD, Prof, Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Garashchenko TI, MD, Prof, Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Gasilina ES, MD, Head of the Department of Paediatric Infections, GBOU VPO Samara State Medical University of the RF Ministry of Health

Goncharova OV, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, I.M. The Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

Zaplatnikov AL, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, the Department of Paediatrics

Zakharova IN, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

Iilina NI, MD, Prof, Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Centre, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov AA, Corr. Member of RAS, MD, Prof, Director General of FSUE Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis. Federal Agency for Scientific Organizations

Koroleva IA, MD, Prof., Postgraduate Clinical Medicine Department of Reaviz Medical University, Samara

Kryukov AI, MD, Prof, Director of GBUZ Sverzheskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute L.I. of the Moscow Health Department

Leonova MV, Corr. Member of RANS, MD, Prof, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Maev IV, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Stomatology

Melnikova IYu, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics and Children's Cardiology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health.

Melnichenko GA, Acad. of RAS, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University I.M. Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, FGBU Endocrinology Research Centre of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC

Minushkin ON, MD, Prof, Head of the Department of Gastroenterology of the Central State Medical Academy of the Administration of the RF President

Mkrtumyan AM, MD, Prof, Head of the Department of Endocrinology and Dialectology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

Nasonov EL, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Nikitina IL, MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, FGBU V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre of RF Ministry of Health, St. Petersburg

Nikiforov VS, MD, Prof, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health

Nedogoda SV, MD, Prof, Head of the Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volga State Medical University

Parfenov VA, MD, Prof, Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Prilepskaya VN, MD, Prof, Deputy Director for Research, FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Rachin AP, MD, Prof, Head of the Department of Evolutionary Neurology and Neurophysiology of the Russian Research Centre for Medical Rehabilitation and Balneology at the RF Ministry of Health

Rusakov IG, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy

Rychkova OA, MD, Chief External Expert, Allergist-Immunologist, Department of Health of Tyumen Administration, Head of the Department of Children's Diseases of the Faculty of Medicine and Course In Immunology and Allergology, FGBU VO Tyumen State Medical University of the RF Ministry of Health

Ryazantsev SV, MD, Prof., Deputy Director for Scientific Coordination, FGBU Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of Otorhinolaryngology Department of FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Svistushkin VM, MD, Prof., Director of Clinic, Head of Ear, Nose and Throat Department, GBOU VPO Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Semiglazov VF, Corr. Member of RAS, MD, Prof., Chief Research Scientist of Breast Cancer Research Department, FBGU Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Serov VN, President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, Acad. of RAS, MD, Prof, FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Sukhikh GT, Acad. of RAS, MD, Prof, Director of FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

Taranushenko TE, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Shestakova MV, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Endocrinology and Dialectology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director of FGBU Endocrinology Research Center of the RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, FGBU ERC

Shlyakhto EV, Acad. of RAS, MD, Prof, Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

Yavelov IS, MD, FGBU State Research Centre for Preventive Medicine of RF Ministry of Health

Editor in Chief: Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

Editorial Office: REMEDIUM LLC

Director General: Tatiana Kosareva

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova,

Natalia Marchenko, Irina Filippova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department: Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

Tel./fax: (495) 780-34-25/26/27(multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media No. ФС77-30814 of December 26, 2007 ISSN 2079-701X.

Catalogue Press of Russia-subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office.

The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Materials marked with a sign  are published on the rights of advertising.

The Issue was sent to the printer on March 26, 2018. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

© MEDITSINSKIY SOVET, 2018



ПЕРВЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

Москва / 23-28 сентября / 2018



- Конгресс Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов (РАТРО)
- Школа ESTRO (EUROPEAN SOCIETY FOR RADIOTHERAPY & ONCOLOGY)
- III Международные чтения памяти А.Ф. Цыба «Современные технологии в ядерной медицине: диагностика и лечение»
- Конгресс по раку молочной железы
- Конгресс по онкоортопедии
- Конгресс по торакоабдоминальной онкохирургии
- Конгресс по эндоваскулярной хирургии
- Конгресс «Вопросы патоморфологии»
- Конгресс организаторов здравоохранения в онкологии
- VII Всероссийский Конгресс КОНГРЕСС «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»
- Конгресс по эндоскопической хирургии
- Конгресс по нейроонкологии
- Конгресс «Сестринское дело»

Организаторы



Технический организатор



По вопросам участия обращайтесь: Юлия Пешкова, тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 146

Реклама

www.forum-forlife.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3-ЛЕТНЕГО ПОЛНОГО ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО

Иммунотерапия представляет новый перспективный подход к лечению диссеминированного рака легкого. Одним из зарегистрированных в России антиPD-1-препаратов является пембролизумаб (Китруда®), который применяется как во второй, так и – при условии высокого уровня экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$) – первой линии терапии. В данной работе представлено клиническое наблюдение высокоэффективного лечения пембролизумабом пациента с метастатической аденокарциномой.

Ключевые слова: пембролизумаб, мелкоклеточный рак легкого, PD-1, PD-L1.

K.K. LAKTIONOV, D.I. YUDIN, K.A. SARANTSEVA, K.P. LAKTIONOV, V.V. BREDER, E.V. REUTOVA
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow

A CLINICAL CASE OF 3-YEAR HIGHLY EFFICIENT PEMBROLIZUMAB THERAPY OF METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMA

Immunotherapy presents a new promising approach to the treatment of disseminated lung cancer. Pembrolizumab (Kitruda®) is one of the antiPD-1 drugs registered in Russia, which is used in both the second- and, in the event of high-level PD-L1 expression ($\geq 50\%$), the first-line therapy. This paper presents a clinical observation of a highly efficient pembrolizumab treatment of a patient with metastatic adenocarcinoma.

Keywords: pembrolizumab, non-small cell lung cancer, PD-1, PD-L1.

До настоящего времени основой тактики лечения метастатического мелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) при отсутствии драйверных мутаций остается химиотерапия. При этом эффективность химиотерапии НМРЛ в первой линии лечения составляет примерно 30%, а медиана общей выживаемости не превышает 10–12 мес. Кроме того, развитие побочных эффектов в ряде случаев приводит к досрочному завершению терапии и ухудшает прогноз заболевания [3, 5, 6]. Иммунотерапия представляет собой принципиально новый подход к лечению рака легкого, способный коренным образом изменить прогноз заболевания и значительно увеличить показатели выживаемости при диссеминированном НМРЛ [1, 10, 11]. До последнего времени неоднократно предпринимались попытки активации иммунной системы пациента с целью обнаружения и уничтожения опухолевых клеток, однако эффективность подобных подходов была недостаточной. Появление в клинической практике ингибиторов контрольных точек иммунитета позволило достичь реальных успехов в лечении больных диссеминированным НМРЛ. В основе механизма действия данных препаратов лежит блокирование взаимодействия рецептора программируемой клеточной гибели PD-1, локализованного на активированных Т-лимфоцитах, и лигандов программируемой клеточной гибели PD-L1/PD-L2, расположенных на опухолевых клетках. Т-лимфоциты имеют ко-ингибирующие молекулы CTLA-4 и PD-1, которые действуют как негативные регуляторы активации. Эти механизмы важны для защиты организма от аутоиммунных заболеваний, однако они с таким

же успехом используются опухолью для блокирования иммунного ответа. Показано, что высокая экспрессия PD-L1/PD-L2 в опухоли является одним из ключевых механизмов избегания злокачественными клетками надзора иммунной системы [2]. Препараты на основе моноклональных антител способны блокировать рецептор PD-1 Т-лимфоцитов и, таким образом, предотвращать их нейтрализацию при связывании с лигандами. Одним из таких препаратов является пембролизумаб (Китруда®) – моноклональное антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандами (PD-L1/PD-L2). Препарат показал высокую активность в лечении ряда злокачественных опухолей, в т. ч. у больных НМРЛ. В 2016 г. пембролизумаб был зарегистрирован в России в качестве терапии второй линии для пациентов с диссеминированным НМРЛ при наличии положительной экспрессии PD-L1 ($\geq 1\%$), прогрессирующих на предшествующей платиносодержащей химиотерапии, а в мае 2017 г. пембролизумаб был зарегистрирован для первой линии НМРЛ при наличии высокого уровня экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$). Основанием для регистрации послужили результаты ряда международных клинических исследований [7, 8, 10].

В мультикогортном исследовании KEYNOTE-001 была изучена эффективность пембролизумаба в зависимости от экспрессии PD-L1 и были выявлены пороговые уровни значений PD-L1: положительный – более 1% и высокий уровень – более 50%, которые были использованы в последующих исследованиях [4, 7, 9].

В исследовании II/III фазы KEYNOTE-010 проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности

пембролизумаба в двух дозовых режимах 2 и 10 мг/кг, препаратом сравнения был доцетаксел. В исследование было включено 1 034 пациента с положительной экспрессией PD-L1. Медиана общей выживаемости составила 10,4 мес. для пембролизумаба в дозе 2 мг/кг, 12,7 мес. – для пациентов, получивших пембролизумаб в дозе 10 мг/кг, и 8,5 мес. – для доцетаксела. При применении пембролизумаба (в обеих дозировках) общая выживаемость была выше, чем при использовании доцетаксела (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,58–0,88; $p = 0,0008$ и 0,61, 0,49–0,75; $p < 0,0001$ для группы пембролизумаба 2 и 10 мг/кг соответственно). При этом в группе пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (более 50%) разница оказалась еще более существенной: 14,9 мес. в группе пембролизумаба 2 мг/кг против 8,2 мес. в группе доцетаксела (0,54, 95% ДИ 0,38–0,77; $p = 0,0002$) и 17,3 мес. для пембролизумаба 10 мг/кг против 8,2 мес. для доцетаксела (0,50, 0,36–0,70; $p < 0,0001$). Нежелательные явления 3–5-й степени чаще наблюдались у пациентов, получавших доцетаксел: 35 против 13 и 16% в группах пембролизумаба 2 и 10 мг/кг соответственно [7].

Значительное преимущество пембролизумаба по сравнению с химиотерапией было продемонстрировано в исследовании KEYNOTE-024 [4, 12]. В исследование были включены больные НМРЛ с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$), ранее не получавшие терапии. Больные были рандомизированы в группы для получения либо пембролизумаба 200 мг в/в каждые 3 недели, либо стандартной химиотерапии первой линии на основе препаратов платины.

Медиана наблюдения в исследовании составила 25,2 мес. При этом 2-летняя общая выживаемость в группе пембролизумаба составила 51,2% (медиана ОВ – 30 мес.) и 34,5% в группе химиотерапии (с учетом высокой частоты кроссовера – 62,3%). Частота объективного ответа составила 44,8% в группе пембролизумаба и 27,8% в группе химиотерапии. Ответ на терапию пембролизумабом был длительный: медиана продолжительности ответа к моменту проведения анализа не была достигнута в группе пембролизумаба, тогда как в группе химиотерапии составила 7,1 мес. Нежелательные явления реже встречались в группе пембролизумаба.

Таким образом, у больных НМРЛ с высоким уровнем экспрессии PD-L1 использование иммунотерапии пембролизумабом в первой линии обеспечивает значительные преимущества в отношении общей выживаемости с одновременным снижением токсичности лечения по сравнению со стандартной химиотерапией.

В настоящий момент пембролизумаб показал достоверное улучшение результатов терапии НМРЛ по сравнению с химиотерапией в первой и второй линии у больных с положительным и высоким уровнем экспрессии PD-L1. Открытым остается вопрос о повышении эффективности лечения диссеминированного НМРЛ у больных с низким уровнем экспрессии PD-L1. Одним из возможных вариантов решения этой проблемы является комбинация иммунотерапии с химиотерапией или другими методами лечения (лучевой терапией и т. д.).

НАШ ОПЫТ

Учитывая, что в России пембролизумаб был зарегистрирован в конце 2016 г., у практикующих онкологов накоплен совсем небольшой опыт использования данного препарата. В отделении клинических биотехнологий ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 2015 г. по февраль 2018 г. 14 пациентов в рамках клинических исследований получили монотерапию пембролизумабом (10 пациентов в первой линии лечения, 4 во второй и более линиях лечения). У всех пациентов был установлен положительный статус экспрессии PD-L1.

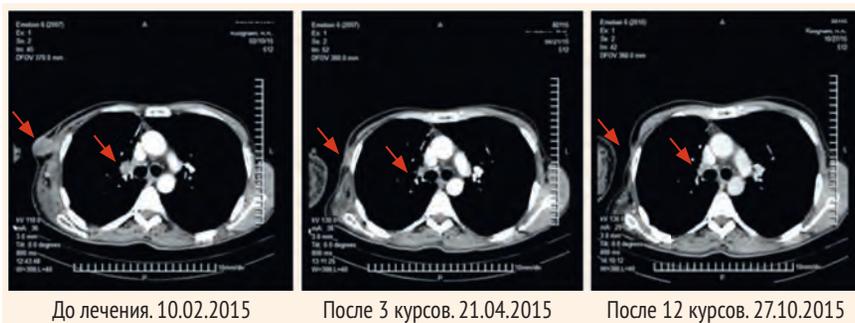
Несмотря на небольшой собственный опыт применения данного препарата, хотелось бы продемонстрировать случай успешной иммунотерапии пембролизумабом у пациента с метастатическим НМРЛ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В 2014 г. у пациента 54 лет был выявлен периферический рак верхней доли правого легкого, гистологически диагноз верифицирован как аденокарцинома. В июле 2014 г. пациенту выполнена верхняя лобэктомия справа. В августе 2014-го по поводу симптомного метастаза в правую лучевую кость, сопровождающегося выраженной болью и распадаем, выполнена ампутация правой верхней конечности. При дополнительном молекулярно-генетическом исследовании мутации EGFR или транслокации ALK выявлено не было. В октябре 2014 г. было зафиксировано прогрессирование заболевания в виде метастазов в левое легкое, кости, подмышечные лимфоузлы справа и культю правой верхней конечности. В октябре – декабре 2014 г. больному в рамках клинического исследования было проведено 4 курса химиотерапии по схеме «паклитаксел 200 мг/м² + карбоплатин АУС6 + бевацизумаб 15 мг/м²» со стабилизацией после двух курсов. В январе 2015 г. отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания – увеличение поражения в области культи правой верхней конечности, грудной стенки справа. Учитывая относительно удовлетворительное состояние больного и уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках высокий (более 50%), что позволило включить пациента в клиническое исследование KEYNOTE-010 в группу получающих пембролизумаб 10 мг/кг 1 раз в 3 недели. После трех курсов иммунотерапии отмечен выраженный клинический эффект, рентгенологически в рамках RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) зафиксирован частичный эффект, а после 12 – полный (*рис.*).

По условиям клинического исследования после 24 мес. применения пембролизумаба в дозе 10 мг/кг в январе 2017-го введение препарата было прекращено, и в дальнейшем пациент находился под динамическим наблюдением без какого-либо дополнительного лечения. На протяжении всего периода лечения и наблюдения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациента не отмечалось. В феврале 2018 г. полный клинический и рентгенологический эффект сохраняется. Общее время наблюдения для данного пациента составляет 37 мес. (после окончания терапии пембролизумабом – 13 мес.).

Рисунок. Динамика опухолевого ответа на терапию пембролизумабом 10 мг/кг каждые 3 недели



ОБСУЖДЕНИЕ

Иммуноонкологические препараты стремительно вошли в практику лечения диссеминированного метастатического НМРЛ. С каждым днем увеличивается количество публикаций, клинических наблюдений, связанных с применением данных препаратов. Не вызывает сомнений высокая эффективность данных препаратов у пациентов с НМРЛ во второй и последующих линиях терапии; в первой линии при высоком уровне экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$ для пембролизумаба) отмечается низкая токсичность и хорошая переносимость у большинства пациентов [1]. Появились первые данные по 3-летней (19 и 26%, первая и вторая-плюс линии лечения соответственно, KEYNOTE-001) и 5-летней (16%, вторая-плюс линия лечения, SA209-003, 2017) общей выживаемости пациентов на монотерапии анти-PD-1-препаратами. Каждый случай применения данных препаратов в клинической практике вызывает интерес. Важно отметить, что с появлением в арсенале онкологов ингибиторов контрольных точек изменилось отношение к оценке проводимой терапии, ключевым моментом стала общая выживаемость, качество жизни на фоне проводимого лечения, появились новые понятия (например, «псевдопрогрессия»), стали

фиксироваться случаи длительного контроля заболевания после планового или вынужденного отказа от продолжения иммунотерапии, из-за иммуноопосредованных осложнений.

Однако высокая стоимость препаратов, наряду с крайне высокой эффективностью лишь у части пациентов с метастатическим раком легкого, ставит перед клиницистами задачу по поиску предикторов эффективности иммунотерапии, повышения чувствительности к проводимому лечению. Получены весьма обнадеживающие

результаты лечения пациентов с высоким уровнем PD-L1, отмечается корреляция ответа опухоли на терапии пембролизумабом с уровнем данного предиктивного маркера. Несмотря на ряд ограничений, которыми обладает данный маркер: экспрессия PD-L1 может меняться со временем, быть гетерогенной даже в пределах одной опухоли, PD-L1 является единственным предиктивным маркером, подтвердившим свою прогностическую значимость в клинических исследованиях [4, 7, 9, 11, 12].

Вероятно, что повышения эффективности при использовании ингибиторов контрольных точек можно будет достичь за счет сочетания нового подхода с традиционными методами лечения. Имеющиеся клинические исследования и отдельные наблюдения по сочетанию различных методов лечения с иммунотерапией позволяют предположить, что будущее в лекарственном лечении метастатического рака легкого – за сочетанием иммунотерапии с химиотерапией и лучевой терапией, одновременным или последовательным их применением.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Окружнова М.А., Перегудова М.В. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*, 2016, 3: 17-24. Laktionov KK, Sarantseva KA, Breder VV, Okruzhnova MA, Peregudova MV. The role of immuno-oncology in the treatment of non-small cell lung cancer. *Zlokachestvennye Opukholi*, 2016, 3: 17-24.
2. Саранцева К.А., Лактионова Л.В., Реутова Е.В., Черненко П.А., Бредер В.В. Иммунология: формирование иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты. *Злокачественные опухоли*, 2016, 2: 5-13. / Sarantseva KA, Laktionova LV, Reutova EV, Chernenko PA, Breder VV. Immunology: creation of an immune response as a leading factor in antitumor protection. *Zlokachestvennye Opukholi*, 2016, 2: 5-13.
3. Bonomi P. Implications of key trials in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*, 2010, 116: 1155-64.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csöszöi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-33.
5. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2524-30.
6. Scagliotti G, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 3543-51.
7. Herbst R et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2016 Apr 9, 387(10027): 1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
8. Shaverdian N, Lisberg A, Bornazyan K et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2017. Published Online May 24, 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30380-7.
9. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2018-28.
10. Leighl N, Hellmann M, Hui R et al. KEYNOTE-001: 3-year overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab. *Journal of Clinical Oncology*, 2017 May, 35(15_suppl): 9011-9011. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9011.
11. Chae YK, Pan A, Davis AA, Raparia K et al. Biomarkers for PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer: Is PD-L1 Expression a Good Marker for Patient Selection? *Clin. Lung Cancer*, 2016, 17(5): 350-361.
12. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS $\geq 50\%$. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017 Nov, 12(11): 1793-1794.

КИТРУДА®

Открывает эру PD-1-ингибиторов в России¹

Сегодня: для терапии пациентов с меланомой и НМРЛ в 1 и 2 линиях²

Препарат Китруда® показан для лечения пациентов²:

- с неоперабельной или метастатической меланомой
- с распространенным НМРЛ, в 1 линии при экспрессии PD-L1 ≥ 50%*, во 2 линии при экспрессии PD-L1 ≥ 1%**

* при отсутствии мутаций EGFR и/или ALK

** и у которых наблюдается прогрессирование заболевания во время или после терапии препаратами платины или после лечения препаратами при наличии мутаций EGFR и/или ALK

Торговое название: Китруда®

МНН – пембролизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг). **Показания к применению:** Меланома – препарат Китруда® показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. **Немелкоклеточный рак легкого** – Препарат Китруда® показан в качестве терапии 1-ой линии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 ≥ 50% опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK). Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 ≥ 1% опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, которые ранее получали терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Китруда®. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Тяжелая степень почечной недостаточности. Средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности. Возраст до 18 лет. Беременность. Период грудного вскармливания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Специальных исследований фармакокинетического взаимодействия препарата Китруда® с другими лекарственными препаратами не проводили. Поскольку пембролизумаб выводится из кровотока за счет катаболизма, то не следует ожидать метаболических лекарственных взаимодействий. Следует избегать применения системных кортикостероидов или иммуносупрессантов до начала терапии препаратом Китруда®, учитывая их возможное влияние на фармакодинамическую активность и эффективность препарата Китруда®. Тем не менее, системные кортикостероиды или другие иммуносупрессанты можно использовать после начала лечения пембролизумабом для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций. **Особые указания.** У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно. **Применение в период беременности и кормления грудью:** Данные о применении пембролизумаба у беременных женщин отсутствуют. Нет данных о секреции пембролизумаба в грудное молоко. Пембролизумаб противопоказан в период грудного вскармливания. **Применение у детей:** Эффективность и безопасность препарата Китруда® у детей младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют. **Побочное действие:** Безопасность препарата Китруда® изучалась у 2799 пациентов в клинических исследованиях. Медиана продолжительности лечения составила 4,2 месяца, включая 1153 пациента, получавших лечение в течение ≥ 6 месяцев и 600 пациентов, получавших лечение в течение ≥ 1 года. Прием препарата Китруда® был отменен в связи с нежелательными реакциями, связанными с лечением у 5% пациентов. Связанные с лечением серьезные нежелательные явления (СНЯ), сообщенные в течение 90 дней после последнего введения препарата, отмечались у 10% пациентов, получавших препарат Китруда®. Наиболее частыми СНЯ, связанными с лечением, были пневмонит, колит, диарея и лихорадка. Самыми распространенными нежелательными явлениями отмечавшимися, по крайней мере, у 20% пациентов с меланомой, получавших терапию препаратом Китруда®, были усталость, зуд, сыпь, запор, диарея, нарушения со стороны лабораторных показателей. Самыми распространенными нежелательными явлениями отмечавшимися, по крайней мере, у 20% пациентов с НМРЛ, получавших терапию препаратом Китруда®, были снижение аппетита, одышка, тошнота, нарушения со стороны лабораторных показателей. У 2799 пациентов с меланомой и НМРЛ, получавших препарат Китруда® сообщалось о следующих случаях иммуноопосредованных нежелательных реакций (все степени тяжести): гипотиреоз – 8,5%, гипертиреоз – 3,4%, пневмонит – 3,4%, колит – 1,7%, гепатит – 0,7%, гипопизит – 0,6%, нефрит – 0,3%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%. Тяжелые инфузионные реакции отмечались у 6 (0,2%) из 2799 пациентов, получавших лечение препаратом Китруда®. **РУ выдано** на ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия.

Список литературы: 1. Государственный реестр лекарственных средств, <http://www.grls.rosminzdrav.ru>, доступ 18/08/17
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Китруда® (пембролизумаб)

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

За дополнительной информацией обращайтесь:
ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.msd.ru
ONCO-1212514-0021; 08-2017

реклама



Д.А. ФИЛОНЕНКО¹, к.м.н., С.В. ПЕТУХОВА², к.м.н., Е.И. ХАТЬКОВА³, К.А. ВОРОНЦОВА¹, к.м.н., Е.И. ЧИЧИКОВ¹, Б.М. МЕДВЕДЕВА¹, д.м.н., Л.Г. ЖУКОВА¹, д.м.н., профессор

¹ ФГБЦ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации», Москва

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

ПРИМЕНЕНИЕ РЕГОРАФЕНИБА У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

После внедрения в повседневную клиническую практику иматиниба и сунитиниба для терапии стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (СОЖКТ) выживаемость больных даже при диссеминированной болезни достигла 7–8 лет. Эффективность этих препаратов во многом определяется наличием и вариантами мутаций в генах C-KIT и PDGFR. Установлено, что на фоне терапии тирозин-киназными ингибиторами в большинстве опухолей возникают новые мутации, что во многом определяет развитие вторичной резистентности и прогрессирование болезни. Поиск возможностей преодоления резвившуюся или исходно существующую резистентность, обусловленную различными вариантами мутаций генов, остается актуальным. Регорафениб, продемонстрировавший способность блокировать рост опухоли при прогрессировании на иматинибе и/или сунитинибе, является одним из таких препаратов. В работе приводится обзор исследований, посвященных изучению эффективности регорафениба при диссеминированных СОЖКТ с учетом наличия и вариантов мутаций генов C-KIT и PDGFR, а также описание собственного клинического случая длительного применения препарата у больного, получавшего ранее и иматиниб, и сунитиниб.

Ключевые слова: стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, мультикиназные ингибиторы, регорафениб.

D.A. FILONENKO¹, S.V. PETUKHOVA², E.I. KHATKOVA³, K.A. VORONTSOVA¹, E.I. CHICHIKOV¹, B.M. MEDVEDEVA¹, L.G. ZHUKOVA¹

¹ N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Clinical Hospital of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution, Moscow

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

THE USE OF REGORAFENIB IN PATIENTS WITH DISSEMINATED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS A REVIEW OF THE LITERATURE, A CLINICAL CASE

The survival of patients even with disseminated disease reached 7–8 years after introduction of imatinib and sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) into everyday clinical practice. These drugs efficacy is largely determined by the presence and any mutations of C-KIT and PDGFR genes. It was established that new mutations appear in most tumours against the background of tyrosine kinase inhibitors therapy, which causes the development of secondary resistance and the progression of the disease in most cases. The search for opportunities to overcome the newly developed or initially existing resistance caused by different gene mutations continues to be of vital importance. One of such drugs is regorafenib, which has demonstrated antitumour activity against progression on imatinib and/or sunitinib. The paper reviews the studies of the efficacy of regoraphanib in patients with disseminated GIST, taking into account the presence and any mutations of C-KIT and PDGFR genes, and presents a description of their own clinical case of prolonged use of the drug in a patient who have received earlier both imatinib and sunitinib.

Keywords: stromal tumours of the gastrointestinal tract, multikinase inhibitors, regoraphanib.

ВВЕДЕНИЕ

Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (СОЖКТ) – самые часто встречаемые неэпителиальные опухоли ЖКТ [1]. В настоящее время для лечения диссеминированной болезни применяют иматиниб и сунитиниб. Относительно недавно в РФ был зарегистрирован новый мультитаргетный препарат – регорафениб (Стиварга). Применение сунитиниба и иматиниба позволило увеличить общую выживаемость больных с распространенной болезнью с 6 месяцев до 7–8 лет [2].

Однако, как правило, на фоне терапии возникает вторичная резистентность, которая связана с возникновением новых мутаций в опухоли, в связи с чем остается актуальным поиск новых препаратов, способных блокировать рост опухоли. Регорафениб показал высокую эффективность у больных, резистентных к иматинибу и сунитинибу, что связано с его способностью блокировать рост опухоли, вызванный наиболее часто встречаемыми вторичными мутациями (табл. 1). Первые данные о высокой эффективности регорафениба были получены в исследовании II фазы, включившем 34 пациента,

уже получавших ранее и иматиниб, и сунитиниб [3, 4]. Медиана времени без прогрессирования (ВБП) составила 13,2 месяца (при этом трое больных не имели признаков прогрессирования на протяжении более 3 лет), общей выживаемости (ОВ) – 25 месяцев, контроля над болезнью (ЧР + СБ) ≥ 16 недель удалось достичь в 76% случаев, в т. ч. у 6 больных – частичной регрессии опухолевых очагов (рис. 1).

В этом исследовании был проведен анализ предиктивной роли мутаций для терапии регорафенибом. Как известно, локализация мутаций в генах *C-KIT*, *PDGFRA* играет предиктивную роль для терапии иматинибом и сунитинибом. Предиктивная роль мутаций для терапии регорафенибом неизвестна. Регорафениб оказался наиболее эффективен при локализации мутаций в 11-м экзоне *C-KIT* и при дефиците *SDH* (табл.).

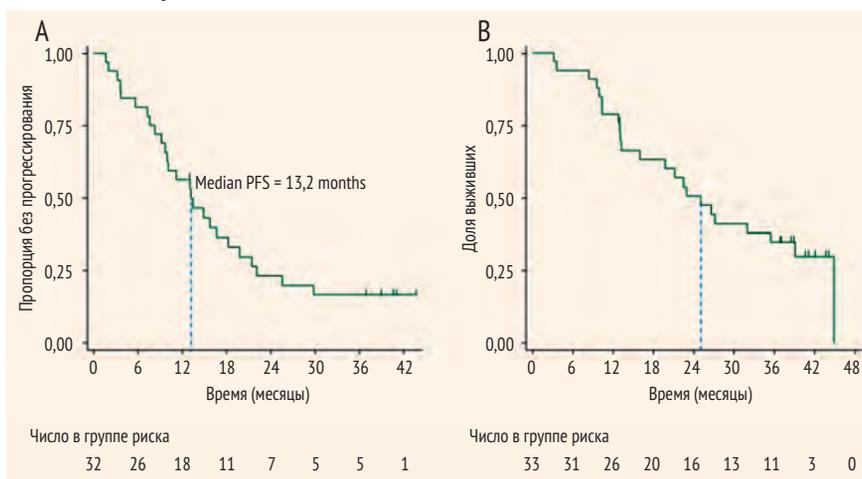
Сукцинатдегидрогеназа (*SDH*) – фермент цикла Кребса. Дефицит *SDH* – поломка, которая выявляется практически у всех больных с диким *C-KIT*, *PDGFRA* типом опухоли (до 80%). Частичный ответ на регорафениб был отмечен у всех больных с дефицитом фермента в опухоли (у 6 из 6). *SDH* катализирует превращение сукцината в фумарат – одну из реакций цикла Кребса, что приводит к повышению концентрации последнего в цитоплазме митохондрии. Клетка расценивает данную ситуацию как гипоксию, вследствие чего повышается продукция фактора гипоксии *HIF1a*, что опосредованно приводит к повышению экспрессии *VEGF* в опухоли – мишени для регорафениба. Эффективность регорафениба у больных с дефицитом *SDH* представляет собой особый клинический интерес, т.к. у этих больных иматиниб неэффективен, описаны единичные случаи эффективности сунитиниба. Таким образом, при дефиците *SDH* именно регорафениб показал высокую эффективность. На основании результатов этого исследования было инициировано исследование уже III фазы – GRID, которое позволило зарегистрировать регорафениб для терапии СОЖКТ. В исследование было включено 199 боль-

Таблица. Предиктивная роль мутаций

Предиктивная роль мутаций			
Генотип	n (%)	Объективный ответ n (%)	Медиана ВБП, мес.
11-й экзон <i>C-KIT</i>	19 (59%)	15 (79%)	13,2
9-й экзон <i>C-KIT</i>	3 (9%)	2 (67%)	5,7
<i>SDH</i>	6 (18%)	6 (100%)	10
<i>BRAF</i> 15-й экзон	1 (3%)	0	-
<i>SDH</i> неизвестно <i>BRAF</i> нет мутаций	1 (3%)	0	-
Неизвестный генотип	3 (9%)	2 (67%)	-
Всего	33	25 (76%)	13,2

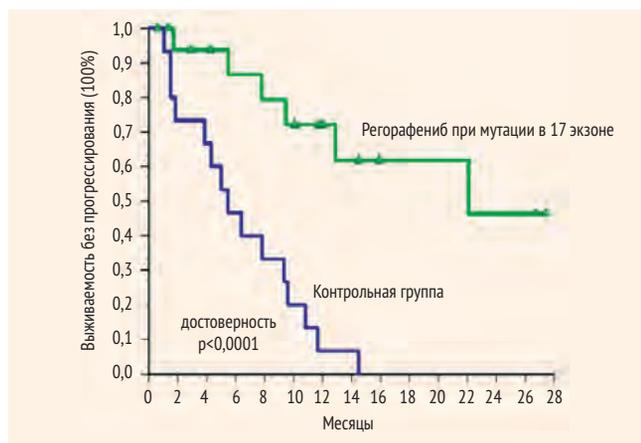
ных, получивших в предшествующих линиях лечения и иматиниб, и сунитиниб, 133 из которых получили регорафениб, 66 – плацебо [4]. Как и в более ранних исследованиях, и в этом было продемонстрировано достоверное увеличение ВБП в группе регорафениба по сравнению с плацебо – 4,8 vs 0,9 мес. ($p < 0,0001$). Основные нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени, связанные с регорафенибом, были представлены повышением АД у 23%, развитием ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) у 20%, диареей у 5%. Большинство НЯ легко контролировались за счет снижения дозы или временного прекращения приема препарата. По результатам исследования GRID в феврале 2013 г. было получено одобрение FDA на применение регорафениба у больных диссеминированными СОЖКТ в качестве третьей линии лечения после терапии иматинибом и сунитинибом. В РФ регорафениб также разрешен к применению в качестве третьей линии лечения.

Рисунок 1. ВБП и ОВ при применении регорафениба у больных, получавших иматиниб и сунитиниб



РЕГОРАФЕНИБ И ВТОРИЧНЫЕ МУТАЦИИ В 17-М ЭКЗОНЕ

Несмотря на то что иматиниб эффективно блокирует рост опухоли в 80–90% случаев, через 2–3 года у большинства больных развивается резистентность к проводимой терапии, причиной которой, как уже говорилось ранее, являются вторичные мутации. До 30–40% вторичных мутаций локализуется в 17-м экзоне гена *C-KIT*. Эта мутация определяет вторичную резистентность к иматинибу и первичную резистентность к сунитинибу. Эффективность регорафениба при локализации вторичных мутаций в 17-м экзоне неизвестна. В небольшом исследовании, опубликованном в 2017 г., Chan-Nan Yeh с

Рисунок 2. ВВП регорафениб vs контроль

соавт. провели сравнение эффективности регорафениба у 18 больных, в опухолях которых была выявлена вторичная мутация в 17-м экзоне, с результатами наблюдения за 15 больными, не получавшими регорафениб [5]. Исследование показало, что применение регорафениба существенно увеличивает время без прогрессирования – медиана ВВП составила 22,1 vs 5,5 месяцев (рис. 2), объективный ответ (ЧР + СБ ≥ 16 недель) – у 14 из 15 оцененных больных (93,3%): у 6 больных – ЧР, у 8 – стабилизация болезни.

Таким образом, при локализации вторичных мутаций в 17-м экзоне гена *C-KIT* применение регорафениба во второй линии лечения существенно увеличивает ВВП. Вероятно, именно таким больным во второй линии лечения имеет смысл назначать регорафениб, однако нужны клинические исследования на большем количестве больных.

РЕГОРАФЕНИБ И PDGFRA D842V

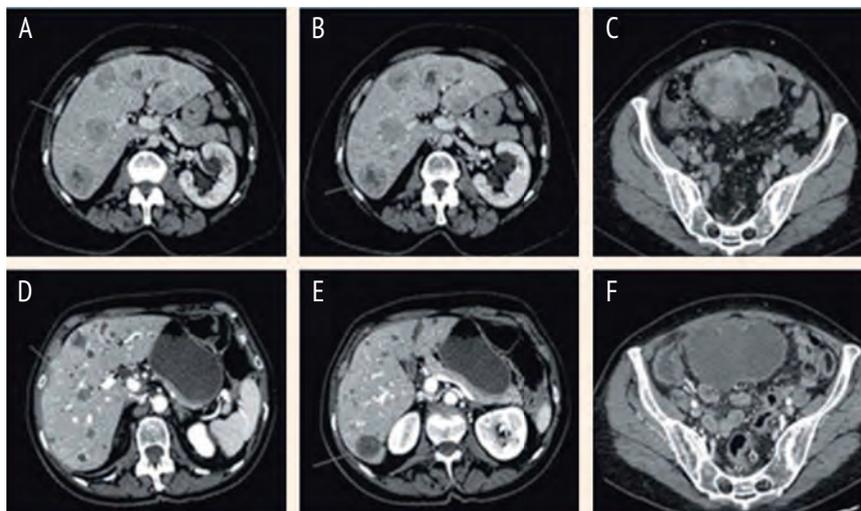
Особое место занимают СОЖКТ с мутацией в 18-м экзоне *PDGFRA* D842V (до 60% всех мутаций в гене), которые обладают первичной резистентностью к терапии иматинибом и сунитинибом, и для таких больных в настоящее время эффективного противоопухолевого препарата не существует. В литературе имеются лишь описания отдельных клинических наблюдений успешного применения регорафениба у пациентов, в опухолях которых выявлена подобная мутация в 18-м экзоне *PDGFRA*. Так, например, представлен случай пациентки 69 лет с диагнозом стромальной опухоли тонкой кишки с метастазами в печени с мутацией гена *PDGFRA* D842V в опухоли [6]. На момент установки диагноза у паци-

ентки были жалобы на боли в животе. При обследовании выявлена опухоль тонкой кишки до 11 см в диаметре с множественными метастазами в печени. В качестве первой линии лечения больная получила один из исследуемых в рамках клинических исследований ингибитор тирозинкиназ *C-KIT*/*PDGFRA*. При первом обследовании через 6 недель терапии исследуемым препаратом было отмечено прогрессирование заболевания по данным компьютерной томографии. Во второй линии лечения был назначен регорафениб, и уже через месяц терапии отмечен клинический эффект – уменьшение болевого синдрома, при компьютерной томографии достигнута частичная регрессия по *CHOI*-критериям (снижение плотности первичной опухоли и метастазов в печени) и стабилизация болезни по *RECIST* 1.1 (рис. 3). На момент публикации длительность эффекта составляла 20 месяцев без прогрессирования болезни.

ТЕКУЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕГОРАФЕНИБА У БОЛЬНЫХ СОЖКТ

Существует представление, что в опухоли одновременно присутствуют клоны опухолевых клеток с различными мутациями. Как известно, локализация мутаций в СОЖКТ играет предиктивную роль для терапии тирозинкиназными ингибиторами. Назначая первую линию лечения – иматиниб, учитываются клетки, которых большинство, а прогрессирование как раз происходит за счет резистентных клонов клеток, которые уже имеются или возникают на фоне терапии иматинибом. Следуя этой теории прогрессирования заболевания, в настоящее время активно изучается подход одновременного назначения нескольких тирозинкиназных ингибиторов в первой линии лечения с целью одновременного воздействия на несколько опухолевых клонов клеток с различными мутациями, в т. ч. комбинации с регорафенибом.

Иматиниб vs альтернирующий прием регорафениба и иматиниба в 1-й линии лечения. Рандомизированное

Рисунок 3. Эффект регорафениба, кистозная трансформация первичной опухоли и метастазов в печени

исследование II фазы альтернирующего применения иматиниба и регорафениба по сравнению с применением только иматиниба в I линии лечения больных диссеминированными СОЖКТ, 2 группы больных: А – иматиниб 400 мг/сут р.о., В – иматиниб 400 мг/сут р.о. 21 день, 7 дней перерыв, далее регорафениб 160 мг/сут р.о. 3 недели, неделя перерыв [7].

Эффективность регорафениба у больных с дефицитом SDH представляет собой особый клинический интерес, т.к. у этих больных иматиниб неэффективен, описаны единичные случаи эффективности сунитиниба

Альтернирующий прием сунитиниба и регорафениба после 3 стандартных линий терапии. Попеременный прием сунитиниба и регорафениба после прогрессирования как минимум на фоне 3 линий терапии, а также иматиниб, сунитиниб и регорафениб. Режим лечения: цикл терапии 28 дней, сунитиниб 37,5 мг/сут р.о. 3 дня, далее регорафениб 120 мг/сут 4 дня в течение цикла (эскалация доз сунитиниба до 50 мг/сут р.о. и регорафениба до 160 мг/сут р.о. до DLT) [8].

В настоящее время проводится исследование по изучению постоянного приема регорафениба в сниженной дозе 100 мг/сут р.о. ежедневно без перерыва – попытка улучшить переносимость регорафениба. По аналогии с сунитинибом, для которого существует два режима применения: с 2-недельным перерывом (4 недели 50 мг/сут р.о., 2 недели перерыв, т. н. 4/2 режим) и постоянный прием в меньшей дозе (37,5 мг/сут р.о. ежедневно без перерыва), что обладает лучшей переносимостью [9].

Также регорафениб изучается в 1-й линии лечения у больных с диким *C-KIT*, *PDGFRA*-типом опухоли [10].

ВЫВОДЫ

В настоящее время регорафениб является стандартом III линии лечения (после иматиниба и сунитиниба). Результаты небольшого исследования II фазы предполагают возможным применение регорафениба во II линии лечения при локализации вторичных мутаций в 17 экзоне. Небольшие пилотные исследования и имеющиеся описания клинических случаев предполагают возможное применение регорафениба и в I линии у больных с дефицитом SDH, и при мутации гена *PDGFRA* в 18-м экзоне 842 DV. Для более детального изучения этих показаний к применению регорафениба необходимы рандомизированные исследования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

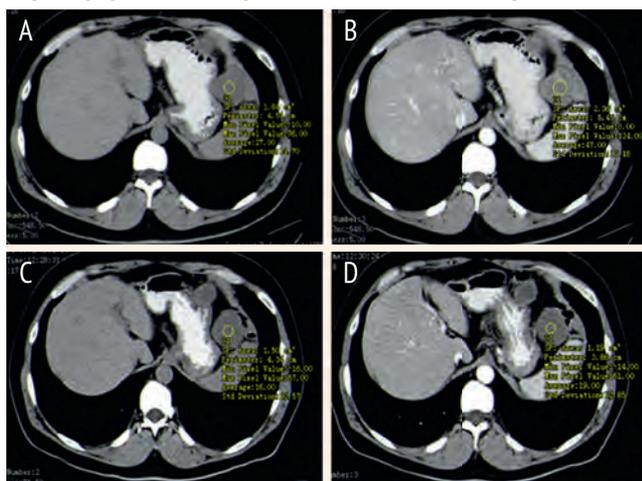
Пациент О., 1970 г. р., 48 лет, находится под наблюдением в онкологическом центре с 2007 г. (11 лет) по поводу стромальной опухоли забрюшинного пространства. В мае 2006 г. выполнено удаление опухоли забрюшинного пространства размерами 20 x 22 см с распадом на поверх-

ности, интраоперационно в брюшной полости было обнаружено 1500 мл геморрагического выпота. При морфологическом исследовании выявлена стромальная опухоль веретенноклеточного варианта строения с 28 митозами в 50 полях зрения, CD 117 позитивная (3+). При молекулярно-генетическом исследовании выявлена делеция гена *C-KIT* в 11-м экзоне 557-558. На момент постановки диагноза, в 2006 г., проведение адьювантной терапии не входило в стандарты лечения, однако пациенту была назначена терапия иматинибом в течение 2 месяцев. Через 10 месяцев после хирургического лечения, в марте 2007 г., выявлены метастазы по брюшине (3 очага размерами до 2 см максимально). С марта 2007 г. по ноябрь 2011 г. (4,5 года) пациент принимал иматиниб 400 мг/сут, на фоне терапии отмечалась частичная регрессия, исчезновение 2 узлов, один узел уменьшился в размерах. В ноябре 2011 г., через 4,5 года, отмечено появление новых метастазов по брюшине, в области брыжейки селезеночного изгиба поперечно-ободочной кишки до 1,1 x 1,0 см, доза иматиниба была увеличена до 800 мг/сут. В течение 3 месяцев, с января по апрель 2012 г., принимал иматиниб по 800 мг/сут, на фоне лечения отмечалась стабилизация болезни. В апреле 2012 г. выполнена резекция большого сальника, удаление опухолевых узлов по брюшине. Интраоперационно выявлено два опухолевых узла: в брыжейке ободочной кишки в области селезеночного изгиба 2,5 x 2,0 см и узел в большом сальнике до 1,0 см. При морфологическом исследовании – веретенноклеточная стромальная опухоль, при молекулярно-генетическом исследовании выявлена вторичная мутация *C-KIT* – точечная замена в 17 экзоне Y823D. В связи с тем что больному удалось выполнить оптимальную циторедуктивную операцию, было принято решение о продолжении приема иматиниба в дозе 400 мг/сут. В течение 8 месяцев, с апреля по декабрь 2012 г., был продолжен прием иматиниба. В декабре 2012 г. отмечено появление новых метастазов по брюшине (3 метастаза до 3,9 см), выполнена повторная попытка увеличения дозы иматиниба до 800 мг/сут, однако при первом же обследовании через 3 месяца отмечен рост метастазов. С февраля по май 2013 г. пациент принимал сунитиниб 50 мг/сут в режиме 4/2, на фоне которого отмечен дальнейший рост и появление новых метастазов по брюшине.

Результаты небольшого исследования II фазы предполагают возможным применение регорафениба во II линии лечения при локализации вторичных мутаций в 17 экзоне. Небольшие пилотные исследования и имеющиеся описания клинических случаев предполагают возможное применение регорафениба и в I линии у больных с дефицитом SDH, и при мутации гена PDGFRA в 18-м экзоне 842 DV

С июля 2013 г. начат прием регорафениба 160 мг/сут р.о. 3 недели, неделя перерыв. Через 3 месяца лечения отмечена кистозная трансформация контрольных метастазов, которая по компьютерной томографии характери-

Рисунок 4. Эффект регорафениба, кистозная трансформация контрольных метастазов по брюшине



А, В – до начала лечения, А – нативная фаза (плотность 27 едН), В – артериальная фаза (плотность 47 едН), размеры метастазов 4,4 и 3,2 см; С, D – через 3 месяца лечения, С – нативная фаза (плотность 16 едН), D – артериальная фаза – (плотность 19 едН), размеры метастазов без динамики – 4,4 и 3,2 см

зуется снижением плотности и отсутствием накопления контрастного препарата, что связано с миксоидной дегенерацией опухоли и практически полным отсутствием васкуляризации метастазов (рис. 4).

Регорафениб пациент принимал с июля 2013 г. по февраль 2016 г. (2,5 года). На фоне терапии отмечен острый тромбоз глубоких вен левой верхней конечности после 1 месяца приема препарата, в связи с чем пациент постоянно принимал антикоагулянтную терапию. Через 6 месяцев лечения был выявлен гипотиреоз, в связи с чем была назначена заместительная терапия L-тироксинами, на фоне которой достигнут эутиреоз. Эпизодически отмечалась диарея

1–2-й степени, с чем удавалось бороться увеличением интервалов между курсами и снижением дозы до 140 мг/сут. В феврале 2016 г. отмечено прогрессирование заболевания, появление метастазов в печени, рост размеров и увеличение плотности метастазов по брюшине (рис. 5).

После прогрессирования болезни пациенту был назначен пазопаниб, на фоне приема которого отмечен постепенный рост метастазов по брюшине, в печени. Тем не менее длительность приема пазопаниба составила 10 месяцев.

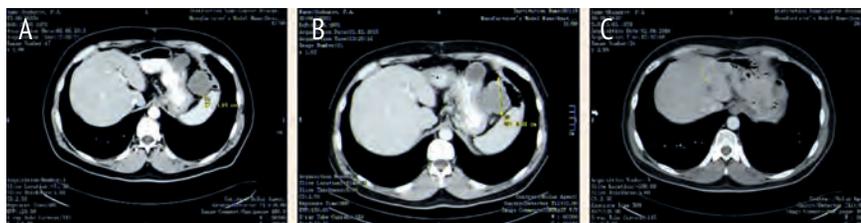
В марте 2017 г. пациент была включен в исследование ROETIG (NCT03171389) и начал принимать понатиниб. Терапия продолжается по настоящее время, с эффектом.

Таким образом, продолжительность жизни больного с метастатической болезнью к марту 2018 г. составляет 11 лет.

Данный клинический случай иллюстрирует возможность длительной, на протяжении 2,5 лет эффективной терапии регорафенибом с хорошо управляемой токсичностью и является ярким примером приведенного выше исследования об эффективности регорафениба при локализации вторичных мутаций в 17-м экзоне Y823D и первичной резистентности к сунитинибу.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Рисунок 5. Прогрессирование болезни на фоне регорафениба



А, В – прогрессирование, рост размера и увеличение плотности метастаза по брюшине с 4,8 см, плотность 19 едН (А), до 5,8, плотность 33 едН (В), С – появление метастазов в печени

ЛИТЕРАТУРА

- George S, Wang Q, Heinrich MC, Corless CL, Zhu M et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*, 2012, 30(19): 2401. Epub 2012 May 21.
- Ben-Ami E, Barysaukas CM, von Mehren M, Heinrich MC, Corless CL et al. Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy. *Ann Oncol*, 2016 Sep, 27(9): 1794-9. Epub 2016 Jul 1.
- Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P et al. GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2013, 381(9863): 295. Epub 2012 Nov 22.
- Chun-Nan Yeh, Ming-Huang Chen, Yen-Yang Chen, Ching-Yao Yang, Chueh-Chuan Yen, et al. A phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or a unresectable gastrointestinal stromal tumor harboring secondary mutations of exon 17. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 44121-44130.
- Grellety T, Kind M, Coindre J-M. Clinical activity of regorafenib in *PDGFRA*-mutated gastrointestinal stromal tumor. *Future Sci OA*, 2015 Nov 1, 1(4): FSO33. doi: 10.4155/fso.15.33. eCollection 2015 Nov.
- A randomised trial of Imatinib alternating with Regorafenib compared to Imatinib alone for the first line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) (ALT GIST) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02365441.
- Phase Ib study of sunitinib alternating with regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GIST (SURE) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02164240.
- Phase II study of Regorafenib continuous dosing of regorafenib in patients with GISTs. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02889328.
- Phase II Study of Regorafenib Continuous Dosing of Regorafenib in Patients With GISTs. ID Number: AMC1602. NCT Identifier: NCT02889328
- Single Agent Regorafenib in First-line for Metastatic/Unresectable KIT/PDGR Wild Type GIST (REGISTR). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02638766.

Стиварга®
(регорафениб) таблетки



ДЕЙСТВОВАТЬ ВОВРЕМЯ...

СТИВАРГА® достоверно увеличивает общую выживаемость у пациентов с мКРР и общим состоянием по ECOG 0-1 после прогрессирования на фоне стандартной терапии, независимо от статуса KRAS¹

СТИВАРГА®/STIVARGA®. Международное непатентованное наименование: Регорафениб/Regorafenib. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); Неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата, Детский возраст до 18 лет, Беременность и период грудного вскармливания. Тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью). Тяжелая степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: Очень часто: тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления,

дисфонгия, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, алопеция, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, головная боль, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. Часто: лейкопения, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, повышение активности трансаминаз, тремор, мышечно-скелетная ригидность, протеинурия, гипотиреоз, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО). *Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.

Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 23.08.2017. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. 1. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A. et al. for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381: 303–312.

МКРР – метастатический колоректальный рак.
Для специалистов здравоохранения.

Реклама
L.RU.MKT.01.2018.0721

АО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Телефон: +7 (495) 234 20 00. www.pharma.bayer.ru

АФЛИБЕРЦЕПТ: В ФОКУСЕ ВНИМАНИЯ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

В качестве второй линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки зарегистрирован новый антиангиогенный препарат афлиберцепт, применение которого с режимом FOLFIRI значительно уменьшает риск прогрессирования болезни (ОР = 0,758, $p = 0,00007$). В то же время добавление афлиберцепта в исследовании VELOUR привело к развитию у 83,5% пациентов нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести, включая не только осложнения, характерные для антиангиогенных препаратов, но и случаи диареи и нейтропении. В связи с этим онкологу необходимо разбираться в патогенезе, способах профилактики и лечения осложнений, связанных с применением афлиберцепта. Именно этим аспектам и посвящен данный обзор.

Ключевые слова: рак толстой кишки, афлиберцепт, побочные явления.

M.Yu. FEDYANIN, MD, N.N.Blokhin National Medical Research Cancer Centre of Oncology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow
AFLIBERCEPT: SIDE EFFECTS IN FOCUS

A new anti-angiogenic drug aflibercept has been authorized as a second-line therapy in patients with metastatic colon cancer. The use of this drug as part of FOLFIRI regimen significantly reduces the risk of disease progression (RR = 0.758, $p = 0.00007$). At the same time, the additional use of aflibercept in the VELOUR study led to the development of side effects of 3-4 degrees of severity in 83.5% of patients. In this case, the use of aflibercept in combination with FOLFIRI is not only associated with complications that are typical for anti-angiogenic drugs, but also with a high percentage of cases of diarrhea and neutropenia. In this regard, the oncologist should understand the pathogenesis, the methods for prevention and treatment of complications associated with the use of aflibercept. These particular aspects are highlighted in this review.

Keywords: colon cancer, aflibercept, side effects.

Афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из связывающихся с VEGF (эндотелиальными факторами роста сосудов) частей внеклеточных доменов рецептора VEGF 1 и рецептора VEGF 2, соединенных между собой доменом Fc (фрагмента, способного к кристаллизации) иммуноглобулина G1 (IgG1) человека. Препарат обладает противоопухолевой и антиангиогенной активностью. По результатам рандомизированного исследования III фазы препарат зарегистрирован в РФ только в сочетании с режимом FOLFIRI для лечения больных метастатическим раком толстой кишки [1]. Следует отметить, что комбинация афлиберцепта с FOLFOX оказалась не лучше режима FOLFOX в первой линии терапии, причем не только при раке толстой кишки [2], но и при раке пищевода-желудочного перехода [3]. Это объясняют результаты предклинических экспериментов, в которых синергизм действия отмечен при сочетании афлиберцепта с иринотеканом, но не с оксалиплатином [4].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ТОКСИЧНОСТЬ

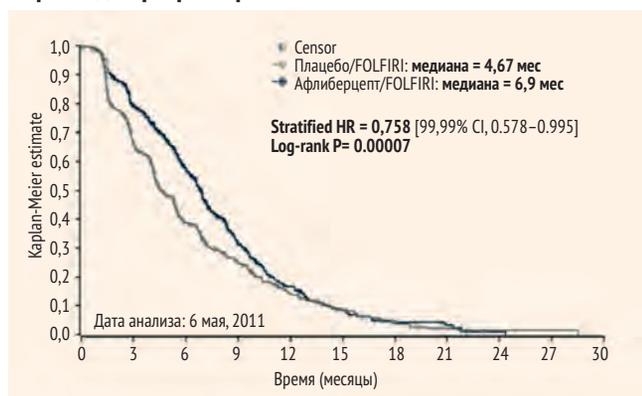
Среди препаратов с антиангиогенным действием при раке толстой кишки эффективны следующие: моноклональное антитело, связывающее VEGFA, – бевацизумаб, рекомбинантный белок для нескольких ростовых факторов – афлиберцепт (связывает все изоформы VEGF – А и В, а также PlGF), моноклональное антитело к экстрацеллюлярному домену VEGFR2 – рамцирумаб, ингибитор

тирозинкиназа VEGFR1-3 – регорафениб. Молекула афлиберцепта обладает большей связывающей способностью в сравнении с бевацизумабом в отношении VEGFA [5-11].

В 2011 г. были представлены результаты рандомизированного исследования эффективности афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI во второй линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки при прогрессировании болезни на фоне оксалиплатин-содержащей химиотерапии (VELOUR). Было показано, что добавление антиангиогенного препарата улучшает показатели продолжительности жизни (ОР = 0,817, $p = 0,0032$) времени до прогрессирования (ОР = 0,758, $p = 0,00007$) и повышает частоту объективного эффекта (19,8% против 11,1%, $p = 0,0001$) (рис. 1, 2) [1].

Интересен поданализ исследования VELOUR в группе пациентов, получавших бевацизумаб в первой линии лечения (это практически треть пациентов, включенных в исследование). Так как сам фактор применения бевацизумаба в первой линии статистически значимо не оказывал влияния на эффект афлиберцепта, то добавление последнего во второй линии обеспечило прибавку в медиане продолжительности жизни (ОР 0,862, 95ДИ 0,673–1,104) (рис. 3, 4). Следует отметить, что в исследовании VELOUR не была заложена достаточная статистическая база для демонстрации преимущества афлиберцепта над плацебо в запланированных подгрупповых анализах. Чтобы выделить подгруппу пациентов с выраженным ответом на терапию афлиберцептом, исследователи изучили, чем клинически отличаются пациенты, ответившие и не ответившие на терапию этим препаратом. К неблагоприятным

Рисунок 1. Исследование VELOUR (ITT популяция): время до прогрессирования



предикторам относились прогрессирование болезни в течение 6 месяцев с момента окончания адъювантной химиотерапии, низкий функциональный статус пациента (ECOG 2), поражение метастазами 2 и более областей. При исключении из анализа пациентов с данными факторами значительно улучшились показатели выживаемости на режиме FOLFIRI + афлиберцепт (OR 0,71) [12]. Таким образом, учитывая данные факторы, можно отбирать пациентов на терапию режимом FOLFIRI + афлиберцепт.

Добавление афлиберцепта в исследовании VELOUR приводит к развитию нежелательных явлений 3–4-й степени у 83,5% пациентов (табл. 1). При этом применение афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI ассоциировано не только с осложнениями, характерными для антиангиогенных препаратов, но и с большим процентом случаев диареи и нейтропении [1].

РЕЖИМ НАЗНАЧЕНИЯ АФЛИБЕРЦЕПТА

Афлиберцепт назначается в дозе 4 мг/кг, разводится в 250 мл физиологического раствора, вводится в/в капельно в течение 1 часа. Не требует премедикации. Последо-

Рисунок 3. Исследование VELOUR. Популяция пациентов, получавших бевацизумаб в первой линии: продолжительность жизни

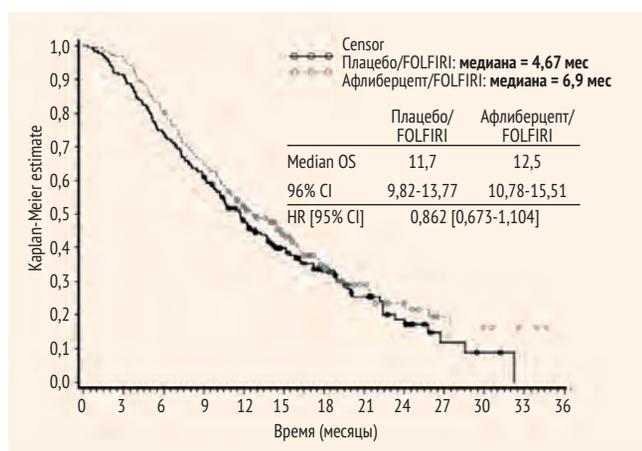


Рисунок 2. Исследование VELOUR (ITT популяция): продолжительность жизни

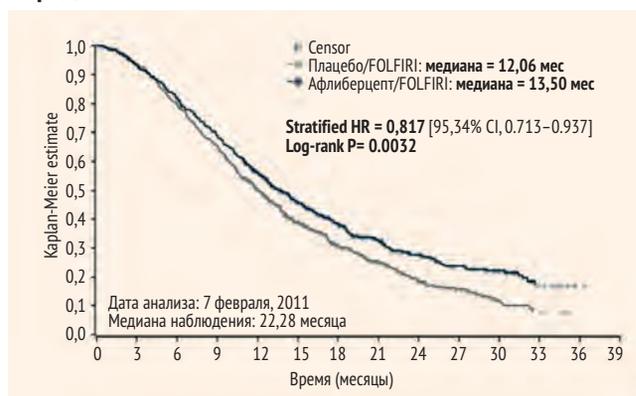


Таблица 1. Частота токсичности 3–4-й степени в исследовании с афлиберцептом

Побочные явления 3–4-й степени	VELOUR (афлиберцепт, все пациенты) [1]	VELOUR (афлиберцепт, пациенты после бевацизумаба) [1]
Нейтропения	36,7%	19,9%
Диарея	19,3%	18,7%
Слабость	16,9%	14,6%
Венозные тромбозы и эмболии, осложнения и ТЭЛА	7,9%	9,3%
Мукозиты	13,7%	10,5%
Протеинурия	7,9%	9,4%
Артериальная гипертензия	19,3%	16,4%
Кровотечения	2,9%	3,5%

Рисунок 4. Исследование VELOUR. Популяция пациентов, не получавших бевацизумаб в первой линии: продолжительность жизни

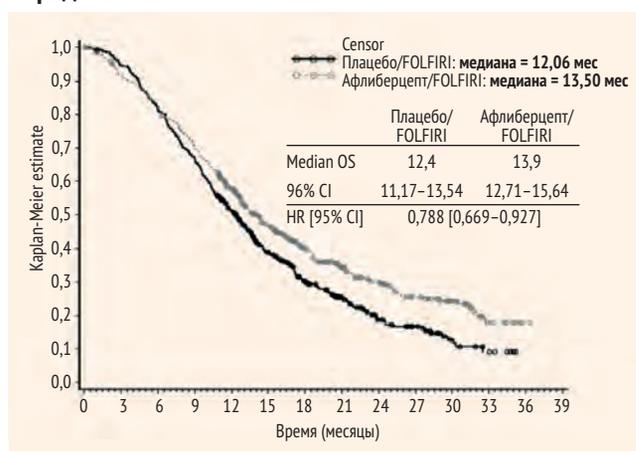


Таблица 2. Режим FOLFIRI + афлиберцепт

Препарат	Доза	Время инфузии
Афлиберцепт	4 мг/кг	1 час
Иринотекан	180 мг/м ²	1,5 часа
Лейковорин*	400 мг/м ²	2 часа
5-фторурацил	400 мг/м ²	Болюс (<5 минут)
5-фторурацил	2400 мг/м ²	46 часов

Примечание. *При левовращающем изомере лейковорина доза снижается до 200 мг/м². **Возможно проведение параллельной инфузии иринотекана и лейковорина длительностью 2 часа – это сократит общее время инфузии.

вательность введения препарата с режимом FOLFIRI 1 раз в 2 недели представлена в *таблице 2*. Лечение проводят до прогрессирования заболевания или появления непереносимой токсичности [1].

ПРОФИЛАКТИКА ТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ

Тошнота и рвота

Режим FOLFIRI относится к схемам с умеренной эметогенностью. В соответствии с последними рекомендациями ASCO 2017 года, данный режим требует назначения комбинации антагонистов серотониновых рецепторов 5-HT₃ (ондансетрон 16 мг, гранисетрон 1 мг, трописетрон 5 мг или полонсетрон 0,25 мг в/в или эквивалентные дозы для приема внутрь) в комбинации с 8 мг дексаметазона в 1-й день. При отсроченной тошноте может быть предложена терапия дексаметазоном 8 мг во 2-й и 3-й день [13].

Диарея

При синдромах Жильбера, Криглера – Найяра и других состояниях, обусловленных наличием определенных полиморфизмов гена UGT1A1, снижается гликозилирование метаболита иринотекана, что приводит к аккумуляции последнего и повышению токсичности (диарея и миелосупрессия). Полиморфизм гена UGT1A1*28 или вариант 7/7 встречается у 6–12% больных от всей популяции. При наличии данного полиморфизма или при повышении билирубина (синдром Жильбера) до 1,5–3 норм рекомендуется уже с 1-го курса снизить дозу иринотекана на 25% [14, 15].

У пациентов старше 65 лет применение иринотекана ассоциировано с повышением частоты гастроинтестинальной токсичности. Среди пациентов старше 70 лет доза иринотекана с 1-го курса должна быть редуцирована на 20% [16].

Острая диарея (в первые 24 часа) как проявление холинергического синдрома, вызванного иринотеканом, купируется назначением атропина сульфата 0,5–1 мл п/к. При возникновении данного синдрома со следующего курса возможна его профилактика п/к введением 0,5–1 мл раствора атропина сульфата перед иринотеканом [17].

Ладонно-подошвенный синдром

На начальном этапе данный тип осложнений характеризуется развитием явлений типичной дисестезии. Пациенты описывают различные ощущения – от покалывания до жжения, которые длятся в течение нескольких дней. В дальнейшем развиваются двусторонняя, болезненная, асимметричная эритема с хорошо демаркированным краем и напряженные волдыри, переходящие в гиперкератоз. Иногда боль несоизмерима с изменениями на коже.

При терапии фторпиримидинами медиана времени возникновения данного типа осложнения приходится на 72–79-й дни лечения. Это говорит о необходимости оценки состояния кожных покровов в процессе всего лечения.

Пациентам необходимо советовать носить свободную обувь во время лечения фторпиримидинами, обрабатывать кожу безалкогольными увлажняющими кремами, избегать контакта с горячей водой и выраженной физической активности (длительных прогулок, подъема сумок и т. п.). Рекомендуется вкладывать мягкие стельки в обувь, использовать толстые хлопчатобумажные перчатки и носки [17]. Для профилактики с 1-го дня приема противоопухолевого препарата наносить 10%-ный увлажняющий крем с мочевиной (Eucerin, Atrix, Clarena Urea Foot и т. п.) на ладони и подошвы 3 раза в день. При болезненных ощущениях несколько раз в день местно наносить кремы и мази с кортикостероидами (clobetasol, betamethasone) и анестетиками (lidocaine, prilocaine/lidocaine).

При возникновении токсических реакций активно применяют возможность редукции доз химиопрепаратов в схеме FOLFIRI + афлиберцепт. Ниже в *таблице 3* и *4* представлены дозовые уровни препаратов режима FOLFIRI + афлиберцепт, а также рекомендации редукции доз химиопрепаратов при различных видах токсичности (*табл. 3–5*).

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТЕРАПИИ АФЛИБЕРЦЕПТОМ

Артериальная гипертензия

Патогенетической основой данного осложнения является обратимое снижение уровня такого вазодилатора, как оксид азота (NO), и активация выработки такого вазоконстриктора, как эндотелин-1 (ET-1) [18]. Перед началом терапии афлиберцептом необходимо изучить кардиологический анамнез пациента, измерить АД. При наличии

Таблица 3. Дозовые уровни редукции для режима FOLFIRI + афлиберцепт

Препарат	Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3
афлиберцепт	2 мг/кг	-	-
иринотекан	150 мг/м ²	120 мг/м ²	-
5-фторурацил (болюс)	320 мг/м ²	270 мг/м ²	230 мг/м ²
5-фторурацил (инфузия)	1920 мг/м ²	1600 мг/м ²	1360 мг/м ²

артериальной гипертензии – назначить или скорректировать дозы антигипертензивных препаратов. Объяснить пациенту важность ежедневного мониторинга АД на фоне терапии афлиберцептом. В 1-й день каждого курса необходимо измерять АД в положении сидя после как минимум 5 минут отдыха. При АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. необходимо повторное измерение АД для верификации.

Частота возникновения артериальной гипертензии при применении афлиберцепта составляет 41,4% (все степени),

из них 19,3% – случаи гипертонии 3–4-й степени. Наиболее часто все случаи токсичности, а также 3–4-я степень артериальной гипертензии развиваются на первых 2 курсах лечения [1]. Для адекватного ведения пациента необходимо провести правильное стадирование повышения АД.

1-я степень артериальной гипертензии по NCI CTCv4.03 представляет собой повышение АД: систолического до 120–139 или диастолического до 80–89 мм рт. ст. Никаких действий не требуется [19].

Таблица 4. Изменения доз режима FOLFIRI при гематологической токсичности

Гематологическая токсичность	5-фторурацил (болюс)	5-фторурацил (инфузия)	Иринотекан
Нейтропения/тромбоцитопения 2-й степени	Снизить на 1 дозовый уровень	Снизить на 1 дозовый уровень	Не изменять
	При последующих курсах, при условии что нейтрофилы более 1500 кл/мкл, тромбоциты более 100 тыс. кл/мкл, возможно вернуться к изначальным дозам		
Нейтропения/тромбоцитопения 3–4-й степени	Временно прекратить или пропустить введение препаратов. При восстановлении показателей нейтрофилы более 1000 кл/мкл, тромбоциты более 75 тыс. кл/мкл возобновить введения в дозах на 1 уровень ниже. Последующие курсы проводить в пониженных дозах. При задержке начала следующего курса терапии в связи с нейтропенией возможно на следующих курсах назначать профилактически Г-КСФ		
Фебрильная нейтропения	Временно прекратить или пропустить введение препаратов. При восстановлении показателей и нормализации температуры (нейтрофилы более 1000 кл/мкл, тромбоциты более 75 тыс. кл/мкл) возобновить введения в дозах на 1 уровень ниже. Последующие курсы проводить в пониженных дозах. Желательна профилактика фебрильной нейтропении на последующих курсах лечения препаратами Г-КСФ		

Таблица 5. Изменения доз режима FOLFIRI при негематологической токсичности

Негематологическая токсичность	5-фторурацил (болюс)	5-фторурацил (инфузия)	Иринотекан
Диарея			
2-я степень	Снизить на 1 дозовый уровень	Снизить на 1 дозовый уровень	Не изменять
	При нормализации стула – последующие курсы возможно проводить в полных дозах		
3–4-я степень	Прекратить введения 5-фторурацила и иринотекана, при снижении уровня диареи ≤ 2 степени в ходе следующего курса лечения применение 5-фторурацила и иринотекана можно возобновить в дозе на 1 уровень ниже. Последующие курсы проводить в пониженных дозах		
Стоматит			
2-я степень	Снизить на 1 дозовый уровень	Снизить на 1 дозовый уровень	Не изменять
3–4-я степень	При разрешении мукозита возможно последующие курсы проводить в полных дозах. Прекратить введения 5-фторурацила, при снижении уровня стоматита ≤ 2 степени в ходе следующего курса лечения применение 5-фторурацила и иринотекана можно возобновить в дозе на 1 уровень ниже. В последующие курсы при полном разрешении мукозита проводить введения 5-фторурацила в сниженных дозах, введения оксалиплатина/ иринотекана проводить в прежней дозе		
Рвота			
3-я степень	Не изменять	Не изменять	Не изменять
4-я степень	Снизить на 1 дозовый уровень	Снизить на 1 дозовый уровень	Снизить на 1 дозовый уровень
	Последующие курсы проводить в пониженных дозах		
Ладонно-подошвенный синдром			
2-я степень	Не изменять	Не изменять	Не изменять
3-я степень	Снизить на 1 дозовый уровень	Снизить на 1 дозовый уровень	Не изменять
4-я степень	Снизить на 2 дозовых уровня	Снизить на 2 дозовых уровня	Не изменять

2-я степень – повышение АД: систолического до 140–159 или диастолического до 90–99 мм рт. ст.; симптомное повышение диастолического АД > 20 мм рт. ст. или более 140 и 90 мм рт. ст., если ранее АД было в пределах нормы. Требуется назначения антигипертензивных препаратов, таких как блокаторы Са-каналов, β-блокаторы, ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II. Доза афлиберцепта не меняется, перерыв в лечении не проводится. Четких указаний, какие выбирать антигипертензивные препараты, нет. Ряд исследователей отдают предпочтение ингибиторам АПФ или антагонистам рецепторов ангиотензина II, так как они параллельно снижают риск развития протеинурии. В других работах, исходя из патогенеза развития гипертензии, рекомендуют применять ингибиторы Са-каналов. Следует с осторожностью относиться к назначению диуретиков, так как последние могут увеличить риск диареи, дегидратации и, соответ-

ственно, гиповолемии, особенно у пожилых пациентов на фоне терапии режимом FOLFIRI + афлиберцепт.

3-я степень – повышение систолического давления ≥160 мм рт. ст. или диастолического ≥100 мм рт. ст., требуется назначение или коррекция антигипертензивной терапии (назначение более 1 антигипертензивного препарата или интенсификация предшествующей схемы антигипертензивной терапии). Необходимо приостановить применение афлиберцепта до достижения контроля над АД (снижение до ≤140/90 мм рт. ст. или систолического АД до <160 мм рт. ст. при диастолическом АД <90 мм рт. ст.). Следует добиться контроля АД в течение 2 недель. Если удалось за 2 недели к началу очередного курса добиться указанных целевых значений АД, то дозу афлиберцепта не пропускают и не снижают. Если не удается к началу очередного курса снизить АД до соответствующих показателей, то введение афлибер-

Рисунок 5. Тактика ведения пациента с артериальной гипертензией

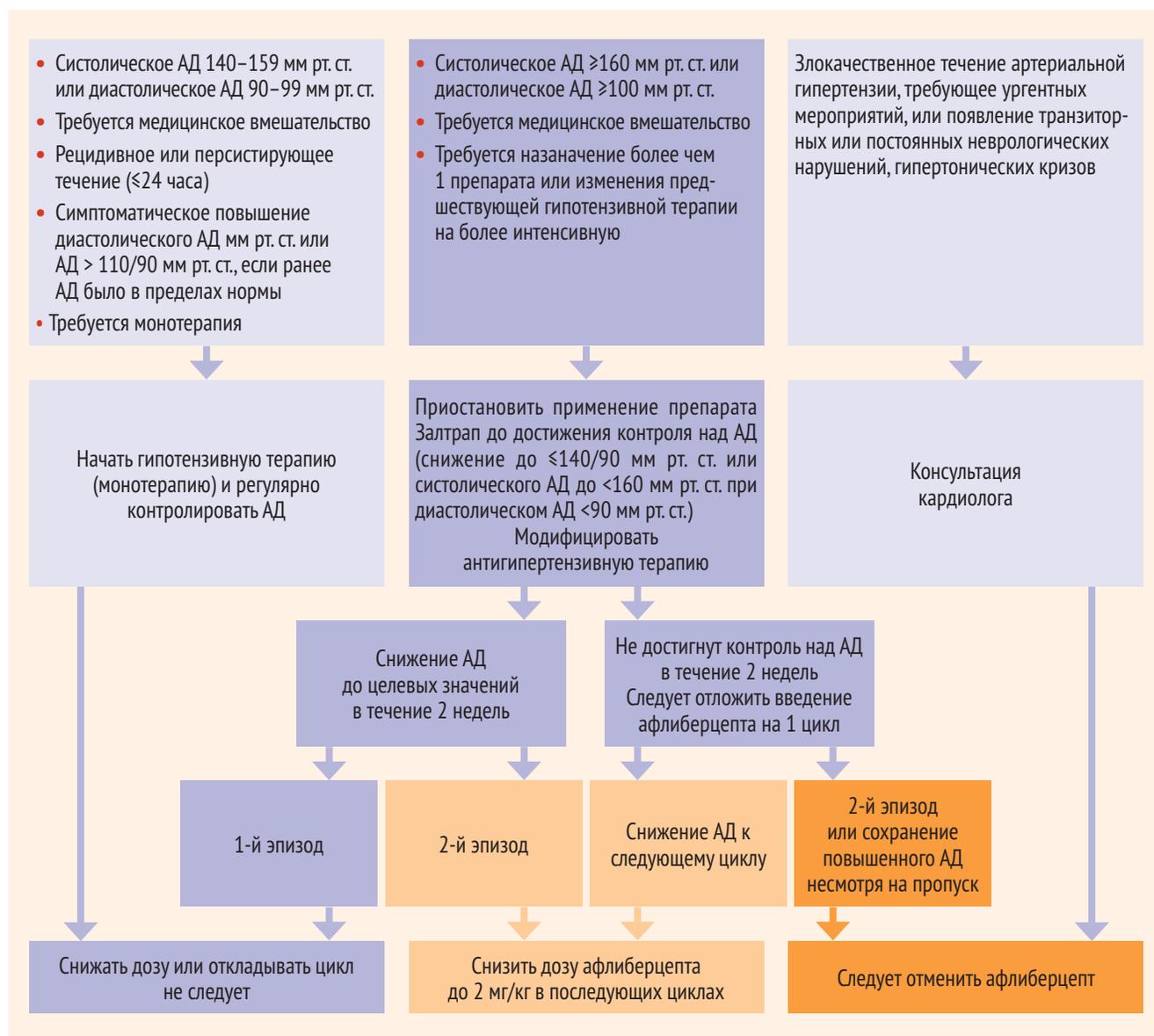
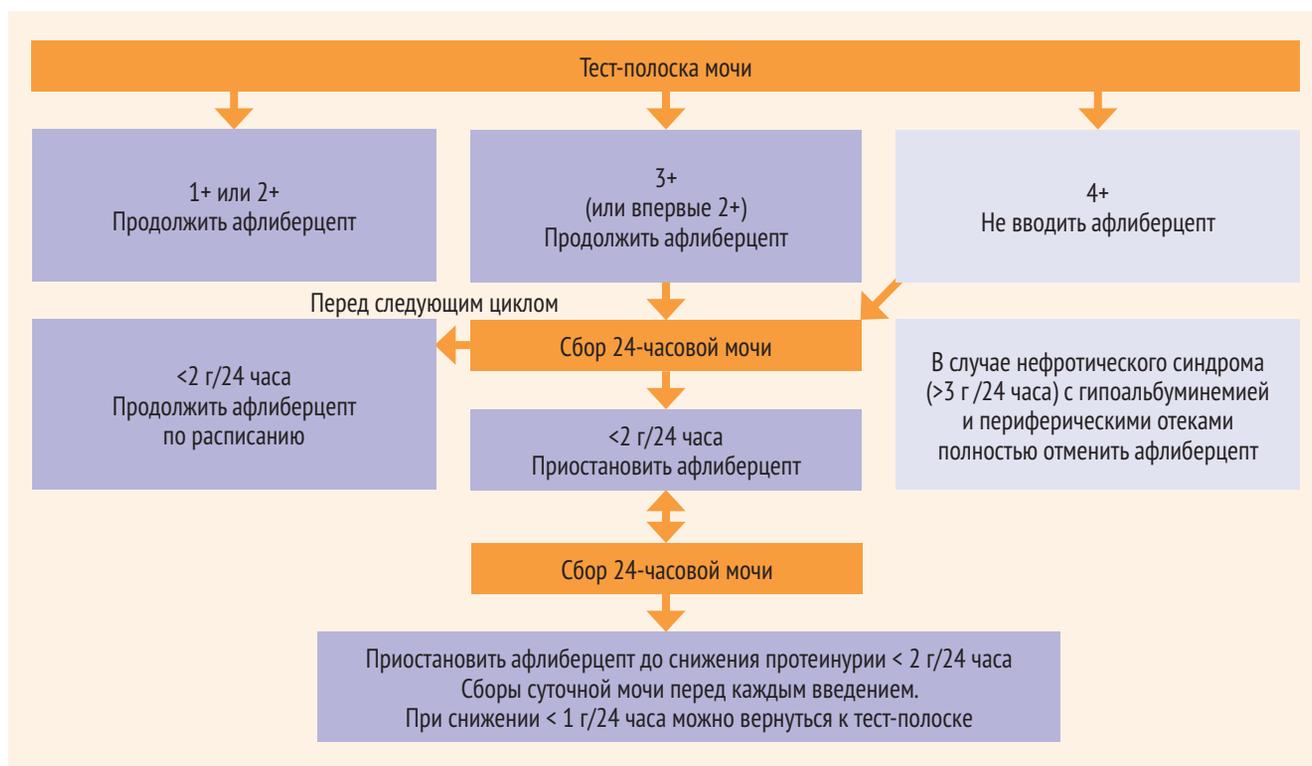


Рисунок 6. Алгоритм наблюдения и ведения больных с протеинурией

цепта пропускают с последующей редукцией дозы афлиберцепта до 2 мг/кг. Аналогично и при повторном эпизоде артериальной гипертензии 3-й степени, после достижения целевых значений АД дозу афлиберцепта снижают до 2 мг/кг [19].

4-я степень – злокачественное течение артериальной гипертензии, требующее urgentных мероприятий, или появление транзиторных или постоянных неврологических нарушений. Афлиберцепт отменяется полностью (рис. 5) [19].

Протеинурия

В основе появления белка в моче на фоне терапии антиангиогенными препаратами лежит нарушение работы гломерулярной и перитубулярной капиллярной сети почек, так как VEGF (мишень для бевацизумаба и афлиберцепта) поддерживает нормальную функцию капиллярной сети [20]. В исследовании VELOUR протеинурия (любой степени) была зарегистрирована у 62,2% пациентов, получавших афлиберцепт. Следует отметить, что в обеих терапевтических группах при исходной оценке протеинурия 1–2-й степени отмечалась со схожей частотой (афлиберцепт – 13,6% и плацебо – 14,6%). Протеинурия 3–4-й степени наблюдалась у 7,9% пациентов из группы афлиберцепта, при этом только у 2 (0,3%) участников была зарегистрирована протеинурия 4-й степени или нефротический синдром. Протеинурия была наиболее частой причиной досрочной отмены афлиберцепта. У 29 (4,7%) пациентов, получавших афлиберцепт, исследователи прекратили лечение этим препаратом в среднем после 7 циклов, при этом они продолжали тера-

пию только FOLFIRI в среднем на протяжении 8 дополнительных циклов [1].

Перечисленное подчеркивает необходимость определения белка в моче с помощью тест-полоски перед каждым введением афлиберцепта. Терапию афлиберцептом следует приостановить в случае протеинурии ≥ 2 г/сут и возобновить, когда протеинурия будет составлять < 2 г/24 ч. В случае рецидива терапию следует приостановить до тех пор, пока протеинурия не будет составлять < 2 г/24 ч, после чего дозу снижают до 2 мг/кг. Пациентам с нефротическим синдромом или тромботической микроангиопатией (заподозрить последнюю можно при сочетании протеинурии и гематурии) афлиберцепт следует отменить (рис. 6) [19].

Диарея

В исследовании VELOUR диарея ≥ 3 степени была отмечена у 19,3% пациентов, получавших афлиберцепт, однако она регистрировалась только в 2,8% курсах афлиберцепта. У большинства пациентов (76,3%) диарея возникла лишь однократно. Только у 2 (0,3%) пациентов в группе афлиберцепта была диарея 4-й степени. Большинство явлений в обеих терапевтических группах наблюдались во время первых 4 циклов. У большинства пациентов отмечался только один эпизод тяжелой диареи. Диарея привела к преждевременной отмене FOLFIRI у 8 (1,3%) больных в группе афлиберцепта [1]. В том случае если приходится отменять режим FOLFIRI в связи с диареей, пациента можно оставить на монотерапии афлиберцептом до прогрессирования. У пациентов пожилого возраста требуется более тщательное наблюдение

(в связи с риском обезвоживания). Тактика ведения пациента с диареей представлена на рисунках 7 и 8. При 1-й степени (жидкий стул до 4 раз в день или небольшое увеличение отделяемого по стуле в сравнении с началом лечения) необходимо оценить диету пациента:

- адекватное употребление жидкости (пить 8–10 стаканов жидкости в день),
- избегать употребления нерастворимых волокон, кофеина, лактозы, жареной пищи,
- добавить растворимые волокна: рис, хлопья, тосты из белого хлеба, бананы,
- частое питание небольшими порциями.

Начать прием лоперамида: 4 мг р.о., затем 2 мг р.о. после каждого эпизода до разрешения (не более 16 мг/сут) или за 30 минут до приема пищи. При частой диарее эпизодом следует считать период времени в 40 минут. Не требует отсрочки или изменения схемы химиотерапии и доз афлиберцепта [21, 22, 19].

При 2-й степени диарее (стул 4–6 раз в день или умеренное увеличение отделяемого по стуле) тактика аналогична той, что применяется при 1-й степени, только требуется отсрочка в противоопухолевом лечении и коррекция доз химиопрепаратов на следующем курсе

после нормализации стула до 0–1-й степени (табл. 5). Если после 12–24 часов лечения улучшения не наступит, то назначаются пероральные формы фторхинолонов. Лоперамид не следует применять более 2 суток. При усугублении диарее необходимо пригласить больного в клинику. В некоторых клиниках рекомендуют прием Смекты, препаратов для восстановления микрофлоры – Энтерола (по 2 капсулы x 2 раза в день) либо Бактисубтила (по 2 x 3 раза в день), Эуфлорина L и Эуфлорина В по 20 мл в день либо Линекса по 1 капсуле 3 раза в день [21, 21].

Осложненная форма диарее, сопровождающаяся судорогами, тошнотой и рвотой ≥ 2 степени, ухудшением соматического статуса, лихорадкой, сепсисом, нейтропенией, дегидратацией, кровотечением, требует экстренной госпитализации [21, 22].

При 3-й степени диарее (≥ 7 эпизодов в сутки или выраженное увеличение отделяемого по стуле, недержание стула или состояние, ограничивающее повседневную активность) или 4-й степени (жизнеугрожающее состояние, требующее ургентных мероприятий) пациента госпитализируют, выполняют анализы крови, включая определение уровня электролитов, общий анализ крови, анализ

Рисунок 7. Тактика ведения пациента с диареей 1–2-й степени

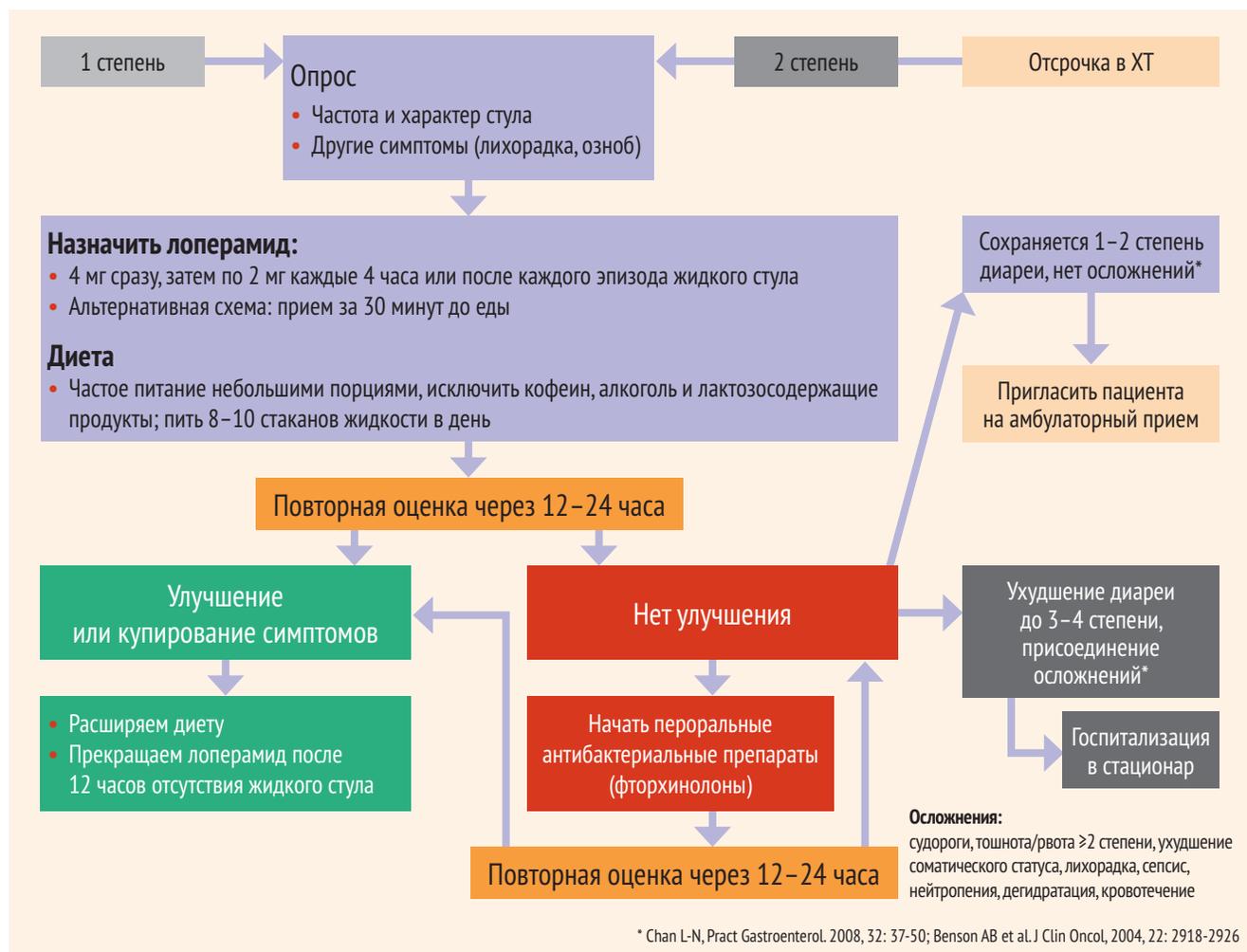
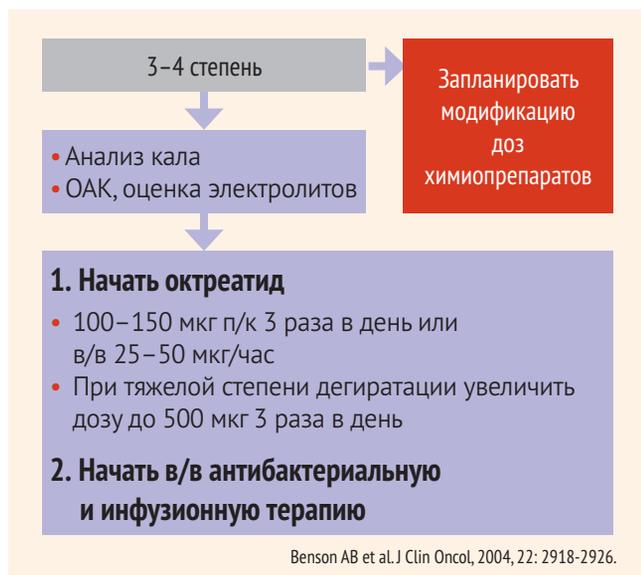


Рисунок 8. Тактика ведения пациента с диарей 3–4-й степени



кала, тест на токсин *Cl. Difficile*. Переходят на внутривенное введение антибактериальных препаратов. Проводится адекватная инфузионная терапия, назначается октреатид по 100–150 мкг 3 раза в день подкожно или 0,25 мкг/ч внутривенно. При рефрактерном течении диареи дозу октреатида можно увеличивать до 500 мкг 3 раза в день подкожно. После нормализации стула до 0–1-й степени требуется коррекция доз препаратов на следующем курсе [21, 22].

Дисфония

Среди пациентов, получавших афлиберцепт, порядка 23–37% больных отмечают дисфонию различной степени выраженности, которая может проявляться охриплостью, слабостью голоса или грубым голосом. Причина данного типа осложнения пока точно не известна, возможно, в основе токсичности лежит снижение васкуляризации и гидратации слизистой оболочки, выстилающей голосовые складки, что приводит к их ригидности [23]. Данный тип осложнений проходит после отмены препарата, однако сама по себе дисфония не может являться причиной отмены или редукции доз афлиберцепта [19].

Осложнение заживления ран

При применении афлиберцепта, как и других антиангиогенных препаратов, отмечаются проблемы с заживлением послеоперационных ран и повышается риск хирургических осложнений. В связи с этим рекомендуется выдерживать сроки: должно пройти минимум 4 недели (желательно 1–2 месяца) с момента хирургического вмешательства до начала терапии афлиберцептом или с момента последнего введения афлиберцепта до хирургического вмешательства [19]. Напомним, что период полувыведения препарата, связанного с альбумином, составляет 19–21 день [24]. При выполнении малоинвазивных процедур (экстракция зуба, установка венозного порта и т.п.) при-

становливают или не начинают терапию афлиберцептом до тех пор, пока не произойдет заживления раны [19]. Также не следует применять афлиберцепт при свищах.

Тромбоз

У пациентов с онкологическими заболеваниями высок риск тромбообразования. В то же время применение антиангиогенных таргетных препаратов увеличивает вероятность развития тромбоза [1]. При 1-й (тромбоз поверхностных вен) или 2-й (неосложненный тромбоз глубоких вен, требующий лечения) степени тромбоза не требуется приостановки или редукции дозы афлиберцепта [19]. При 3-й (неосложненная тромбоземболия легочной артерии или неэмболический тромбоз коронарных артерий) или 4-й (жизнеугрожающие состояния, связанные с тромбозом, требующие urgentных мероприятий) степени тромбоза лечение афлиберцептом прекращается [19].

Кровотечения

Кровотечения \geq 3-й степени наблюдались только у 2,9% пациентов в группе афлиберцепта в исследовании VELOUR [1]. Тяжелые ЖКТ-кровотечения были зарегистрированы у 2%. В группе афлиберцепта только у 1 пациента наблюдалось кровотечение 4-й степени. Только один летальный исход был связан с кровотечением на фоне терапии афлиберцептом + FOLFIRI. Частота кровотечений степени 3–4 при терапии афлиберцептом в исследовании VELOUR была ниже, чем при терапии бевацизумабом в исследовании E3200 (применение бевацизумаба во второй линии терапии при мКРП) [1, 25]. Наиболее часто все случаи токсичности, а также 3–4-я степень кровотечения развиваются на первых 3 курсах лечения [19]. При 1-й (небольшое кровотечение, не требующее лечения) или 2-й (умеренные кровотечения, требующие незначительного лечения) степени не требуется приостановки или редукции дозы афлиберцепта. При 3-й (кровотечения, требующие гемотрансфузии, эндоскопических, радиологических или хирургических мероприятий) или 4-й (жизнеугрожающие состояния, требующие urgentных мероприятий) степени тромбоза лечение афлиберцептом прекращается [19]. Следует отметить, что пациенты с метастазами в головном мозге не включались в исследования с афлиберцептом, поэтому не следует назначать данный препарат в таких ситуациях.

Слабость

К частым осложнениям терапии афлиберцептом относится слабость, которая, по данным исследования VELOUR, была зарегистрирована у 16,9% пациентов [1]. Рекомендуется проводить оценку выраженности слабости пациента в ходе каждого визита. Перед началом терапии афлиберцептом необходимо исключить любые факторы, ассоциированные с возникновением слабости: анемию, болевой синдром, нарушения сна, электролитные и метаболические нарушения, гипотиреоз. При легкой степени слабости показано немедикаментозное лечение – физические упражнения, гипноз, релаксация и консультация психолога. Слабость умеренной и тяжелой степени требу-

ет назначения лекарственной терапии в дополнение к немедикаментозным методам лечения. В некоторых случаях для уменьшения выраженности слабости необходимо прерывание лечения или модификация доз химиопрепаратов [20].

Редкие осложнения

Химиотерапевт должен помнить и о возможности развития редких нежелательных явлений, возникающих на фоне терапии антиангиогенными препаратами, например синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии. Данный синдром включает неспецифические симптомы в виде головных болей, головокружений, нарушений сознания, дезориентации, нарушений походки, ментальных расстройств, нарушения или исчезновения зрения. Как правило, он возникает на фоне артериальной гипертензии, связанной с препаратом, и имеет специфические нейровизуальные признаки в виде отека белого вещества головного мозга в задней черепной ямке. Иногда выявляется случайно при исследовании головного мозга, без клинической картины. Симптомы регрессируют в течение нескольких недель после отмены препарата [26].

Также в литературе описано несколько наблюдений перфорации кишки на фоне афлиберцепта, что требовало отмены препарата. Напомним, что при применении бевацизумаба частота данного типа осложнений также невелика и составляет 0,9% [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Афлиберцепт в сочетании с режимом FOLFIRI доказал свою эффективность при раке толстой кишки, и все больше специалистов используют его в своей практике. Разрабатываются алгоритмы по профилактике и лечению токсических реакций, связанных с препаратом. Правильная профилактика, раннее выявление и максимальная терапия нежелательных реакций улучшают переносимость противоопухолевой терапии, дают возможность соблюдения интенсивности дозовых режимов препаратов и, следовательно, позволяют максимально продлить жизнь пациентов при сохранении ее качества. 

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*, 2012 Oct 1, 30(28): 3499-506.
2. Folprecht G, Pericay C, Saunders MP, et al. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Ann Oncol*, 2016 Apr 18. pii: mdw176. [Epub ahead of print].
3. Enzinger PC, McCleary NJ, Zheng H, et al. Multicenter double-blind randomized phase II: FOLFOX + ziv-aflibercept/placebo for patients (pts) with chemo-naive metastatic esophagogastric adenocarcinoma (MEGA). *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl 4S, abstr 4).
4. Chiron MVP, Lejeune P, Demers B, et al. Synergistic activity of aflibercept (VEGF Trap) in combination with 5-fluorouracil and irinotecan in preclinical tumor models. Proceeding from AACR-NCI-EORTC: Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Abstract A13, 2007, San Francisco, Calif, USA.
5. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*, 1997, 57: 4593-9.
6. Dikov MM, Ohm JE, Ray N, et al. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in dendritic cell differentiation. *J Immunol*, 2005, 174: 215-22.
7. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*, 2012, 15: 171-85.
8. Chiron M, Bagley RG, Pollard J, et al. Differential antitumor activity of aflibercept and bevacizumab in patient-derived xenograft models of colorectal cancer. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(6): 1636-44.
9. Lu D, Shen J, Vil MD et al. Tailoring in vitro selection for a picomolar affinity human antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2 for enhanced neutralizing activity. *J Biol Chem*, 2003, 278: 43496-507.
10. Miao HQ, Hu K, Jimenez X, et al. Potent neutralization of VEGF biological activities with a fully human antibody Fab fragment directed against VEGF receptor 2. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345: 438-45.
11. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*, 2011, 129: 245-55.
12. Chau I, Joulain F, Iqbal SU and Bridgewater J. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer*, 2014, 14: 605 doi: 10.1186/1471-2407-14-605.
13. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update summary. *Journal of Clinical Oncology*, 2017 October 1, 35(28): 3240-3261.
14. Strimpakos, A.S., Syrigos, K.N., and Saif, M.W. Pharmacogenetics and biomarkers in colorectal cancer. *Pharmacogenomics J*, 2009, 9: 147-160.
15. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6: 546-558.
16. FDA instruction of irinotecan. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s0481bl.pdf.
17. Olver IN. *The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship*. New York: Springer, 2011.
18. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol*, 2008, 19: 927-934.
19. Краткая характеристика лекарственного средства Залтрап. Пер. № ЛП-002534./ Summary of Zaltrap characteristics. Reg. No. LP-002534
20. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Eng J Med*, 2008, 358: 1129-1136.
21. Kumpf VJ. Pharmacologic management of diarrhea in patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014 May, 38(1 Suppl): 38S-44S.
22. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol*, 2004 Jul 15, 22(14): 2918-26.
23. Saavedra E, Hollebecque A, Soria JC, Hartl DM. Dysphonia induced by anti-angiogenic compounds. *Invest New Drugs*, 2014 Aug, 32(4): 774-82
24. Lockhart AC, Rothenberg ML, Dupont J, Cooper W, Chevalier P, Sternas L, et al. Phase I study of intravenous vascular endothelial growth factor trap, aflibercept, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 207-14.
25. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12): 1539-44.
26. Lam JYC, Ng MCH. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Anti-Angiogenic Therapy. *Proceedings of Singapore Healthcare*, 2014, 23(3): 241-245.
27. Qi WX, Shen F, Qing Z, Xiao-Mao G. Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients treated with aflibercept: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol*, 2014 Nov, 35(11): 10715-22.

К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СТАДИИ – BCLC-B: КОГДА НУЖНО НАЧИНАТЬ СИСТЕМНУЮ ТЕРАПИЮ

Выбор оптимального алгоритма лечения гепатоцеллюлярного рака промежуточной стадии по классификации BCLC – актуальная проблема современной клинической онкологии. BCLC рекомендует в первую очередь трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ) как метод лечения, обладающий хорошей непосредственной эффективностью и достоверно увеличивающий выживаемость. В связи с клинической гетерогенностью промежуточной стадии ТАХЭ не всегда применима и эффективна. В статье рассмотрены различные подходы к выбору терапии у больных ГЦР стадии BCLC-B, прогностические факторы и критерии рефрактерности ТАХЭ, результаты собственного опыта лечения ГЦР промежуточной стадии. Обсуждается необходимость своевременного начала системной терапии сорафенибом при BCLC-B в качестве самостоятельного метода лечения и при прогрессировании ГЦР после ТАХЭ. Рассматриваются практические аспекты лекарственной терапии регорафенибом во второй линии лечения.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), сорафениб, регорафениб, BCLC.

V.V. BREDER, M.U. PITKEVICH, E.R. VIRSHKE, L.A. KOSTYAKOVA, I.A. DZHANYAN., K.K. LAKTIONOV

N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Centre of Oncology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

BCLC-B HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATMENT OR WHEN SHOULD THE SYSTEMIC THERAPY BE STARTED

Choice of the optimal therapy for BCLC-B hepatocellular carcinoma (HCC) is a significant clinical problem. Transarterial chemoembolisation (TACE) is considered to be the method of choice as this approach is reported to produce a direct effect and to have a significant survival rate. However, TACE is not always applicable and produce a survival benefit due to the clinical heterogeneity of BCLC-B HCC. The article includes different approaches for BCLC-B HCC patients, TACE prediction and refractory criteria as well as the results obtained. The necessity of timely sorafenib systemic therapy in BCLC-B and in advanced HCC after TACE is discussed. Practical application of regorafenib as the second line in HCC systemic treatment is discussed.

Keywords: hepatocellular carcinoma, HCC, transarterial chemoembolization (TACE), sorafenib, regorafenib, BCLC.

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак – наиболее часто встречающаяся опухолевая патология печени агрессивного течения с неблагоприятным прогнозом: 5-летняя выживаемость не превышает 15%, а возможности нехирургического лечения весьма ограничены [1]. Ежегодно в Российской Федерации прижизненно регистрируется более 8000 новых случаев ГЦР, доля ранних, подлежащих хирургическому лечению стадий не превышает 8% [2]. Показатель «летальность на первом году с момента установления диагноза» по Российской Федерации в 2014 г. составил 70,4% [3].

ГЦР характеризуется выраженным разнообразием вариантов клинического течения, в основе которого лежит молекулярно-генетическая и анатомическая гетерогенность, нарастающая с прогрессированием злокачественного процесса, что усугубляется множеством вариантов и особенностей течения фоновой патологии печени – гепатитами различной этиологии, степенью выраженности цирроза печени и его осложнений.

Барселонская классификация ГЦР выделяет пять стадий болезни: 0 стадия – очень ранняя, А – ранняя, В – промежуточная, С – поздняя и стадия D – терми-

нальная [4]. Стадия опухолевого процесса и варианты лечения определяются не только выраженностью и характером распространения болезни, но также зависят от уровня билирубина, выраженности (класс и количество баллов по Child – Pugh (CP) цирроза [5], портальной гипертензии), а также наличия опухоль-ассоциированных симптомов и объективного состояния больного по шкале ECOG [6].

Промежуточную стадию – BCLC-B вполне можно рассматривать как отражение современных проблем диагностики и лечения ГЦР. Биологическая и клиническая гетерогенность, как правило, мультифокального опухолевого процесса, ограниченного только печенью, без признаков инвазии магистральных сосудов, определяет потенциальное многообразие подходов к лечению [7, 8]. При промежуточной стадии ГЦР или BCLC-B классификация рекомендует в первую очередь трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ) как метод лечения, достоверно увеличивающий выживаемость больных, что подтверждают данные рандомизированных исследований [9].

Артериальная химиоэмболизация выполняется при неоперабельном процессе в отсутствие внеорганных распространения опухоли и при сохранной функции

печени. Основными противопоказаниями к ТАХЭ являются декомпенсированный цирроз (Child – Pugh C) печени, активное желудочно-кишечное кровотечение, некупируемый асцит, блок ствола воротной вены [10]. Наличие признаков декомпенсации печеночной функции, таких как билирубин сыворотки >2 мг/дл или распространенность опухолевого процесса более 50% от общего объема печени, значительно увеличивает риск декомпенсации печени после ТАХЭ [10].

Обоснованием для ТАХЭ является особенность кровоснабжения опухоли печени: питание опухолевой ткани осуществляется, как правило, полностью артериальным притоком, в то время как окружающая паренхима получает большую часть притока из системы портальной вены. При ТАХЭ осуществляется внутриаартериальная эмболизация кровеносных сосудов, питающих опухоль, эмболизирующим агентом (жировая эмульсия, микросферы) в комплексе с цитостатиком (чаще доксорубицин), это приводит к сильному цитотоксическому и ишемическому эффекту [11].

В последнее время активно обсуждаются иммунологические аспекты ТАХЭ и абляции. Один из возможных механизмов противоопухолевого эффекта интервенционного воздействия – иммунокомпетентная гибель опухолевой клетки [12]. Локальный некроз и гибель опухолевых клеток приводят к неспецифической (высвобождение большого количества «сигналов опасности» или т.н. «damage-associated molecular pattern molecules») и специфической (выброс в кровь частей разрушенных опухолевых клеток, как антигенов) стимуляции дендритных клеток и ауто-иммунизации *in vivo* или вакцинации *in situ*, что ведет к стимуляции локального и общего иммунного ответа [13] [14].

ПОДКЛАССИФИКАЦИИ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СТАДИИ ВCLC

В связи с клинической гетерогенностью промежуточной (BCLC-B) стадии ГЦР по Барселонской классификации, усложняющей выбор оптимального варианта лечения, многие исследователи делают попытки уточнений к ней, что в определенной степени позволяет решить эту проблему. L. Bolondi, A. Burroughs et al. [15] предлагают раз-

делять промежуточную стадию BCLC на 4 подгруппы (табл. 1).

Группа B1 включает пациентов с компенсированным циррозом и, соответственно, сохраненной функцией печени, соответствующей CP A/B [15]. В качестве основного метода лечения исследователи предлагают трансплантацию печени. Этот выбор основан на результатах ретроспективного исследования (более 1000 пациентов), показывающего хорошую выживаемость после трансплантации, несмотря на превышение Миланских критериев ортотопической трансплантации печени (ОТП) до критериев «до 7».

При промежуточной стадии ГЦР или BCLC-B классификация рекомендует в первую очередь ТАХЭ как метод лечения, достоверно увеличивающий выживаемость больных, что подтверждают данные рандомизированных исследований

Группа B2 включает пациентов с циррозом CP-A, превышающих критерии «до 7» ОТП (критерии для кандидатов на трансплантацию печени Калифорнийского университета, Сан-Франциско). Оптимальный вариант лечения для этой группы – ТАХЭ, однако авторы отмечают, что данный тип лечения в ряде случаев может быть малоэффективным, поскольку крупные опухолевые узлы или многоузловой характер поражения, как правило, недостаточно реагируют на ТАХЭ. Пациенты с циррозом CP-B исключаются из этой группы, так как ожидаемый риск повреждения печени значительно увеличивается из-за наличия более крупных узлов и, как следствие, более обширного повреждения ткани печени при большем объеме воздействия. Авторы отмечают, что при большом опухолевом распространении, когда размер опухоли >10 см или имеется большое количество мелких узелков, хорошей альтернативой будет системная терапия сорафенибом.

К группе B3 относятся пациенты с циррозом CP-B и размером наибольшей опухоли, выходящим за критерии ОТП «до 7». Лучшим лечением для данных пациентов

Таблица 1. Подтипы BCLC-B и варианты лечения [13]

BCLC-B подстадии	B1	B2	B3	B4
Число баллов по Child – Pugh (CP)	5–6–7	5–6	7	8–9
Вне Миланских критериев ОТП, но в критериях «до 7»	Да	Нет	Нет	Не имеет значения
Функциональный статус ECOG	0	0	0	0–1
Тромбоз ветвей воротной вены	Нет	Нет	Нет	нет
1 вариант лечения	ТАХЭ	ТАХЭ	Сорафениб/ТАХЭ	Поддерживающая терапия
Альтернатива	ОТП ТАХЭ + абляция	сорафениб		

ОТП – ортотопическая трансплантация печени, ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация, ECOG – объективный статус по шкале ECOG

будет системная терапия сорафенибом. Возможна и ТАХЭ в суперселективном варианте, но следует учитывать, что повреждение печеночной ткани может быть больше предполагаемого и при принятии решения о проведении данной процедуры следует адекватно оценивать резервы печени и прогнозировать риски.

Один из возможных механизмов противоопухолевого эффекта интервенционного воздействия – иммунокомпетентная гибель опухолевой клетки

Подгруппа В4 включает пациентов с декомпенсированной функцией печени. Распределение терапевтических методов в этой группе наиболее поляризовано. Если размер опухолевого поражения печени не выходит за пределы «Калифорнийских» или «до 7» критериев ОТП, то лучшим вариантом может быть трансплантация печени. При невозможности выполнения трансплантации единственной стратегией остается симптоматическая терапия.

ТАХЭ: ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА

В связи с вариабельностью распространения опухолевого процесса в печени при значимых различиях в фоновой патологии и очевидном разнообразии биологических подтипов рака печени пока не разработан стандартизованный протокол для ТАХЭ, не определены варианты химиоэмболизации, оптимальное количество курсов и интервалы между ними.

Очевидно, что с ростом опухолевого узла нарастает вариабельность его кровоснабжения и уменьшается вероятность желаемой максимальной редукции афферентного кровотока, определяющей выраженность объективного эффекта. В литературе не представлены исследования, в которых были бы определены максимальные размеры опухоли, при которых возможно достигнуть полного некроза после выполнения ТАХЭ. Только в двух рандомизированных исследованиях [16, 17] было показано увеличение выживаемости больных ГЦР после ТАХЭ при средних размерах опухолевых узлов 5–7 см. Тотальный некроз опухоли после ТАХЭ наблюдается редко, а частота развития местных рецидивов в течение первого года достигает 60% [17].

У большинства пациентов ВCLC-B выявляется мультифокальное поражение печени, проявление первичной множественности опухолевого процесса. В этих случаях показано проведение ТАХЭ в качестве первой линии лечения при компенсированной функции печени. Лучшими кандидатами для ТАХЭ являются пациенты с одиночными узлами, имеющими небольшой размер (до 5 см), и не более 5 узлов [15].

Другой сложной проблемой является определение показаний и противопоказаний к повторной химиоэмболизации. Одним из оценочных индексов, позволяю-

щих определить целесообразность повторного сеанса ТАХЭ, является ART-score. Этот индекс рассчитывается исходя из динамики биохимических показателей, которые отражают степень ухудшения функции печени после первого сеанса ТАХЭ и наличие радиологического ответа на лечение [18].

Анализ актуальной литературы позволяет заключить, что ТАХЭ является не единственным методом лечения больных ГЦР в стадии ВCLC-B. Для определения целесообразности проведения ТАХЭ пациенту предпринято много попыток разработки прогностических инструментов. Заслуживает внимания NAR-score: снижение уровня альбумина <36 г/л, повышение уровня общего билирубина > 17 мкмоль/л, АФП > 400 нг/мл и размера наибольшего узла свыше 7 см. Формируется сумма баллов: по 1 за каждый признак – 0, 1, 2 и >2 баллов и, соответственно, группы А, В, С и D [19]. При этом медиана выживаемости после ТАХЭ в группах А, В, С, и D составила 27,6, 18,5, 9,0 и 3,6 месяца соответственно. Таким образом, перспективы ТАХЭ как метода увеличения продолжительности жизни в случаях, где NAR-score ≥2, весьма спорные. И хотя значительная доля больных в этом исследовании относилась к стадии ВCLC С (31%) или D (4%), предикативная ценность этой системы прогноза была подтверждена в исследовании эффективности ТАХЭ при промежуточной стадии ГЦР [20] с медианой ОВ 25,7, 18,5, 12,5 и 10 месяцев для групп NARA/B/C/D соответственно. Следовательно, наиболее оправданно ТАХЭ в группах пациентов с NAR-score А и В, поскольку здесь вероятность увеличения ОВ наибольшая.

ТАХЭ, безусловно, является эффективным методом лечения определенной группы больных. Повторные эмболизации при прогрессировании также могут увеличивать выживаемость. Однако длительное применение ТАХЭ может исключить последующую лекарственную терапию сорафенибом из-за ухудшения функции печени. Важно определить подходящий момент для переключения от ТАХЭ к сорафенибу: ретроспективное исследование продолжения ТАХЭ при наличии признаков рефрактерности в сравнении с переключением на сорафениб выявило достоверное увеличение выживаемости в группе лекарственной терапии до 24,7 мес. vs 13,6 мес. при ТАХЭ [21].

При большом опухолевом распространении, когда размер опухоли >10 см или имеется большое количество мелких узелков, хорошей альтернативой будет системная терапия сорафенибом

Японское общество гепатологов предложило критерии рефрактерности ТАХЭ: при неэффективности (отсутствии объективного эффекта – некроза части или всего узла) после двух и более последовательных сеансов эмболизации опухоли, непрерывном повышении маркера АФП, появлении сосудистой инвазии и/или внепеченочном распространении ТАХЭ можно считать неэффек-

тивным [22]. Аналогично, согласно Raoul [23], переход от ТАХЭ к другим методам лечения, включая назначение сорафениба, возможен для тех, кто имеет прогрессию ГЦР после двух сеансов.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было проведено ретроспективное исследование, по результатам которого выделены прогностические факторы эффективности ТАХЭ. В исследовании проанализировано 125 случаев лечения пациентов с ГЦР, которым в период с 2009 по 2015 г. в разные этапы течения заболевания была выполнена ТАХЭ опухолей печени [7]. Показано, что проведение ТАХЭ при BCLC-B достоверно ($p=0,008$) увеличивает ОВ (медиана 21,3 мес. vs. 14,5 мес. без ТАХЭ) с уменьшением риска смерти на 44%. Непосредственная эффективность первого этапа ТАХЭ-1 составила 41,6% с медианой выживаемости до прогрессирования 11,6 мес. Многофакторный анализ ОВ для ТАХЭ-1 подтвердил прогностическую значимость классификации BCLC и эффективности ТАХЭ ($p<0,001$), а также показал, что при наибольшем опухолевом узле ≥ 10 см риск смерти в два раза выше ($p=0,010$).

Если размер опухолевого поражения печени не выходит за пределы «Калифорнийских» или «до 7» критериев ОТП, лучшим вариантом лечения может быть трансплантация печени. При невозможности выполнения трансплантации единственной стратегией остается симптоматическая терапия

Предпринятый нами анализ показал, что проведение последующего противоопухолевого лечения ГЦР, прогрессирующего после ТАХЭ, снижает риск смерти на 57% ($p<0,001$). Многофакторный анализ ОВ для первого этапа ТАХЭ с учетом повторного этапа (или ТАХЭ-2) подтвердил независимую прогностическую значимость статуса ECOG ($p=0,002$) и длительности времени до прогрессирования после ТАХЭ-1 ($p=0,004$; ОР 0,40). Наибольшая клиническая польза ТАХЭ-1 отмечена для группы позднего прогрессирования после ТАХЭ (>6 месяцев, 58% больных): медиана ОВ для этой группы составила 36,6 мес., что достоверно ($p<0,001$) выше, чем при раннем (до 3 мес.) или промежуточном (3–6 мес.) прогрессировании – 7,1 и 12,4 мес. соответственно [7].

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ BCLC-B

При BCLC-B системное лечение проводится, как правило, только при противопоказаниях к локальным воздействиям, при прогрессировании после операции, абляции и ТАХЭ. С другой стороны, важно своевременно останавливаться в использовании повторных ТАХЭ там, где можно прогнозировать неочевидную противоопухолевую эффективность и/или клинически значимую токсичность [24].

Своевременный отказ от локорегионарного лечения при прогнозируемой малой эффективности повторной

ТАХЭ в пользу своевременного начала системной терапии увеличивает выживаемость больных ГЦР BCLC-B [25, 26].

ГЦР относится к химиорезистентным опухолям. Это объясняется биологическими особенностями, специфической фармакокинетики, а также врожденной и приобретенной лекарственной резистентностью. Непосредственная эффективность монохимиотерапии различными цитостатиками не превышает 10–15% и не увеличивает продолжительности жизни пациентов. Не существует убедительных доказательств того, что цитотоксическая химиотерапия увеличивает выживаемость больных распространенным ГЦР [26, 27]. Комбинированная химиотерапия в целом не меняет ситуации, хотя иногда рассматривается в качестве лечебной опции в отсутствие декомпенсированного цирроза печени.

Сорафениб – мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ, подавляющий пролиферацию опухолевых клеток и неопластогенез, уже с 2007 года остается единственным вариантом системной терапии распространенного ГЦР, рекомендуемым в первой линии лечения национальными профессиональными сообществами США, Евросоюза, Японии, России. Лечение сорафенибом, по данным двух плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, достоверно увеличивает выживаемость больных ГЦР [28, 29]. Терапевтическая эффективность сорафениба при BCLC-B была подтверждена в крупных многоцентровых исследованиях – SHARP, Азиатско-Тихоокеанском, SOFIA, INSIGHT [28–31] (табл. 2). Анализ эффективности лечения ГЦР в российской популяции показал, что в группе лекарственной терапии при исходной BCLC-B медиана ОВ составила 14,8 мес. [7].

Таблица 2. Эффективность сорафениба при ГЦР BCLC-B

Исследование	Стадии BCLC	N	ОВ (месяцев)
SHARP [28]	BCLC-B	105	14,5
SOFIA [30]	BCLC-B	74	20,6
INSIGHT [31]	BCLC-A+B	390	19,6

Последние 10 лет сорафениб остается стандартом клинической практики и референсным режимом в клинических исследованиях 1-й линии лечения ГЦР: к лету 2018 года не выявлено препарата или комбинации препаратов, превосходящих сорафениб по показателю увеличения выживаемости больных распространенным печеночно-клеточным раком.

Неизбежное прогрессирование процесса на фоне терапии сорафенибом ставило задачу поиска эффективного лечения второй линии для случаев сорафениб-рефрактерного процесса или при противопоказаниях к его использованию. И в 2016 году после череды рандомизированных плацебо-контролируемых исследований такое лечение было найдено.

Регорафениб – новый пероральный мультикиназный ингибитор рецепторов VEGF 1–3 типа, c-KIT, тирозинки-

наз иммуноглобулин-подобного и EGF-подобного домена 2-го типа, рецептора PDGF2, рецептора фактора роста фибробластов 1, RET, RAF-1, BRAF и p38 MAP-киназы [32]. При его структурной схожести с сорафенибом добавление атома флюорина в центральном фенольном кольце могло значимо увеличить эффективность молекулы. Исследование II фазы при лечении прогрессирующего на сорафенибе ГЦР дало обнадеживающие результаты [32].

У большинства пациентов BCLC-B выявляется мультифокальное поражение печени, проявление первичной множественности опухолевого процесса. В этих случаях показано проведение ТАХЭ в качестве первой линии лечения при компенсированной функции печени

Впервые в плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы RESORCE (573 пациента, рандомизация 2:1) во второй линии лечения рефрактерного ГЦР показано увеличение общей выживаемости (ОР 0,63; $p < 0,0001$) до 10,6 мес. в группе регорафениба vs. 7,8 мес. для плацебо. Побочные эффекты регорафениба регистрировались у всех получавших его больных и у 93% пациентов из группы плацебо: гипертония, ладонно-подошвенный синдром, слабость и др. Подгрупповой анализ подтвердил преимущество препарата по всем клинически значимым параметрам. Непосредственная эффективность регорафениба по критериям mRECIST составила 11% [33].

По результатам исследования RESORCE регорафениб зарегистрирован в РФ 10 мая 2018 года в качестве препарата для лечения распространенного ГЦР после прогрессии на сорафенибе.

Последующий анализ исследования RESORCE показал практическую целесообразность своевременного перехода от сорафениба к регорафенибу. Медиана выживаемости у пациентов, принимавших регорафениб в качестве последующей после сорафениба линии терапии, составила 26 мес. (в сравнении с 19,2 мес. у пациентов, принимавших после сорафениба плацебо) [34]. Таким образом, крайне важно своевременно регистрировать потерю эффективности сорафениба и начинать терапию регорафенибом при прогрессировании заболевания. Побочные эффекты регорафениба подобны сорафенибу, у 50% больных требуется редукция дозы препарата. Следует помнить, что пациенты, не переносившие сорафениб в дозе ≥ 400 мг/день, не рассматриваются в качестве кандидатов на лечение регорафенибом.

Важность своевременного перехода при прогрессировании болезни на эффективное лечение, позволяющее увеличить выживаемость, подчеркивается развитием и течением болезни на фоне выраженной фоновой патологии печени с проградентным ухудшением функций, в том числе ассоциированным с лечением (ТАХЭ). При развившейся после ТАХЭ печеночной недостаточности – CP V/C проведение системного лечения ГЦР сопряжено с высокой токсичностью и не увеличивает выживаемости.

Большую популярность приобрела идея комбинированной терапии сорафенибом и ТАХЭ. Потенциальная возможность противоопухолевого синергизма ТАХЭ и препаратов с антиангиогенным эффектом основана на идее блокирования неоангиогенеза после эффективной ТАХЭ [35]. Сорафениб – препарат, обладающий антиангиогенным эффектом, может компенсировать всплеск активности стимулирующего каскада, ассоциированного с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), и предупредить опухолевую прогрессию после ТАХЭ.

Результаты клинических исследований эффективности ТАХЭ и сорафениба в различных сочетаниях неоднозначны и противоречивы. Согласно результатам плацебо-контролируемого клинического исследования 3-й фазы (TACE 2), комбинация локального и системного воздействия не увеличивала выживаемости до прогрессирования [36].

Однако M. Kudo и соавт. на конгрессе ASCO-2018 представили результаты открытого многоцентрового рандомизированного исследования и показали преимущество комбинации ТАХЭ и сорафениба перед монотерапией сорафенибом. Выживаемость до прогрессирования в группе комбинированной терапии составила 25,2 мес. в сравнении с 13,5 мес. при ТАХЭ (ОР = 0,59, 95% ДИ 0,41–0,87, $p = 0,006$), хотя по общей выживаемости различий между группами не было [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с ГЦР в промежуточной стадии, или BCLC-B – сложная клиническая проблема. Сегодня желаемым, но не всегда возможным и оправданным вариантом терапии при BCLC-B остается ТАХЭ. Этот метод консервативного лечения не одинаково результативен у всех пациентов стадии BCLC-B и далеко не всегда доступен на всей территории РФ. Для определения целесообразности ТАХЭ необходимо учитывать не только формальную распространенность опухоли в печени, но и состояние печеночной функции и биологическую агрессивность рака. Если ожидаемая клиническая польза ТАХЭ, в первую очередь прогнозируемая общая выживаемость, невысока и/или процедура сопряжена с развитием осложнений, особенно важно своевременно начать системную терапию.

Важно определить подходящий момент для перехода от ТАХЭ к сорафенибу: ретроспективное исследование продолжения ТАХЭ при наличии признаков рефрактерности в сравнении с переключением на сорафениб выявило достоверное увеличение выживаемости в группе лекарственной терапии до 24,7 мес. vs 13,6 мес. при ТАХЭ

Сегодня системная терапия ГЦР эффективно увеличивает выживаемость больных с метастатическим процессом. В Российской Федерации зарегистрирован сорафениб для первой линии терапии

ГЦР и регорафениб для лечения сорафениб-рефрактерного процесса. Таким образом, рекомендуемый алгоритм терапии при BCLC-B может выглядеть следующим образом: локальные методы терапии (если они возможны), такие как ТАХЭ, РЧА и другие, являются первым рекомендуемым методом лечения. При невозможности ожидаемо низкой эффективности локального лечения или потере эффективности следует своевременно перевести пациента на системную терапию сорафенибом. Для сорафениб-рефрактерных случаев терапия регорафенибом является наилучшим методом, увеличивающим выживаемость.

Выбор оптимальной терапии для больных ГЦР в промежуточной стадии является сложной клинической задачей и вызывает активные дискуссии между хирургами, интервенционистами и химиотерапевтами. Только при постоянном продуктивном взаимодействии специалистов в рамках мультидисциплинарной группы можно разработать и осуществить максимально эффективную последовательность лечебных мероприятий.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

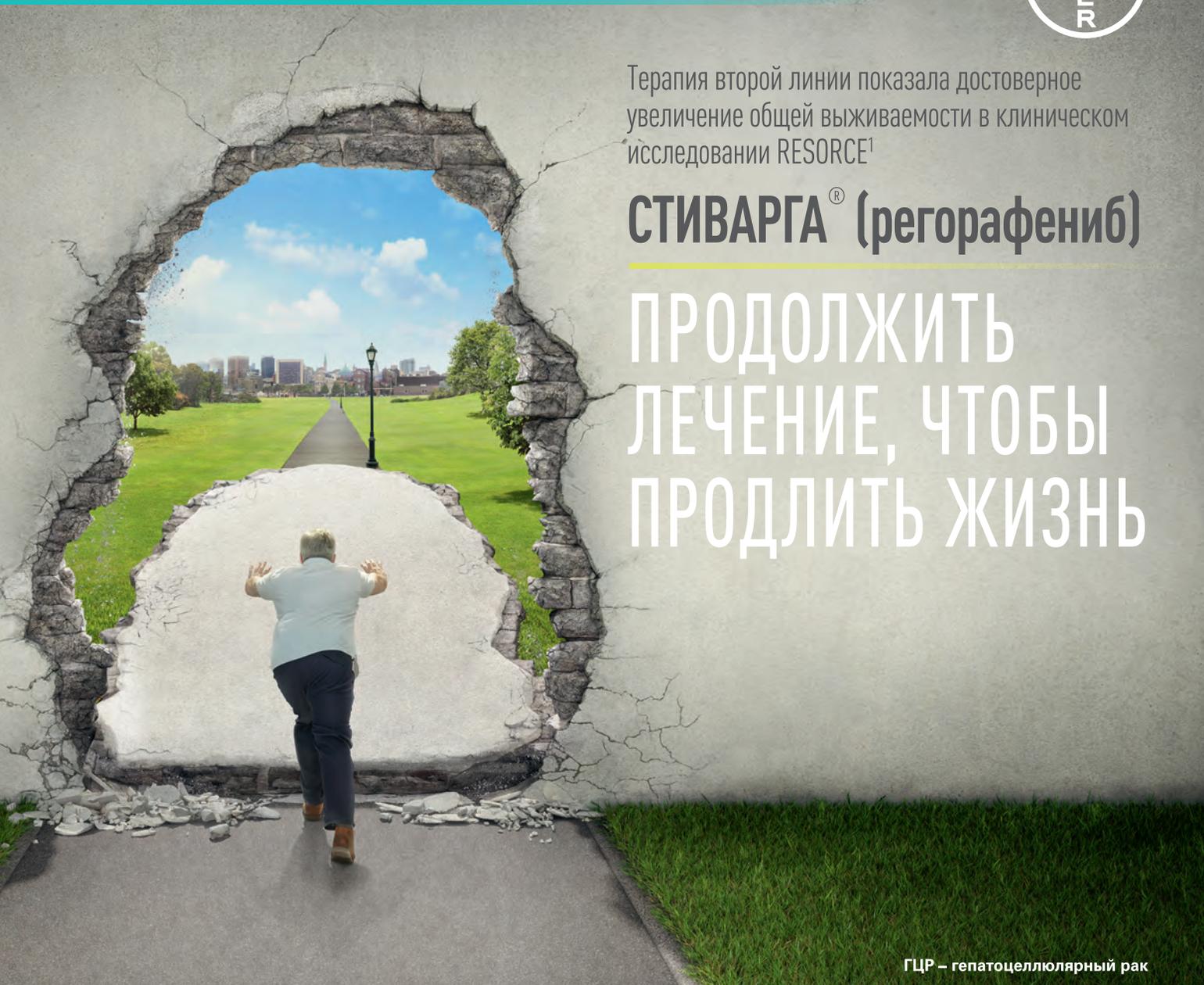
ЛИТЕРАТУРА

- Siegel R et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9–29.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. *Известия Тинро*, 2014, 226: 1–226. / Davydov MI, Axel EM. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. *Izvestia Tinro*, 2014, 226: 1–226.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 235 с. /Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. The state of cancer care in Russia in 2013. Herzen Moscow Cancer Research Institute of the Ministry of Health of Russia, 2014. 235 p.
- Bruix J et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*, 2001, 35(3): 421–430.
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*, 1964, 1: 1–85.
- Uehara T et al. Molecular mechanisms of fibrosis-associated promotion of liver carcinogenesis. *Toxicological sciences*, 2013, 132(1): 53–63.
- Бредер В.В. Стратегия и тактика консервативного лечения гепатоцеллюлярного рака, 2017. / Breder VV. The strategy and tactics of conservative treatment of hepatocellular carcinoma, 2017.
- Di Costanzo GG, Tortora R. Intermediate hepatocellular carcinoma: How to choose the best treatment modality? *World J Hepatol*, 2015 May 28, 7(9): 1184–1191.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma *J Hepatol*, 2018. Doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- Вишке Э.Р., Косырев В.Ю., Долгушин Б.И. Гепатоцеллюлярный рак, BCLC-B: в поисках оптимального лечения. Интервенционные радиологические технологии в лечении больных ГЦР. *Злокачественные опухоли*, 2016, 4(специальный выпуск): 26–28. /Virshke ER, Kosyrev VYu, Dolgushin BI. Hepatocellular carcinoma, BCLC-B: in search of optimal treatment. Interventional radiological technologies in the treatment of patients with HCC. *Zlokachestvennyye Opukholy*, 2016, 4 (special item 1): 26–28
- Huppert P. Current concepts in transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging*, 2011, 36(6): 677–683.
- Aerts M et al. Current status and perspectives of immune-based therapies for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(1): 253–261.
- Ali MY et al. Activation of dendritic cells by local ablation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol Elsevier*, 2005, 43(5): 817–822.
- Zerbini A et al. Radiofrequency Thermal Ablation of Hepatocellular Carcinoma Liver Nodules Can Activate and Enhance Tumor-Specific T-Cell Responses. *Cancer Res*, 2006, 66(2).
- Bolondi L et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: Proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions *Semin Liver Dis*, 2012, 32(4): 348–359.
- Llovet JM et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 359(9319): 1734–9.
- Terzi E et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed on demand. *J Hepatol*, 2012, 57(6): 1258–67.
- Sieghart W et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2013, 57: 2261–2273.
- Kadalayil L et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol*, 2013, 24(10): 2565–2570.
- Hucke F et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2014, 61(6): 1287–1296.
- Arizumi T et al. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, 2015 Dec, 4(4): 253–262.
- Kudo M et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 Update by the liver cancer study group of Japan. *Liver Cancer*, 2014, 3(3–4): 458–468.
- Raoul JL et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treatment Reviews*, 2011: 212–220.
- Colombo M et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1991, 325: 675–680.
- Ioannou GN et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Elsevier*, 2007, 5(8): 938–945, 945–4.
- Cabibbo G et al. Natural history of untreatable hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *World J Hepatol*, 2012, 4(9): 256–261.
- Leung TWT et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(7): 1676–1681.
- Llovet JM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378–390.
- Cheng A-L et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol Elsevier*, 2009, 10(1): 25–3.
- Iavarone M et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology*, 2011, 54(6): 2055–63.
- Ganten TM et al. Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma – results of the observational INSIGHT study. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19): 5720–5728.
- Strumberg D, Schultheis B. Regorafenib for cancer. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21(6): 879–889.
- Bruix J et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2016, 0(0): 1020–1022.
- Finn RS et al. Proc ASCO GI. San Francisco, USA, 19–21 Jan 2017, abstract 344.
- Lencioni R. Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, 2012, 1(1): 41–50.
- Meyer T et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2: 565–75.
- Kudo M et al. Randomized, open label, multicenter, phase II trial of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) therapy in combination with sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl, abstr 4017).

Терапия второй линии показала достоверное увеличение общей выживаемости в клиническом исследовании RESORCE¹

СТИВАРГА® (регорафениб)

**ПРОДОЛЖИТЬ
ЛЕЧЕНИЕ, ЧТОБЫ
ПРОДЛИТЬ ЖИЗНЬ**



ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

1. Bruix J. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389:56–66. Published Online December 5, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СТИВАРГА®

Международное непатентованное наименование: регорафениб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Препарат Стиварга® применяется в качестве монотерапии для лечения следующих заболеваний: метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения; печеночно-клеточный рак у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью), терминальная степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует), совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: *очень часто:* тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции*, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. *Часто:* лейкопения, алопеция, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, головная боль, тремор, мышечные спазмы, протеинурия, гипотиреоз, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия, гипомagneмия, гиперурикемия, дегидратация, увеличение активности амлазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (MHO). *Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции. **Регистрационный номер:** ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 10.05.2018. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Реклама
L:RU.MKT.06.2018.0993

Н.С. БЕСОВА, к.м.н., Т.А. ТИТОВА, Е.В. ТРУСИЛОВА, к.м.н., В.А. ГОРБУНОВА, д.м.н., профессор, А.А. ТРЯКИН, д.м.н., О.О. ГОРДЕЕВА, А.А. РУМЯНЦЕВ, Р.Ю. НАСЫРОВА, к.м.н., Л.Г. ЖУКОВА, д.м.н., А.В. СНЕГОВОЙ, д.м.н., Е.В. АРТАМОНОВА, д.м.н., Л.В. МАНЗЮК, д.м.н., А.А. ФЕДЕНКО, д.м.н. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАМУЦИРУМАБА В МОНОРЕЖИМЕ ИЛИ В КОМБИНАЦИИ С ПАКЛИТАКСЕЛОМ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ HER2-НЕГАТИВНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА ИЛИ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

ОПЫТ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА

Введение. Разработка эффективной лекарственной терапии второй линии при диссеминированном раке желудка является актуальной проблемой онкологии. Рамуцирумаб – антиангиогенный препарат, являющийся антителом к рецепторам фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа (VEGFR-2). В апреле 2014 г. на основании результатов исследований REGARD и RAINBOW препарат был рекомендован FDA в качестве второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка в монорежиме или в комбинации с паклитакселом.

Материалы и методы. С июня 2016 г. по 15.01.2018 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России лечение рамуцирумабом было проведено 37 больным: в монорежиме – 11 больным, в комбинации с еженедельным введением паклитаксела – 26.

Результаты. Медиана выживаемости без прогрессирования процесса (МВБП) и медиана общей выживаемости (МОВ) больных на монотерапии составили 1,8 и 7,6 мес. соответственно, для комбинации рамуцирумаба с паклитакселом МВБП составила 4,0 мес., МОВ – 10,6 мес. Переносимость лечения была удовлетворительной.

Заключение. Эффективность и переносимость рамуцирумаба в монорежиме или комбинации с химиотерапией в реальной клинической практике соответствует результатам рандомизированных исследований.

Ключевые слова: диссеминированный рак желудка, вторая линия лечения, рамуцирумаб, паклитаксел.

N.S. BESOVA, T.A. TITOVA, E.V. TRUSILOVA, V.A. GORBUNOVA, A.A. TRYAKIN, O.O. GORDEEVA, A.A. RUMYANTSEV, R.Yu. NASYROVA, L.G. ZHUKOVA, A.V. SNEGOVOY, E.V. ARTAMONOVA, L.V. MANZYUK, A.A. FEDENKO

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia

RESULTS OF THE USE OF RAMUCIRUMAB IN COMBINATION WITH PACLITAXEL OR RAMUCIRUMAB MONOTHERAPY AS THE SECOND LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH DISSEMINATED HER2-NEGATIVE GASTRIC OR CARDIOESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA: EXPERIENCE OF N.N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA

Background. Working out of the second line chemotherapy of advanced gastric adenocarcinoma is a promising approach to cancer therapy. Ramucirumab, an anti-angiogenic agent specifically targeting vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2). In April 2014, the FDA approved ramucirumab as a single agent or in combination with paclitaxel for treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma that has progressed on or after prior fluoropyrimidine- or platinum containing chemotherapy based on data of REGARD and RAINBOW trials.

Materials and Methods: From June 2016 to 15Jan 2018 37 pts with advanced GC were treated with ramucirumabin the second line treatment as single agent (11 pts) or in combination with paclitaxel (26 pts) in N.N.Blokhin National medical research center of oncology.

Results: median PFS (MPFS) and median OS (MOS) was 1,8 and 7,6 mons for monotherapy group. For combination group MPFS was 4,0mons, MOS -10,6 mons. Ramucirumab had an acceptable safety profile

Conclusions: our data are similar to the data of international randomized trials.

Keywords: advanced gastric cancer, second line treatment, ramucirumab, paclitaxel.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире. В большинстве случаев данная форма рака выявляется на поздних стадиях (III стадия – 23,6%; IV стадия – 40,3% [1]), что обуславливает высокую смертность от этого заболевания в России (11,1% случаев в структуре смертности от рака для мужчин и 9,3% для женщин [2]) с летальностью на первом году после постановки диагноза 48,5% [1].

Удовлетворительное общее состояние пациентов на момент развития резистентности опухоли к химиотерапии первой линии позволяет назначить им дальнейшее лечение

Результаты лечения больных диссеминированным РЖ остаются неудовлетворительными. Основным методом лечения является комбинированная лекарственная терапия, позволяющая увеличить медиану продолжительности жизни больных до 7–11 месяцев. Современные двух- и трехкомпонентные режимы химиотерапии позволяют в течение длительного времени контролировать симптомы опухоли, обеспечивая больным высокое качество жизни даже при прогрессировании болезни.

Удовлетворительное общее состояние пациентов на момент развития резистентности опухоли к химиотерапии первой линии позволяет назначить им дальнейшее лечение. Число больных, которым назначают вторую линию лечения, варьирует в широком диапазоне. Если в исследовании REAL-2 доля пациентов, получивших вторую линию лечения, составила 14% [3], то в исследовании SPIRITS – 75% [4], в повседневной практике эта цифра колеблется около 45% [5].

Разработка эффективной лекарственной терапии второй линии является актуальной проблемой онкологии.

В качестве второй линии лечения назначают препараты, не входившие в первую линию лечения. Стандартом является монотерапия иринотеканом [6], доцетакселом [7] или паклитакселом (в режиме еженедельного введения), обладающими равной эффективностью [8, 9], а также рамуцирумаб, ингибирующий рецепторы к сосудисто-эндотелиальному фактору роста (VEGFR-2), – единственный препарат таргетной терапии с доказанной эффективностью во 2-й линии лечения как в монотерапии (исследование REGARD [10]), так и в комбинации с паклитакселом (исследование RAIBOW [11]).

Мы уже публиковали предварительные результаты применения рамуцирумаба в лечебной практике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России [12].

В данной статье мы приводим окончательные результаты анализа выживаемости больных диссеминированным РЖ, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения в монотерапии или в комбинации с паклитакселом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с июня 2016 г. по 15.01.2018 г. проведено лечение рамуцирумабом во 2-й линии лечения 37 больным диссеминированным РЖ: в монорежиме – 11, в комбинации с паклитакселом – 26. Подавляющему числу больных препарат был назначен при регистрации прогрессирования болезни на фоне химиотерапии 1-й линии или в первые 4 месяца после ее окончания. Статус HER2-опухоли во всех случаях был отрицательным.

В ходе окончательного анализа по сравнению с предварительным изменился состав группы больных, получивших рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом: был исключен 1 пациент в связи с выявлением HER2-позитивного статуса опухоли и включена 1 новая пациентка.

В монотерапии рамуцирумаб вводили внутривенно в виде 1-часовой инфузии в дозе 8 мг/кг в 1 и 15 дни каждые 28 дней, в комбинации с паклитакселом рамуцирумаб вводили так же, как и в монорежиме + паклитаксел по 80 мг/м² в 1, 8, 15-е дни каждые 28 дней.

Оценка токсичности лечения осуществлялась на каждом цикле в соответствии с международными стандартами [13], оценка эффективности – каждые 2 цикла согласно критериям RECIST v.1.1 [14].

Выживаемость больного без прогрессирования (ВБП) болезни определялась как интервал времени от момента начала ХТ 2-й линии до регистрации прогрессирования процесса или смерти от любой причины, если таковая наступит раньше.

Общая выживаемость (ОВ) больного определялась как интервал времени от момента начала ХТ 2-й линии до регистрации смерти пациента от любой причины.

Стандартом является монотерапия иринотеканом, доцетакселом или паклитакселом (в режиме еженедельного введения), обладающими равной эффективностью, а также рамуцирумаб, ингибирующий рецепторы к сосудисто-эндотелиальному фактору роста (VEGFR-2), – единственный препарат таргетной терапии с доказанной эффективностью во 2-й линии лечения как в монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом

В настоящем анализе представлена токсичность рамуцирумаба в монотерапии и в комбинации с паклитакселом, а также оценка ВБП и ОВ больных, которым было запланировано лечение рамуцирумабом или рамуцирумабом с паклитакселом и получивших хотя бы одно введение в качестве второй линии лечения диссеминированного РЖ.

В таблице 1 представлены некоторые исходные клинические характеристики больных.

Все больные, которым был назначен рамуцирумаб, в первой линии лечения получали комбинированную химиотерапию, причем треть пациентов – трехкомпо-

нентные режимы (фторпиримидины + производные платины + иринотекан или доцетаксел), у 16% больных общесоматический статус по шкале ECOG был оценен как 2 и более, при этом основной массе этих пациентов был назначен рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом.

Обращает на себя внимание тот факт, что из двух лечебных групп группа больных, которым была назначена комбинация рамуцирумаба с паклитакселом, в целом

Таблица 1. Характеристика больных диссеминированным РЖ, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения

Характеристики		Рамуцирумаб монорежим (n = 11)	Рамуцирумаб + паклитаксел (n = 26)
Возраст: медиана (min–max), лет		50 (34–66)	54 (28–75)
Пол	мужской	7 (63,6%)	19 (73,1%)
	женский	4 (36,4%)	7 (26,9%)
ECOG	0–1	10 (90,9%)	21 (80,8%)
	2		5 (19,2%)
	3	1 (9,1%)	
Локализация первичной опухоли	желудок	7 (63,6%)	14 (53,8%)
	кардиоэзофагеальный переход	4 (36,4%)	12 (46,2%)
Наличие первичной опухоли	есть	4 (36,4%)	16 (61,5%)
	нет	7 (63,6%)	10 (38,4%)
Степень дифференцировки опухоли	высокая и умеренная	3 (27,3%)	6 (23%)
	низкая	5 (45,5%)	8 (30,8%)
	перстневидно-клеточный	3 (27,3%)	12 (46,2%)
Число зон поражения	0–2	8 (72,7%)	13 (50%)
	3 и более	3 (27,3%)	13 (50%)
Метастазы по брюшине	есть	4 (36,4%)	18 (69,2%)
	нет	7 (63,6%)	8 (30,8%)
Характеристика режима 1-й линии	монотерапия	0	6 (23%)
	2-компонентные режимы	8 (72,7%)	8 (30,8%)
	3-компонентные режимы	3 (27,3%)	12 (46,2%)
Время до прогрессирования болезни от начала 1-й линии химиотерапии	< 6 мес.	2 (18,2%)	14 (53,8%)
	≥ 6 мес.	9 (81,8%)	12 (46,2%)
Медиана наблюдения за больными, мес. (min–max)		7,5 (0,79–20,24)	10,5 (1,18–16,46)

Таблица 2. Специфичная токсичность рамуцирумаба в монотерапии и в комбинации с паклитакселом во 2-й линии лечения больных диссеминированным РЖ

Вид токсичности	Рамуцирумаб n = 11; n (%)		Паклитаксел + рамуцирумаб n = 26; n (%)	
	Степень тяжести		Степень тяжести	
	Любая	≥3	Любая	≥3
Артериальная гипертензия	4 (36,4)	0	17 (65,3)	2 (7,7)
Кровотечение, кровоточивость	1 (9,1)	0	9 (34,6)	4 (15,4)
Артериальный тромбоз	0	0	0	0
Венозный тромбоз	0	0	8 (30,8)	2 (7,7)
Протеинурия	2 (18,2)	0	9 (34,6)	0
Инфузионные реакции	0	0	4 (15,4)	0
Летальный исход	0	0	2 (7,7)	2 (7,7)

характеризовалась менее благоприятным прогнозом, более агрессивным течением и распространенностью опухолевого процесса: наличие первичной опухоли было отмечено в 61,5% случаев, локализация первичной опухоли в области кардиоэзофагеального перехода – у 46,2% больных, аденокарцинома низкой степени дифференцировки или перстневидно-клеточный рак – у 77%, время до прогрессирования болезни от начала 1-й линии химиотерапии менее 6 мес. – у 53,8%, метастатическое поражение брюшины – у 69,2%, опухолевое поражение 3 и более зон – у 50% пациентов.

Таким образом, анализируемая популяция больных не подвергалась специальному отбору на лечение, а представляла собой обычный контингент пациентов практического здравоохранения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка переносимости лечения

Побочные эффекты, характерные для антиангиогенных препаратов, проанализированы отдельно и представлены в *таблице 2*.

В целом лечение рамуцирумабом было хорошо переносимым. Побочные эффекты, зарегистрированные в процессе лечения, в основном характеризовались легкой и умеренной степенью тяжести. Тяжелые побочные эффекты фиксировались относительно редко.

По сравнению с монотерапией рамуцирумабом комбинация рамуцирумаба с паклитакселом сопровождалась более широким спектром, более высокой частотой и тяжестью побочных эффектов.

Два пациента умерли после первого введения препаратов: у 1-го больного была констатирована внезапная смерть от неизвестной причины после 1-го введения паклитаксела с рамуцирумабом, у второго – тромбоэмболия легочной артерии после 1-го введения паклитаксела

Таблица 3. Гематологическая и негематологическая токсичность лечения

Вид токсичности	Рамуцирумаб n = 11 (%)		Паклитаксел + рамуцирумаб n = 26 (%)	
	Степень тяжести		Степень тяжести	
	Любая	≥3	Любая	≥3
Анемия	0	0	8 (30,7)	1 (3,8)
Нейтропения	0	0	18 (69,2)	7(26,9)
Диарея	0	0	4 (15,4)	0
Повышенная утомляемость	4 (36,4)	0	17 (65,4)	0
Тошнота	0	0	10 (38,4)	0
Рвота	0	0	1 (3,8)	0
Одышка	0	0	3 (11,5)	0
Нейротоксичность	4(36,4)	0	17 (65,4)	0

без введения рамуцирумаба, при аутопсии был обнаружен тромб в стволе легочной артерии, первичного источника тромбоэмболии не было выявлено.

Наиболее частым побочным эффектом комбинации была артериальная гипертензия.

Выраженная гипертензия была отмечена только у 2 (7,7%) пациентов на фоне лечения рамуцирумабом с паклитакселом, однако после коррекции артериального давления лечение было продолжено. Артериальная гипертензия во всех случаях поддавалась коррекции и ни в одном случае не явилась причиной прекращения лечения.

Кровотечения различной степени тяжести были вторым по частоте побочным эффектом лечения, проявлялись по большей части кровоточивостью слизистой оболочки носа. Желудочно-кишечное кровотечение 3-й степени тяжести было зафиксировано на фоне терапии рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом у 4 (15,4%) больных, у 1 из которых (7,7% от общего числа больных) лечение было прекращено, остальным пациентам было продолжено введение рамуцирумаба в редуцированной дозе.

Венозные тромбозы были зарегистрированы у 8/26 (31%) больных при лечении рамуцирумабом с паклитакселом, в связи с чем дальнейшее лечение проводилось на фоне антикоагулянтной терапии, причем кровотечение на фоне антикоагулянтной терапии не было отмечено ни у одного больного.

Артериальных тромбозов мы не зафиксировали.

Протеинурия была отмечена у 2 больных на фоне монотерапии и у 9 – при лечении рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом, во всех случаях – 1-й или 2-й степени тяжести, что не препятствовало продолжению лечения.

Из неспецифических видов токсичности в процессе лечения нами не было отмечено случаев тромбоцитопении, фебрильной нейтропении или инфекционных ослож-

нений лечения, болей в животе, кожной токсичности. Токсичность лечения, зафиксированная у больных, представлена в *таблице 3*.

При лечении рамуцирумабом в монорегиме гематологической или негематологической токсичности мы не наблюдали. Только у 4 (36,4%) пациентов была отмечена повышенная утомляемость 1–2-й степени, случаи нейротоксичности были следствием предшествующей химиотерапии.

Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом характеризовалась более широким спектром побочных эффектов. Однако побочные эффекты ≥ 3-й степени тяжести наблюдались редко: анемия – у 1 (3,8%) больного, нейтропения – у 7 (26,9%).

Оценка эффективности лечения

Рамуцирумаб в монорегиме

Монотерапия рамуцирумабом во 2-й линии лечения была проведена 11 больным.

Непосредственный эффект терапии был оценен у пациентов, получивших хотя бы один 28-дневный цикл лечения, у 3 из 11 больных (27,3%) была достигнута стабилизация болезни, у остальных 8 было отмечено прогрессирование процесса. Прекращения лечения из-за токсичности мы не наблюдали. Медиана продолжительности лечения составила 2,5 мес., число курсов, проведенных одному больному, колебалось от 1 до 12, составляя в среднем 3,27.

После окончания лечения рамуцирумабом последующая химиотерапия была назначена 5 (45%) пациентам.

На *рисунке 1* представлена ВБП всех 11 больных, медиана составила $1,8 \pm 0,3$ мес. [95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–2,5 мес.].

Рисунок 1. Рамуцирумаб в монорегиме. Выживаемость больных без прогрессирования процесса

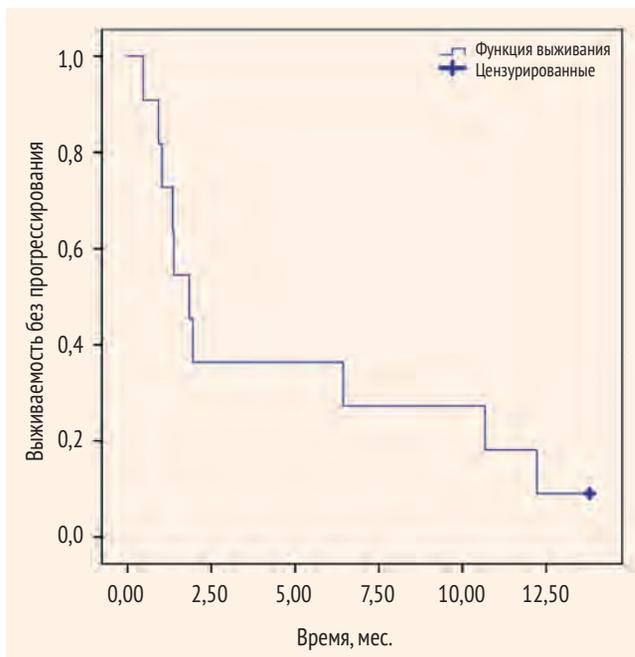
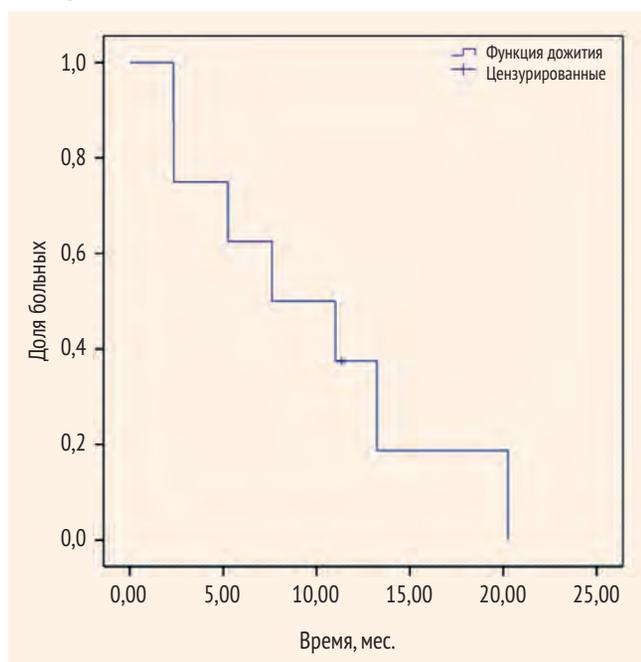


Рисунок 2. Рамуцирумаб в монорежиме.
Общая выживаемость больных

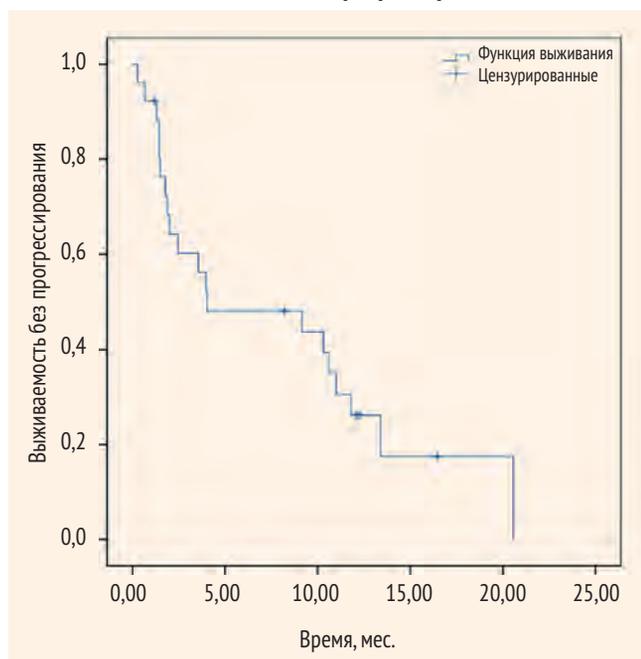


На момент анализа умерло 9 (81,8%) из 11 пациентов. Двое больных живы, им назначена химиотерапия 3-й линии. ОВ больных представлена на *рисунке 2*. Медиана ОВ составила $7,6 \pm 1,8$ мес. [95% ДИ 4,2–11,1].

Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом

Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом во второй линии лечения была назначена 26 больным.

Рисунок 3. Рамуцирумаб + паклитаксел.
Выживаемость больных без прогрессирования болезни



Непосредственный эффект лечения был оценен у 24 больных, получивших хотя бы один 28-дневный цикл, два пациента (7,7%) выбыли из оценки эффекта в связи со смертью после одного введения препаратов. Объективный эффект (ОЭ) в виде частичной регрессии опухоли был зарегистрирован у 9 больных (34,6%) при медиане продолжительности ремиссии 8,3 мес. [95% ДИ 1,8–12, 3], стабилизация болезни – у 7 (26,9%). Таким образом, контроль болезни был достигнут у 61,5% пациентов. Прогрессирование болезни было зарегистрировано у 8 человек (30,7%). Медиана длительности лечения составила 6,7 мес. [95% ДИ 0,3–20,6], среднее число курсов лечения, проведенных одному больному, вошедшему в оценку эффекта, – 4,7 (от 1 до 12). Одному больному, эффект лечения у которого был оценен, лечение было прекращено из-за токсичности (кровотечение).

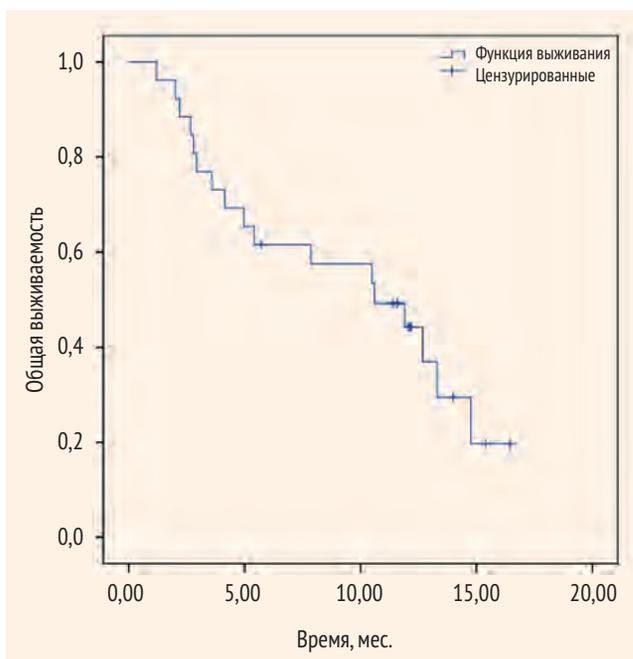
В оценку выживаемости включено 26 пациентов. К моменту проведения анализа 17 (60,7%) из 26 пациентов умерли (1 – от неизвестной причины, 1 – от тромбоэмболии легочной артерии, 14 – от прогрессирования болезни, 1 – от осложнений сахарного диабета), 9 больных живы, из них 6 продолжают лечение рамуцирумабом с паклитакселом. Медиана ВБП составила $4,0 \pm 4,5$ мес. [95% ДИ 0–12,8] (*рис. 3*), медиана ОВ – $10,6 \pm 3,1$ мес. [95% ДИ 4,6–16,6] (*рис. 4*).

Медиана ВБП больных, у которых был достигнут ОЭ, составила 11,1 мес. [95% ДИ 2,1–19,9] при МОВ 13,1 мес. [95% ДИ 3,2–23,4].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленный нами опыт применения рамуцирумаба в клинической практике свидетельствует о хорошей

Рисунок 4. Рамуцирумаб + паклитаксел.
Общая выживаемость больных



переносимости препарата, специфические побочные эффекты которого в целом соответствуют доложенным в клинических исследованиях (табл. 4).

По сравнению с данными исследования REGARD спектр отмеченных нами специфических побочных эффектов рамуцирумаба в монорежиме гораздо уже (табл. 4): артериальная гипертензия, кровотечения, протеинурия, при этом тяжелых (3-й или 4-й степени тяжести) побочных эффектов не было зафиксировано ни в одном случае. Обращает на себя внимание более высокая, чем в исследовании REGARD, частота регистрации артериальной гипертензии 1–2-й степени тяжести (у 36,4% больных по сравнению с 16%) и протеинурии 1–2-й степени (у 18,2% больных по сравнению с 3% соответственно). Однако в численном выражении это единичные больные, лечение которым было продолжено на фоне адекватной корректирующей терапии.

Таким образом, согласно полученным данным, рамуцирумаб в монорежиме хорошо переносится больными, безопасен и может быть рекомендован для амбулаторного лечения, а также для комбинированной химиотерапии.

Как показывают результаты нашего анализа и данные международных исследований, комбинация рамуцирумаба с паклитакселом сопровождается увеличением числа побочных эффектов, их частоты и тяжести. С одной стороны, нельзя не учитывать существенный вклад паклитаксела с его необходимой кортикостероидной премедикацией в токсический спектр комбинации. Но с другой стороны, возможен и синергизм токсичности препаратов. Так, по данным исследования RAINBOW, добавление рамуцирумаба к паклитакселу привело к существенному увеличению ряда побочных эффектов 3-й и более степени тяжести по сравнению с монотерапией паклитакселом:

нейтропении (с 18% до 41% при сравнимой частоте случаев фебрильной нейтропении: 2,4% и 3,1%), лейкопении (с 6,7% до 18%), артериальной гипертензии (с 2% до 14%) и усталости (с 5% до 12%). Однако это не увеличило ни частоту прекращения лечения из-за токсичности комбинации, ни частоту летальных исходов, связанных с лечением.

Несмотря на то что по сравнению с исследованием RAINBOW мы чаще регистрировали у больных артериальную гипертензию, кровотечение, протеинурию, венозные тромбозы, инфузионные реакции, 3–4-я степень тяжести этих побочных реакций, за исключением кровотечений и венозных тромбозов, в процентных соотношениях были сопоставимыми. Более высокая частота кровотечений \geq 3-й степени тяжести, возможно, связана с обширным местным распространением и изъязвлением опухоли, наличием желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе.

Кроме того, необходимо отметить и разницу в контингенте больных.

Включение больных в международные клинические исследования требует строгого соответствия всем критериям включения и полного отсутствия критериев исключения. Подобный подход, с одной стороны, обеспечивает однородность клинических характеристик пациентов, исключает участие больных с высоким риском развития летальных осложнений лечения, но, с другой стороны, проводит селекцию, включая в клиническое исследование пациентов с наиболее благоприятным прогнозом, не отягощенных сопутствующими заболеваниями.

В рутинной практике для назначения того или иного вида лекарственной терапии используются менее жесткие критерии. Мы работали с обычным контингентом больных, зачастую пренебрегающих своим здоровьем и

Таблица 4. Специфические побочные эффекты (ПЭ) рамуцирумаба по данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и международных исследований

Побочный эффект	Степень ПЭ	Рамуцирумаб n = 11	Исследование REGARD (n = 236)	Рамуцирумаб + Паклитаксел n = 26	Исследование RAINBOW (n = 327)
Артериальная гипертензия	любая	36,4%	16%	65,3%	25%
	≥ 3	0	8%	7,7%	14%
Кровотечение	любая	9,1%	13%	34,6%	42,2%
	≥ 3	0	3%	15,4%	4,2%
Протеинурия	любая	18,2%	3%	34,6%	15%
	≥ 3	0	<1%	0	1%
Венозные тромбозы	любая	0	5,5%	30,8%	5,5%
	≥ 3	0	2,5%	7,7%	3,3%
Инфузионные реакции	любая	0	0,4%	15,4%	5,8%
	≥ 3	0	0,4%	0	0,6%
Гастроинтестинальные перфорации	любая	0	0,8%	0	1,2%
	≥ 3	0	0,8%	0	1,2%

Таблица 5. Результаты лечения больных диссеминированным раком желудка рамуцирумабом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и в международных исследованиях

	Рамуцирумаб в монорежиме		Рамуцирумаб + паклитаксел	
	НМИЦ	REGARD	НМИЦ	RAINBOW
МВБП, мес.	1,8	2,1	4,0	4,4
МОВ, мес.	7,6	5,2	10,6	9,6

избегающих «лишнего» приема таблеток. Поэтому подбирать, например, адекватную антигипертензивную терапию и убеждать в необходимости регулярного приема препаратов часто приходилось уже в ходе лечения.

Несмотря на это и на огромную численную разницу лечебных групп, полученные нами результаты лечения близки к данным международных исследований и для наглядности представлены в *таблице 5*.

Несмотря на то что значение медианы ВБП наших больных на фоне монотерапии рамуцирумабом несколько меньше, чем в исследовании REGARD, медианы общей продолжительности жизни сопоставимы. При лечении рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом полученные нами показатели выживаемости больных не уступают данным исследования RAINBOW.

Тот факт, что достижение объективного эффекта на фоне терапии 2-й линии рамуцирумабом с паклитакселом сопровождается явным увеличением параметров выживаемости: МВБ – 11,1 мес. и МОВ 13,1 мес., свидетельствует о необходимости поиска новых эффективных комбинаций 2-й линии, что может привести к повышению общей эффективности лечения и увеличению продолжительности жизни больных. С этой целью, помимо стандартных, мы применяли рамуцирумаб в комбинации с различными режимами химиотерапии, наиболее часто – с режимом FOLFIRI. По предварительным данным, при назначении 14 больным рамуцирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI МВБП составила 7,9 мес., МОВ еще не достигнута.

Таким образом, анализ результатов применения рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике подтверждает данные международных исследований. Залогом успешного лечения являются тщательная оценка факторов риска и противопоказаний к рамуцирумабу, адекватный контроль сопутствующих заболеваний, постоянный мониторинг за больными в процессе лечения. Перспективно дальнейшее изучение эффективности и переносимости рамуцирумаба в комбинации с другими режимами химиотерапии.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, 2017 г. /The state of cancer care in Russia, 2016. Edited by Caprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. P.A. Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology (MNOI) - Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» Ministry of Health of Russia, Moscow, 2017.
2. Злокачественные заболевания в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. МНИОИП.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Москва, 2017. /Malignant diseases in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Edited by Caprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. P.A. Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology (MNOI) - Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» Ministry of Health of Russia, Moscow, 2017.
3. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 2008, 358: 36–46.
4. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, 2008, 9: 215–21.
5. Iacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni A, et al. Chemotherapy or Targeted Therapy as Second-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Studies. *PLoS ONE*, 2014(9): e108940. doi:10.1371/journal.pone.0108940.
6. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*, 2011, 47: 2306–2314 [PMID: 21742485 DOI:10.1016/j.ejca.2011.06.002].
7. Ford H, Marshall A, Wadsley J, et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 78–86. [PMID: 24352238. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7].
8. Kang JH, Lee SI, Lim do H, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1513–1518 [PMID: 22412140 DOI: 10.1200/JCO.2011.39.4585].
9. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 Trial. *J Clin Oncol*, 2013, 31(35): 4438–4444. [PMID: 24190112 DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5805].
10. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31–39 [PMID: 24094768 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5].
11. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1224–1235. [PMID:25240821 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6].
12. Бесова Н.С., Титова Т.А., Горбунова В.А. и соавт. Применение рамуцирумаба в лечении больных диссеминированной аденокарциномой желудка в реальной клинической практике: предварительный анализ опыта ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. *Медицинский совет*, 2017, 14: 30–38./ Besova NS, Titova TA, Gorbunova VA, et al. The use of ramucirumab for the treatment of patients with disseminated gastric adenocarcinoma in real clinical practice: a preliminary analysis of the experience of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia. *Meditinsky Sovet*, 2017, 14: 30–38.
13. Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events v4.02. 2009. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40 (accessed Sept 15, 2009)].
14. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92: 205–16.

НАЦЕЛЕН НА РЕЗУЛЬТАТ

УСТАНОВЛЕН НОВЫЙ СТАНДАРТ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА^{1,2,3,4,5} ИССЛЕДОВАНИЕ RAINBOW: ЦИРАМЗА®+ПАКЛИТАКСЕЛ⁶

Статистически значимое увеличение общей выживаемости в группе **ЦИРАМЗА® + паклитаксел** по сравнению с группой плацебо + паклитаксел⁶

9,6 МЕСЯЦА
 МЕДИАНА ОВ
 ЦИРАМЗА®+
 ПАКЛИТАКСЕЛ
 (95% ДИ: 8,5–10,8)

30%
 УВЕЛИЧЕНИЕ
 МЕДИАНЫ ОВ

VS

7,4 МЕСЯЦА
 МЕДИАНА ОВ
 ПЛАЦЕБО+
 ПАКЛИТАКСЕЛ
 (95% ДИ: 6,3–8,4)

ОР 0,807
 (95% ДИ: 0,678–0,962);
 P=0,017

ЦИРАМЗА® – первый таргетный препарат, доказавший эффективность во второй линии терапии рака желудка поздних стадий и зарегистрированный на территории РФ^{6,7}

ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков

1. Referenced with permission from The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Gastric Cancer V3.2015. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. Accessed February 1, 2016. To view the most recent and complete version of the guidelines, go online to <http://www.nccn.org>. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.
2. Referenced with permission from The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers V3.2015. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. Accessed February 1, 2016. To view the most recent and complete version of the guidelines, go online to <http://www.nccn.org>. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.
3. European Society for Medical Oncology. ESMO pocket guidelines: Upper gastrointestinal cancer 2015. Resource distributed at: European Cancer Congress 2015; 25-29 September 2015; Vienna, Austria.
4. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27 [suppl5]:v38-v49.
5. Бесова Н.С., Биков М.Ю., Константинова М.М., Лядов В.К., Тер-Ованесов М.Д., Тржица А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка (RAINBOW). Москва 2017.
6. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. for the RAINBOW Study Group. Ramucicirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(11):1224-1235.
7. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения 13 марта 2018 г.

Торговое название препарата: ЦИРАМЗА®. **Международное непатентованное название (МНН):** рамуцирумаб. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-004518-311017. **Показания к применению** • Рак желудка или аденокарцинома гастроэзофагеального перехода в составе комбинированной терапии с паклитакселом или в качестве монотерапии у пациентов с прогрессировавшим заболеванием после предшествующего проведения химиотерапии на основе препаратов платины и фторпиримидина. • Местнораспространенный или метастатический неоклотовый рак легкого (НМРЛ) в составе комбинированной терапии с доцетакселом у пациентов с прогрессировавшим заболеванием при проведении или после предшествующего проведения химиотерапии на основе препаратов платины. • Метастатический колоректальный рак (МКРР) в составе комбинированной терапии с кризотеканом, хальцини фолитатом и фторурацилом у пациентов с прогрессировавшим заболеванием при проведении или после предшествующей терапии рамуцирумабом, оксалиплатином и фторпиримидином. **Противопоказания** • Гиперчувствительность к активному или любому из вспомогательных компонентов препарата. • Пациенты с НМРЛ при наличии инвазии опухоли крупных кровеносных сосудов или распада опухоли. • Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). • Беременность. • Период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы** для внутривенных инфузий. Рак желудка или аденокарцинома гастроэзофагеального перехода. **Комбинированная терапия с паклитакселом.** Рекомендуемая доза препарата Цирамза® составляет 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла в виде внутривенной инфузии в течение около 60 мин до проведения инфузии паклитаксела. Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла. **Применение препарата Цирамза® в качестве монотерапии.** Рекомендуемая доза препарата Цирамза® при проведении монотерапии составляет 8 мг/кг, каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут, максимальная скорость инфузии 25 мг/мин. Местнораспространенный или метастатический НМРЛ. Рекомендуемая доза препарата Цирамза® составляет 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й день 21-дневного цикла перед инфузией доцетаксела. Доцетаксел в дозе 75 мг/м² необходимо вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й день 21-дневного цикла. **Метастатический колоректальный рак.** Рекомендуемая доза препарата Цирамза® составляет 8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут каждые две недели перед проведением комбинированной химиотерапии по схеме FOLFIRL. Терапию препаратом Цирамза® следует продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. **Особые указания** При возникновении серьезного артериального тромбоэмболического осложнения терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. При возникновении желудочно-кишечной перфорации терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. При возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. При возникновении тяжелой артериальной гипертензии терапию препаратом Цирамза® следует временно приостановить до нормализации состояния с помощью антигипертензивной терапии. При развитии клинически значимой артериальной гипертензии, которая не поддается контролю при помощи антигипертензивных лекарственных средств, терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. В случае возникновения у пациента осложнений, связанных с заживлением ран, терапию рамуцирумабом следует прекратить до полного заживления ран. За 4 недели перед плановым хирургическим вмешательством терапию рамуцирумабом следует временно приостановить. Решение о возобновлении терапии рамуцирумабом после хирургического вмешательства следует принимать на основании клинического заключения о достаточном заживлении ран. Рамуцирумаб следует с осторожностью назначать пациентам с циррозом печени тяжелой степени (класс В или С по классификации Чайлд-Пью), циррозом с печеночной энцефалопатией, клинически значимым асцитом вследствие цирроза и гепаторенальным синдромом. В случае образования фистулы терапию рамуцирумабом следует прекратить. Если уровень белка в моче составляет ≥2+, следует провести анализ суточной мочи. Если уровень белка в моче составляет ≥2+/24 часа, терапию препаратом Цирамза® следует временно прекратить. После снижения уровня белка в моче до <2+/24 часа терапию следует возобновить с уменьшенной дозой. В случае повторного повышения уровня белка до ≥2+/24 часа рекомендуется повторное снижение дозы. Если уровень белка в моче составляет ≥3+/24 часа либо в случае развития нефротического синдрома, терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. В случае развития стоматита следует незамедлительно начать симптоматическое лечение. Терапию препаратом Цирамза® следует прекратить на неопределенный срок в случае развития тяжелых артериальных тромбоэмболических осложнений; желудочно-кишечных перфораций; кровотечения 3 или 4 степени тяжести согласно критериям NCI CTCAE; спонтанного образования фистул. **Побочное действие** Побочные эффекты, связанные с монотерапией препаратом Цирамза®, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), очень редко (<1/10000). **Нарушения со стороны обмена веществ и питания:** часто – гипокальциемия, гипонатриемия. **Нарушения со стороны нервной системы:** часто – головная боль. **Нарушения со стороны сосудов:** очень часто – артериальная гипертензия. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто – боль в животе, диарея. Наиболее распространенные нежелательные реакции, отмеченные у ≥1% и <5% пациентов, включая: нейтропению, артериальные тромбоэмболические осложнения, непроходимость кишечника, носовое кровотечение и сыпь. Наиболее распространенные нежелательные реакции (исключая реакцию ≥3 степени), связанные с проведением антигенной терапии, наблюдаемые у пациентов, получавших лечение препаратом Цирамза® при проведении различных клинических исследований: желудочно-кишечные перфорации, инфузионные реакции и протениция. **Форма выпуска** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл (100 мг/10 мл) или 50 мл (500 мг/50 мл) препарата в бесцветном стеклянном флаконе типа I. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пакете картонной. **Условия хранения** В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°C или не более 4 часов при комнатной температуре (ниже 30 °С). Не замораживать и не встряхивать. Хранить в местах, недоступных для детей, в оригинальной упаковке для защиты от света. Срок хранения приготовленного раствора не должен превышать 24 часов при температуре от 2 до 8 °С. **Срок годности** 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

ООО «Лилли Фарма»
 Москва, 123317
 Ул. Пресненская набережная, 10
 Тел.: +7 495 258 5001
 ONCO-PM-3990-2018-03-14
 на правах рекламы

Lilly

ЛЕЧЕНИЕ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВИСМОДЕГИБА

При своевременной диагностике абсолютное большинство больных базальноклеточным раком кожи (БКР) может быть излечено. Однако примерно в 1,3% случаев БКР может приобретать местно-распространенный характер, а иногда даже метастатический, когда возможности локальных методов воздействия ограничены и требуется системная терапия. Первым препаратом, который продемонстрировал эффективность в лечении местно-распространенного и метастатического БКР, стал висмодегиб, который, ингибируя патологически активный в опухоли сигнальный путь Sonic Hedgehog (SHh), препятствует неконтролируемой пролиферации клеток.

Ключевые слова: базальноклеточный рак, PTCH, висмодегиб, сигнальный путь Sonic Hedgehog, синдром Горлина – Гольца, сонидегиб.

N.N. PETENKO, L.V. DEMIDOV

N.N.Blokhin National Medical Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow
BASAL CELL CANCER TREATMENT. THERAPEUTIC EXPERIENCE WITH VISMODEGIB THERAPY

Most patients with basal cell cancer (BCC) can be cured if timely diagnosed. However approximately 1,3% of BCCs may develop into locally-advanced and sometimes even metastatic disease when local treatment options are limited and systemic therapy is warranted. Vismodegib was the first drug which demonstrated efficacy for the treatment of locally-advanced and metastatic BCC, inhibiting pathologically active Sonic Hedgehog (SHh) signaling pathway in tumor cells and preventing their uncontrolled proliferation.

Keywords: basal cell cancer, PTCH, vismodegib, Sonic Hedgehog signaling pathway, Gorlin-Goltz syndrome, sonidegib.

ВВЕДЕНИЕ

Базальноклеточный рак кожи (БКР) – это самая распространенная злокачественная опухоль, которая составляет до 80% случаев всех злокачественных опухолей кожи. Ежегодная заболеваемость БКР во всем мире исчисляется миллионами новых случаев и продолжает расти, при этом уровень смертности остается чрезвычайно низким [1, 2]. Это заболевание обладает высокой социально-экономической значимостью, обусловленной сложным клиническим течением, особенно при локализации на открытых участках кожи головы и шеи, а также высокой нагрузкой на систему здравоохранения.

Реактивация сигнального пути SHh вследствие спорадических или герминальных мутаций приводит к развитию ряда опухолей, среди которых: БКР, медуллобластома, рабдомиосаркома, злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого, молочной и предстательной железы

Стандартные методы локального лечения БКР достаточно эффективны, однако главной целью лечебного вмешательства является не только излечение, но и сохранение функции органа при минимальном косметическом дефекте [3]. В случае агрессивного течения с местно-распространенным процессом, особенно после предшествующего хирургического и/или лучевого лечения, возможности повторных локальных методов лечения ограничены,

системная лекарственная терапия остается единственным вариантом лечения таких больных [4].

В литературе описано несколько сотен случаев метастатического БКР, который встречается исключительно редко, соответственно, данные по частоте от 0,0028 до 0,55% условны. Большинство метастазов возникают из первичных опухолей на коже головы и шеи. Локализация метастазов: лимфатические узлы, легкие, кости, печень, мягкие ткани. Исторически медиана общей выживаемости у таких больных оставалась на уровне 8–14 месяцев (мес.), а 5-летняя общая выживаемость не превышала 10% [5]. С появлением новых вариантов лекарственного лечения прогноз таких больных изменился в лучшую сторону.

ПАТОГЕНЕЗ

БКР развивается из стволовых клеток воронки волосяного фолликула или межфолликулярного эпидермиса [6] и в большинстве случаев (до 90%) обусловлен патологической активацией клеточного сигнального пути Sonic Hedgehog (SHh) вследствие спорадических или герминальных мутаций.

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ SONIC HEDGEHOG

В 1995 году группа ученых Edward B. Lewis, Christiane Nusslein-Volhard и Eric F. Wieschaus были награждены Нобелевской премией за работу по изучению генетических аномалий у плодовых мушек Дрозофил, некоторые из которых приводили к нарушению сегментарной полярности и неправильному развитию личинок. Вследствие

неправильного развития личинка приобретает укороченную и округлую форму с шипами вместо продолговатой и гладкой и внешне напоминает ежа. Таким образом, был открыт и назван клеточный сигнальный путь Hedgehog, контролирующей эмбриональное развитие, у человека этот сигнальный путь называется Sonic Hedgehog [7]. Он играет фундаментальную роль во время эмбрионального развития, формирования и развития органов и тканей, соответственно, в постнатальном периоде он неактивен.

Стандартные методы локального лечения БКР достаточно эффективны, однако главной целью лечебного вмешательства является не только излечение, но и сохранение функции органа при минимальном косметическом дефекте

Во время эмбрионального развития сигнальный путь SHh активируется при соединении лиганда Sonic Hedgehog со своим рецептором Patched (PTCH) на поверхности клетки, в результате чего происходит высвобождение внутриклеточного протеина Smoothened (SMO), который выходит на поверхность клетки, активирует семейство протеинов SUFU и GLI, которые индуцируют транскрипцию и трансляцию генов-мишеней SHh, принимающих участие в транскрипции, трансляции и пролиферации [8].

Реактивация сигнального пути SHh вследствие спорадических или герминальных мутаций приводит к развитию ряда опухолей, среди которых: БКР, медуллобластома, рабдомиосаркома, злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого, молочной и предстательной железы [8]. Описаны мутации генов *PTCH* (11,5–66,7%), *SMO* (9,5–25,8%) и *SUFU* (4,8%), которые кодируют участников сигнального пути SHh [9].

Герминальная мутация в генах *PTCH1* 9q или *SUFU* 10q обуславливает патологическую активацию сигнального пути SHh во всех клетках организма, проявлением которой является синдром Горлина – Гольца. Это врожденный или развившийся *de novo* синдром (герминальная мутация произошла во время раннего этапа эмбрионального развития) с аутосомно-доминантным наследованием и высокой пенетрантностью. При этом примерно у трети больных при генетическом анализе не выявляется ни та ни другая мутации, соответственно, в развитии этого синдрома могут участвовать и другие, еще не описанные мутации или их комбинации. Частота встречаемости составляет 1/31000 новорожденных [10].

Характерные особенности синдрома Горлина – Гольца включают патологическое развитие органов и систем, рецидивирующие одонтогенные кисты, пальмарные/плантарные вдавления, эктопическую кальцификацию твердой оболочки головного мозга (например, кальцификация серпа мозга или намета мозжечка) в молодом возрасте (всего более 100 симптомов), а также 90% риск в течение жизни появления множественных очагов БКР на открытых участках кожи. БКР на фоне синдрома Горлина –

Гольца составляет < 1% всех случаев БКР. В связи с генетической предрасположенностью у больных синдромом Горлина – Гольца новые очаги БКР продолжают появляться на протяжении всей жизни, и это особая группа больных, которые нуждаются в постоянной противоопухолевой терапии [10].

Таким образом, системная лекарственная терапия может быть показана при неоперабельном местно-распространенном и/или метастатическом БКР; при местно-распространенном и/или метастатическом БКР на фоне синдрома Горлина – Гольца.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИСМОДЕГИБА

Первым препаратом, эффективно блокирующим сигнальный путь SHh, стал GDC-0449, или висмодегиб, – малая молекула, которая селективно ингибирует протеин Smoothened (SMO), блокирует передачу сигнала внутрь клетки и препятствует неконтролируемому делению клеток. Этот препарат уже в клинических исследованиях I фазы продемонстрировал высокую эффективность в лечении местно-распространенного БКР (мрБКР) и метастатического БКР (мБКР) с частотой объективных ответов (ЧОО) 57,6% у 19 больных из 33 при удовлетворительной переносимости терапии [11].

ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ ERIVANCE

В регистрационном исследовании II фазы ERIVANCE, которое было неконтролируемым и нерандомизированным, эффективность висмодегиба в лечении мрБКР и мБКР была подтверждена. На основании полученных данных в 2012 году висмодегиб был одобрен FDA (Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США), а в 2013 году – EMEA (Европейским агентством лекарственных средств). В России висмодегиб одобрен 26.09.2013, ЛП-002252. А с 2018 года висмодегиб включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для медицинского применения: Распоряжение правительства РФ от 23 октября 2017 года №2323-р.

Герминальная мутация в генах *PTCH1* 9q или *SUFU* 10q обуславливает патологическую активацию сигнального пути SHh во всех клетках организма, проявлением которой является синдром Горлина – Гольца

В исследование ERIVANCE было включено 104 больных неоперабельным БКР, из них мрБКР у 71 пациента, а мБКР у 33, все пациенты получали терапию висмодегибом в дозе 150 мг внутрь ежедневно до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или прекращения участия в исследовании. Критерии неоперабельного БКР: два и более рецидива или опухоль, при которой хирургическое лечение или лучевая терапия приведут к выраженному дефекту и деформации, вплоть

до утраты органа или его функции в связи с глубокой инвазией или большими размерами опухоли и/или ее особенной локализацией, в первую очередь в области глаз и ушей, а также волосистой части головы.

В регистрационном исследовании II фазы ERIVANCE, которое было неконтролируемым и нерандомизированным, эффективность висмодегиба в лечении мрБКР и мБКР была подтверждена. На основании полученных данных в 2012 году висмодегиб был одобрен FDA, а в 2013 году – EMEA

В этом исследовании не было контрольной группы в связи с отсутствием стандартного и эффективного метода лечения для этой категории пациентов. Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности (ЧОО, согласно критериям RECIST 1.0). Также проводилась оценка активности сигнального пути SHh в архивных образцах опухоли путем определения уровня экспрессии генов *GLI1* and *PTCH2* при помощи ПЦР (опухолевый материал был доступен у 76% пациентов).

Данные по эффективности после 39 мес. наблюдения представлены в *таблице 1* [12, 13].

Медиана продолжительности терапии висмодегибом составила 12,9 мес. (0,7–47,8); 13,3 мес. (0,7–39,1) в группе мБКР и 12,7 мес. (1,1–47,8) в группе мрБКР [13].

На момент анализа, через 39 мес. после завершения набора больных в исследование, 8 пациентов (8%) продолжали терапию висмодегибом, 69 больных (66%) продолжали находиться под наблюдением для оценки общей выживаемости. Лечение висмодегибом было прекращено у 96 больных, основная причина прекращения – прогрессирование заболевания у 27,9%; по решению пациента лечение было прекращено в 26% случаев; из-за НЯ в 21,2% случаев, более подробные данные представлены в *таблице 2* [13].

Самые частые нежелательные явления (НЯ) на фоне терапии (все степени НЯ): мышечные спазмы (71,2%), алопеция (66,3%), дисгевзия (55,8%), снижение веса (51,9%), утомляемость (43,3), тошнота (32,7%), снижение аппетита (27,9%), диарея (26,9%), констипация (19,2%), кашель (19,2%), рвота (17,3%), артралгия (16,3%), головная боль (14,4%), назофарингит (12,5%), плоскоклеточный рак (11,5%), агевзия (11,5%), гипогевзия (10,6%), кожный зуд (10,6%), диспепсия (10,6%). НЯ ≥ 3 степени были отмечены у 58 пациентов (55,8%). Самые частые НЯ ≥ 3 степени – это снижение веса (8,7%), мышечные спазмы (5,8%), другие НЯ ≥ 3 степени включали утомляемость, снижение аппетита, диарею и плоскоклеточный рак, которые наблюдались у < 5%. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 36 больных (34,6%), при этом связанные с висмодегибом – у 9 больных (8,7%) [12, 13]. На токсичность также оказывала влияние продолжительность лечения: у больных, получавших лечение в течение ≥ 12 мес., чаще развивались мышечные спазмы, алопеция, дисгевзия, снижение веса, утом-

ляемость и тошнота по сравнению с теми пациентами, которые продолжали терапию в течение < 12 мес. Важно отметить, что частота НЯ ≥ 3 была одинаковой в группах больных, которые получали терапию в течение ≥ 12 мес. или < 12 мес., а риск появления новых НЯ снижился на втором году терапии висмодегибом. По данным дополнительного анализа, пропущенные из-за токсичности приемы висмодегиба не оказывали существенного влияния на эффективность терапии [13].

По данным генетического анализа, в опухолевых образцах уровень экспрессии генов *PTCH2* и *GLI1* был достоверно выше по сравнению с нормальной кожей [12].

ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ STEVIE

В международном многоцентровом исследовании II фазы STEVIE, которое было максимально приближено к реальной клинической практике, оценивалась главным образом безопасность висмодегиба, а дополнительные цели включали оценку эффективности у больных неоперабельным БКР (мрБКР, n = 1119 и мБКР, n = 96), также проводилась оценка влияния висмодегиба на качество жизни больных. Терапия висмодегибом проводилась в стандартной дозе (150 мг внутрь ежедневно длительно) до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

НЯ включали: мышечные спазмы (66,4%), алопецию (61,5%), дисгевзию (54,6%), снижение веса (40,6%), снижение аппетита (24,9%), астению (24,0%), тошноту (17,9%) и агевзию (17,5%). Серьезные НЯ были отмечены у 289 пациентов (23,8%).

По данным первичного анализа эффективности, ЧОО (RECIST 1.1) в группах больных мрБКР и мБКР составила 68,5 и 36,9% соответственно. Медиана продолжительности ответа достигла 23 мес. Медиана ВБП достигла 23,3 мес. при мрБКР и 13,1 мес. при мБКР. При подгрупповом анализе также отмечена особенно высокая эффективность висмодегиба у больных распространенным БКР на фоне синдрома Горлина – Гольца (*табл. 3*) [14].

Висмодегиб также может быть использован в неoadъювантном режиме при БКР высокого риска в эстетически значимых зонах и мрБКР с целью уменьшения объема хирургического вмешательства, при этом 12 недель терапии операбельного БКР только в 42–50% случаев вызывают полный лечебный патоморфоз

STEVIE является самым крупным исследованием в мире у этой редкой категории пациентов. Полученные результаты подтверждают профиль безопасности и высокую эффективность висмодегиба.

Висмодегиб также может быть использован в неoadъювантном режиме при БКР высокого риска в эстетически значимых зонах [15] и мрБКР с целью уменьшения объема хирургического вмешательства, при этом 12 недель

Таблица 1. Эффективность висмодегиба у больных местно-распространенным и метастатическим БКР. ERIVANCE, фаза II

ЭФФЕКТ	39 месяцев наблюдения		
	мБКР (n = 33)	мрБКР (n = 63)	Все пациенты (n = 96)
ЧОО (полный ответ + частичный ответ)	48,5% (y 16 из 33) 0% + 48,5% [95% ДИ, 30,8–66,2]	60,3% (y 38 из 63) 31,7% + 28,6% [95% ДИ, 47,2–71,7]	56,3% (y 54 из 96) 20,8% + 35,4%
Медиана длительности ответа, мес.	14,8 мес.	26,2 мес.	16,1 мес.
Медиана ВБП	9,3 мес.	12,9 мес.	12,8 мес.
Медиана ОВ	33,4 мес.	Не достигнута	–

ЧОО – частота объективных ответов;
ВБП – выживаемость без прогрессирования;
ОВ – общая выживаемость.

Таблица 2. Причины прекращения терапии висмодегибом. ERIVANCE, фаза II

ЭФФЕКТ	39 месяцев наблюдения		
	мБКР (n = 33)	мрБКР (n = 63)	Все пациенты (n = 96)
Продолжают терапию	1 (3%)	7 (9,9%)	8 (7,7%)
Прекратили терапию	32 (97,7%)	64 (90,1%)	96 (92,3%)
Основные причины			
НЯ	5 (15,2%)	17 (23,9%)	22 (21,2%)
Смерть	1 (3%)	2 (2,8%)	3 (2,9%)
Выбывание пациента из-под наблюдения	1 (3%)	2 (2,8%)	3 (2,9%)
Решение исследователя	3 (9,1%)	7 (9,9%)	10 (9,8%)
Решение пациента	4 (12,1%)	23 (32,4%)	27 (26,0%)
Прогрессирование заболевания	17 (51,5%)	12 (16,9%)	29 (27,9%)
Другие причины	1 (3%)	1 (1,4%)	2 (1,9%)

НЯ – нежелательные явления.

Таблица 3. Эффективность висмодегиба при базальноклеточном раке на фоне синдрома Горлина – Гольца. STEVE, фаза II

ЭФФЕКТ	Метастатический БКР (n = 84)*		Местно-распространенный БКР (n = 1071)*	
	На фоне синдрома Горлина – Гольца (n = 5)	Остальные больные (n = 79)	На фоне синдрома Горлина – Гольца (n = 208)	Остальные больные (n = 863)
ЧОО (полный ответ + частичный ответ)	80%	34,2%	81,7%	65,6%
Медиана длительности ответа, мес.	15,1 мес.	11,0 мес.	28,8 мес.	18,7 мес.

*Пациенты с измеряемыми проявлениями заболевания при исходных данных.

терапии операбельного БКР только в 42–50% случаев вызывают полный лечебный патоморфоз [16].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОНИДЕГИБА

Сонидегиб – это второй препарат, который ингибирует сигнальный путь SHh (посредством SMO). Он также продемонстрировал эффективность и безопасность в терапии мрБКР и мБКР. Сонидегиб одобрен FDA и EMEA в 2015 году на основании результатов рандомизированного клинического исследования II фазы BOLT, в котором приняли участие 230 больных неоперабельным мрБКР и мБКР. Лечение проводили сонидегибом в дозах 200 мг (n = 79) или 800 мг (n = 151) внутрь ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Эффективность оценивали при помощи ЧОО (независимая оценка при помощи модифицированных критериев RECIST для мрБКР и RECIST 1.1 для мБКР), которая составила 58% для дозы 200 мг и 45% для 800 мг. Таким образом, было установлено, что более высокая доза сонидегиба не увеличивает эффективность лечения, поэтому в качестве эффективного режима была выбрана доза 200 мг. На фоне терапии отмечались следующие НЯ: мышечные спазмы (54%), алопеция (53%), дисгевзия (46%), утомляемость (41%), тошнота (39%), боли в костях и мышцах (32%), диарея (32%), снижение веса (30%), снижение аппетита (23%). Самыми частыми НЯ 3–4 степени были: слабость (4%), мышечные спазмы (3%), снижение веса (3%), боли в костях и мышцах, головная боль, тошнота, диарея, рвота и снижение аппетита (по 1% для каждого НЯ) [17]. В России сонидегиб еще не одобрен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы сигнального пути SHh эффективны в лечении распространенного БКР, когда хирургическое и/или лучевое лечение невозможно или нецелесообразно.

В России доступен висмодегиб, который значительно расширил воз-

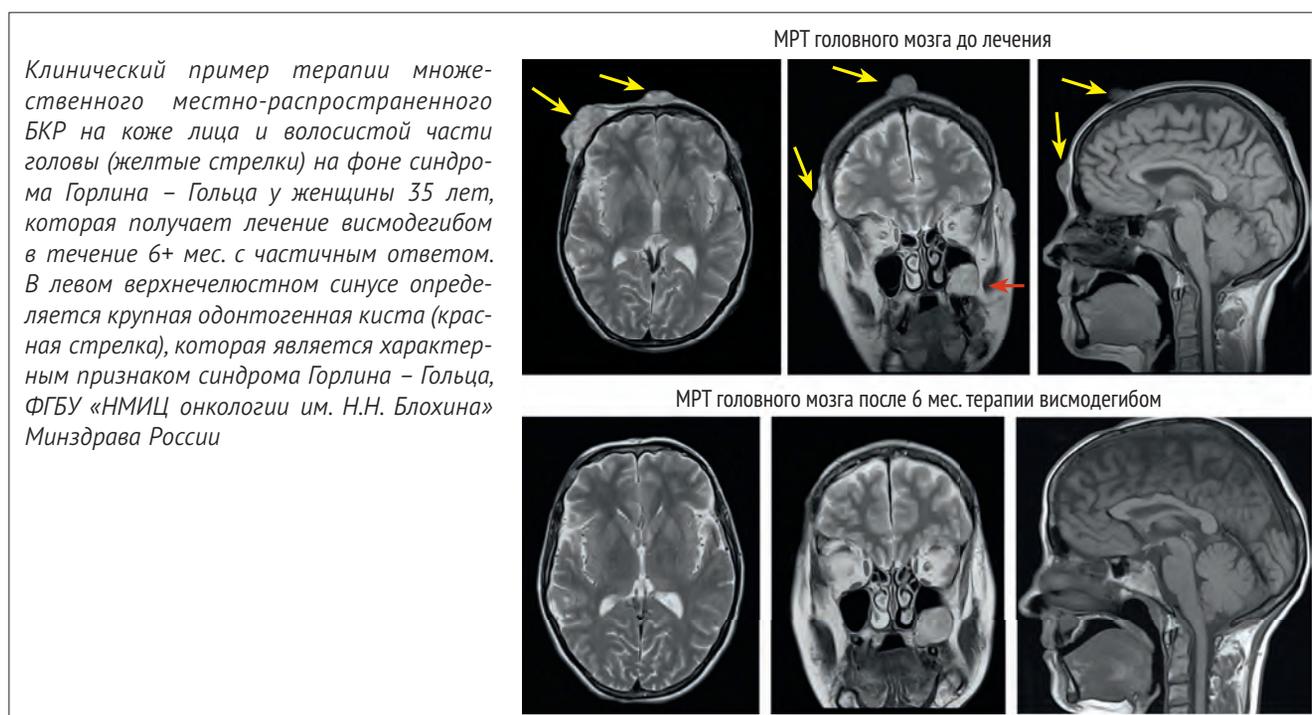
возможности терапии, изменил прогноз и качество жизни больных местно-распространенным и метастатическим БКР, действуя быстро и продолжительно при удовлетворительном профиле безопасности.

Активно изучаются другие режимы применения висмодегиба (неoadъювантный/адъювантный), а также комбинации с лучевой или иммуноонкологической терапией. Разрабатываются новые ингибиторы сигнального пути

SHh, которые, однако, пока не могут решить проблему первичной и приобретенной резистентности к ингибиторам SMO, при этом появляются новые данные о возможностях иммуноонкологической терапии после прогрессирования на таргетной терапии [18–20].



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.





Эриведж™

новые возможности терапии распространенного и метастатического базальноклеточного рака кожи¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭРИВЕДЖ™

Показания к применению: Метастатическая или местнораспространенная базальноклеточная карцинома у взрослых: при рецидиве после хирургического лечения; при нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к висмодегибу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. Одновременное применение с препаратами, содержащими зверобой продырявленный. **С осторожностью:** Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** **Беременность:** Препарат Эриведж™ противопоказан в период беременности в связи с эмбриотоксическим действием. **В случае наступления беременности или отсутствия менструации:** В случае наступления беременности, отсутствия менструации или при подозрении на возможную беременность, пациентка должна немедленно сообщить об этом своему лечащему врачу. **Контрацепция у мужчин и женщин:** Женщины детородного потенциала в период лечения и в течение 24 месяцев после завершения лечения препаратом Эриведж™, а также в случае отсутствия менструаций или их нерегулярности, должны использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции (один высокоэффективный метод контрацепции + барьерный метод). Пациенты мужского пола: Висмодегиб проникает в семенную жидкость. Для предотвращения потенциального воздействия висмодегиба на плод, пациенты мужского пола (даже после вазэктомии) должны всегда использовать презерватив (по возможности со спермицидным средством) при половом акте в период терапии препаратом

Эриведж™ и в течение 2 месяцев после последнего приема препарата. **Период грудного вскармливания:** Препарат Эриведж™ противопоказан в период грудного вскармливания в связи с возможностью вызывать серьезные пороки развития у детей. Женщины должны воздерживаться от грудного вскармливания во время терапии препаратом Эриведж™ и в течение 24 месяцев после его последнего приема. **Побочное действие:** Наиболее часто возникавшими (у ≥30% пациентов) нежелательными реакциями были мышечные спазмы, алопеция, дисгевзия, снижение массы тела, повышенная утомляемость, тошнота и диарея. В целом у пациентов с метастатической и местнораспространенной базальноклеточной карциномой профиль безопасности не отличался и описан ниже. **Следующие нежелательные реакции, зарегистрированные при применении препарата Эриведж™, возникли у >10% пациентов:** **Нарушения обмена веществ:** очень часто - снижение аппетита. **Нарушения со стороны нервной системы:** очень часто - дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), агевзия. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто - тошнота, диарея, запор, рвота, диспепсия. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** очень часто - алопеция, зуд, сыпь. **Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:** очень часто - мышечные спазмы, артралгия, боль в конечностях. **Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:** очень часто - аменорея (наблюдалась у 3 из 10 пациенток, находящихся в пре-менопаузальном периоде). **Прочие:** очень часто - повышенная утомляемость, снижение массы тела, боли. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002252 от 17.07.2017 г. **Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Эриведж™**

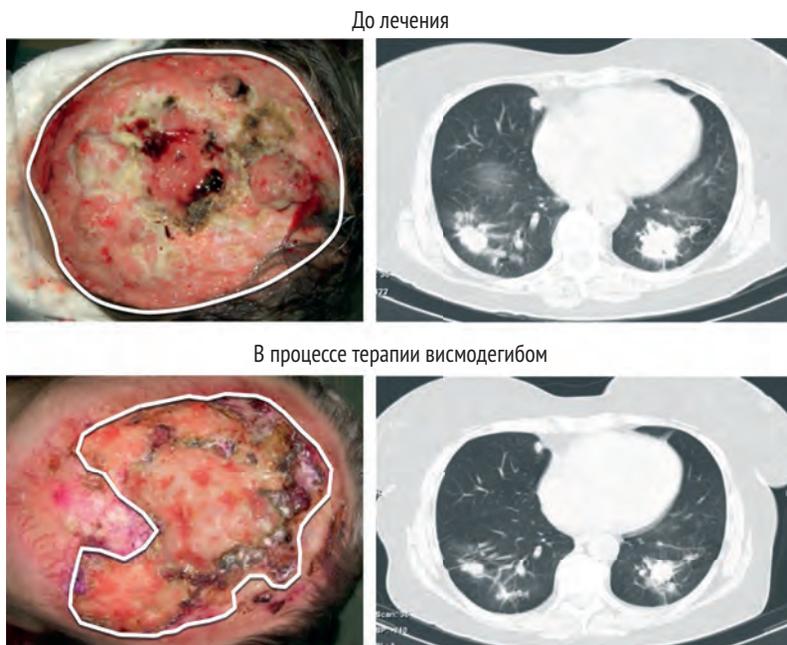
1. Sekulic A, Migden MR, Oro AE et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2012 Jun 7;366(23):2171-9


висмодегиб
Меняет взгляд на терапию

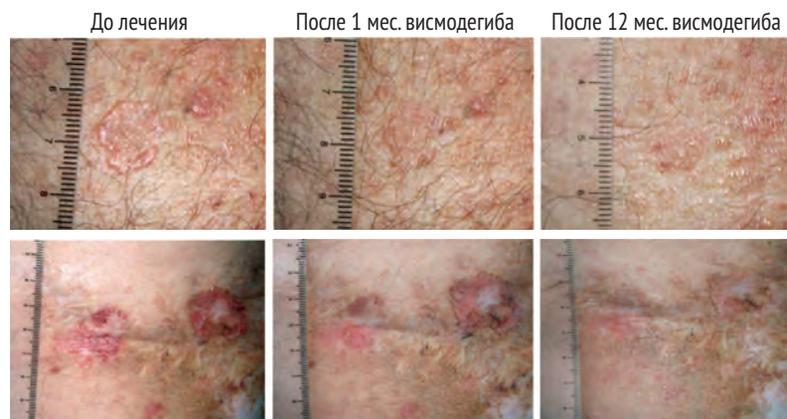
ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



Клинический пример терапии местнораспространенного БКР на коже волосистой части головы и метастатического БКР с поражением легких у пациентки 65 лет, которая получала висмодегиб в течение 12 мес. с частичным ответом, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Клинический пример терапии множественного БКР на коже туловища (передняя брюшная стенка и спина) на фоне синдрома Горлина – Гольца у мужчины 37 лет, который получал лечение висмодегибом в течение 25 мес. с полным ответом. Полный ответ был зарегистрирован после 12 мес. терапии и подтвержден морфологически. На протяжении всего периода терапии не было отмечено появления новых очагов, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



ЛИТЕРАТУРА

- Lewis KG and Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer mortality (1988-2000): the Rhode Island follow-back study. *Arch Dermatol*, 2004, 140(7): 837-42.
- Lomas A, Leonardi-Bee J and Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*, 2012, 166(5): 1069-80.
- Bichakjian CK, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(5): 574-97.
- Trakatelli M et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol*, 2014, 24(3): 312-29.
- Wadhwa A et al. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J*, 2006, 12(5): 7.
- Youssef KK et al. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(3): 299-305.
- Mohler J. Requirements for hedgehog, a segmental polarity gene, in patterning larval and adult cuticle of *Drosophila*. *Genetics*, 1988, 120(4): 1061-72.
- Kasper M et al., Basal cell carcinoma – molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest*, 2012, 122(2): 455-63.
- Saran A. Basal cell carcinoma and the carcinogenic role of aberrant Hedgehog signaling. *Future Oncol*, 2010, 6(6): 1003-14.
- Evans DG and Farndon PA. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome, in GeneReviews((R)), M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
- LoRusso PM et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2502-11.
- Sekulic A et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2012, 366(23): 2171-9.
- Sekulic A et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 332.
- Basset-Seguin N et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*, 2017, 86: 334-348.
- Ally MS et al. An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(5): 904-911 e1.
- Sofen H et al. A phase II, multicenter, open-label, 3-cohort trial evaluating the efficacy and safety of vismodegib in operable basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(1): 99-105 e1.
- Kish T and Corry L. Sonidegib (Odomzo) for the Systemic Treatment of Adults With Recurrent, Locally Advanced Basal Cell Skin Cancer. *P T*, 2016, 41(5): 322-5.
- Nicolas M et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. *Nat Genet*, 2003, 33(3): 416-21.
- Yang, SH et al. Pathological responses to oncogenic Hedgehog signaling in skin are dependent on canonical Wnt/beta3-catenin signaling. *Nat Genet*, 2008, 40(9): 1130-5.
- Lipson EJ et al. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer*, 2017, 5: 23.

Л.Г. ЖУКОВА¹, д.м.н., профессор, К.С. БАРДОВСКАЯ², Е.В. ЛУБЕННИКОВА², И.Р. СУСЛОВА³

¹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ ГБУЗ «Онкологический диспансер №4 Департамента здравоохранения г. Москвы»

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ПРЕДЛЧЕННЫМ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КОМБИНАЦИЕЙ ЦИСПЛАТИНА И НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛА

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Молекулярно-биологические особенности трижды негативного рака молочной железы (ТН РМЖ) определяют ограниченные возможности системной терапии и, как следствие, более агрессивное течение болезни. Среди химиопрепаратов, используемых в терапии РМЖ, таксаны являются одними из наиболее эффективных. Особая форма паклитаксела – наб-паклитаксел – позволяет получить объективный и, что особенно важно у предлеченных больных, субъективный эффект, при этом препарат имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо управляемую токсичность.

В статье представлен обзор литературы о перспективах применения наб-паклитаксела при РМЖ, особенно при его трижды негативном варианте, а также приведено описание клинического случая терапии комбинацией цисплатина и наб-паклитаксела у молодой больной с BRCA-1-ассоциированным ТН РМЖ.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы, таксаны, наб-паклитаксел.

L.G. ZHUKOVA¹, K.S. BARDOVSKAYA², E.V. LUBENNIKOVA², I.R. SUSLOVA³

¹ Loginov Moscow Clinical Research Center of the Moscow Department of Health

² Blokhin Russian Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

³ Oncology Centre No. 4 of the Moscow Department of Health

THE PROSPECTS FOR CISPLATIN AND NAB-PACLITAXEL COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH PRE-TREATED TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE.

Molecular and biological features of triple negative breast cancer (TN BC) determine the limited possibilities of systemic therapy and, as a consequence, the more aggressive course of the disease. Taxanes are one of the most effective chemotherapies used in breast cancer therapy. The special form of paclitaxel - nab-paclitaxel - makes it possible to obtain an objective and a subjective effect, which is especially important in the pre-treated patients. In addition, the drug has a favourable safety profile and a well-controlled toxicity.

The article contains a review of the literature on the prospects for the use of nab-paclitaxel in breast cancer, especially in its triple negative version, and a description of the clinical case of therapy with a combination of cisplatin and nab-paclitaxel in a young patient with BRCA-1-associated TN breast cancer.

Keywords: triple negative breast cancer, taxanes, nab-paclitaxel.

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль у женщин, которая занимает лидирующее место в структуре заболеваемости (21% среди всех злокачественных новообразований) и смертности от онкологических заболеваний (16%) [1]. В России отмечается тенденция к увеличению заболеваемости РМЖ: в 2006 г. этот диагноз был поставлен 50 292 пациенткам, а в 2016 г. – 68 547, среднегодовой темп прироста заболеваемости составляет 2,8% [1].

Современные принципы лечения РМЖ основываются прежде всего на молекулярно-биологических характеристиках опухоли. В зависимости от экспрессии в опухоли рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2, а также пролиферативной активности опухоли, определяемой по уровню экспрессии Ki-67, выделены следующие подтипы РМЖ: люминальный А, люминальный В (HER2-отрица-

тельный и HER2-положительный), HER2-положительный нелюминальный и тройной негативный (ТН РМЖ) [2].

При тройном негативном подтипе опухолевые клетки не экспрессируют рецепторы ни эстрогенов, ни прогестерона, ни HER2, что не позволяет использовать эндокринотерапию и таргетную анти-HER2-терапию. Данные особенности и определяют специфику течения болезни и терапии больных ТН РМЖ. Как правило, на момент постановки диагноза трижды негативные опухоли обладают большим размером и более высокой степенью злокачественности, чем при РМЖ других подтипов. ТН РМЖ ассоциирован с более ранним прогрессированием и развитием преимущественно висцеральных метастазов [3]. Как следствие, ТН РМЖ обладает относительно плохим прогнозом в сравнении с другими подтипами [4]. По этой причине как никогда актуальным становится поиск новых возможных режимов и препаратов, способных уменьшить

размеры опухоли на предоперационном этапе, обеспечить эрадикацию микрометастазов на послеоперационном этапе и продлить жизнь, а также улучшить качество жизни у больных с отдаленными метастазами РМЖ.

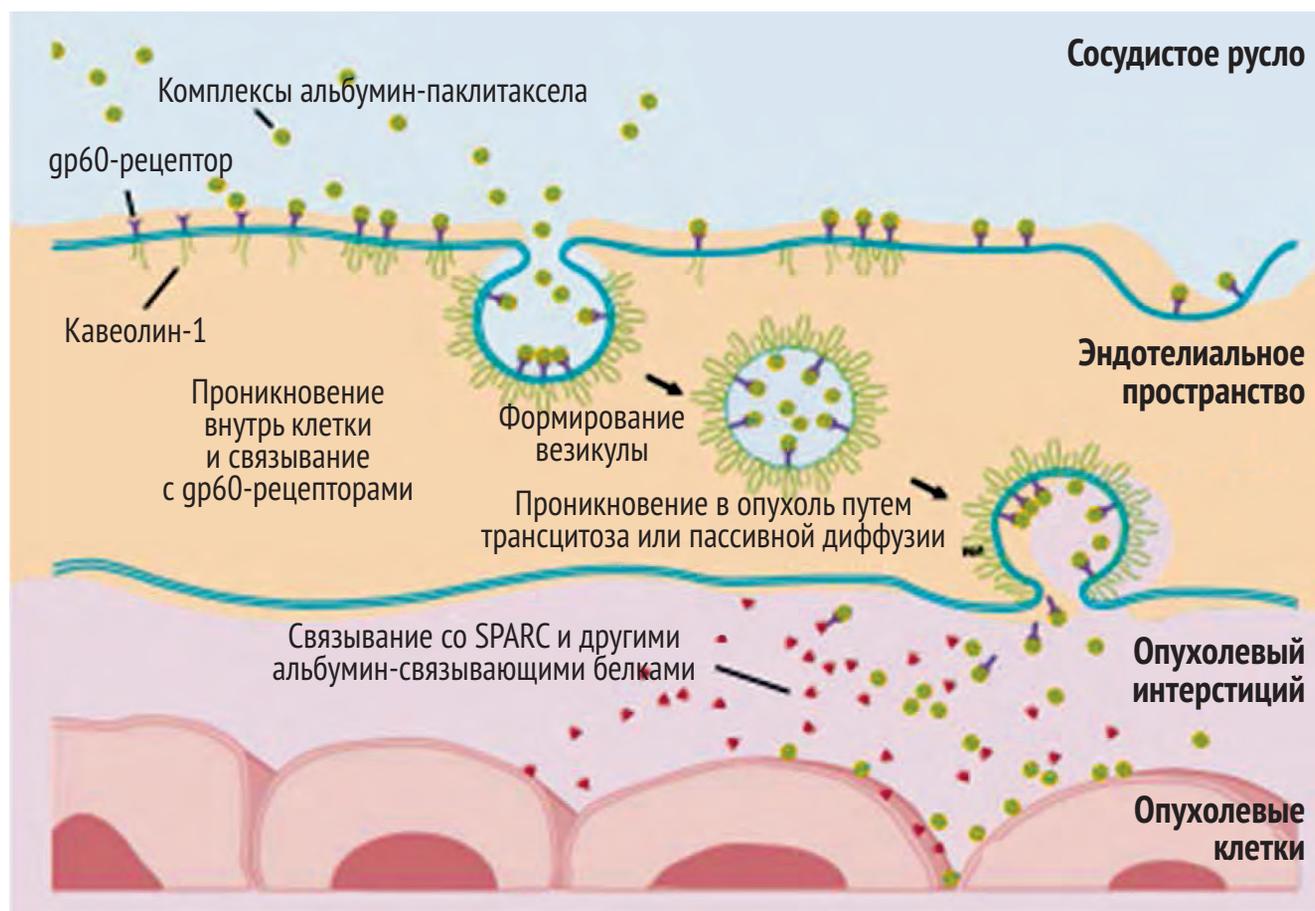
ТН РМЖ чаще встречается у молодых женщин (молоче 50 лет). В 10% случаев при этом подтипе опухоли у пациенток определяют герминальные мутации в гене BRCA1. BRCA1 является геном-супрессором, его функция заключается в своевременной репарации ДНК и поддержании стабильности генетического аппарата клеток. При мутации в данном гене происходит нарушение механизма репарации ДНК, что приводит к неконтролируемому делению опухолевой клетки. Показано, что лечение производными платины больных с BRCA-1-ассоциированным РМЖ, особенно с тройным негативным подтипом, наиболее эффективно [5].

Современная противоопухолевая терапия РМЖ располагает значительным количеством препаратов, каждый из которых обладает уникальным механизмом действия. К наиболее часто используемым группам препаратов в терапии РМЖ относятся таксаны – доцетаксел и паклитаксел [6]. Эти препараты являются ключевыми как на неоадьювантном, так и на адьювантном этапе лечения. К сожалению, применение таксанов часто ограничива-

ется рядом нежелательных явлений: периферической сенсорной полинейропатией, миелосупрессией, мукозитами, аллергическими реакциями и т.д. С точки зрения практикующего врача, таксаны необходимо применять с определенной премедикацией, причем для доцетаксела и паклитаксела она будет разной: доцетаксел требует заблаговременного и отсроченного назначения дексаметазона, а паклитаксел – H₂-блокаторов, дифенгидрамина и дексаметазона.

Безопасной и удобной для практического применения лекарственной формой паклитаксела является наб-паклитаксел (Абраксан), при которой действующий цитостатик – паклитаксел – находится в нанодисперсном состоянии, стабилизированном альбумином. Данная форма паклитаксела повышает эффективность доставки противоопухолевого агента непосредственно в клетку и, как следствие, увеличение концентрации паклитаксела внутри клетки. Наб-паклитаксел селективно связывается с рецепторами альбумина, например с gp60, на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к активации кавеолина-1 и запускает процесс формирования везикул для инициации эндотелиального трансцитоза (рис. 1) [7]. В предклинических моделях было показано, что при одинаковой дозе и за одинаковый промежуток времени

Рисунок 1. Доставка наб-паклитаксела в опухолевую клетку через альбумин-связывающие белки [9]



Desai N. Nab technology: a drug delivery platform utilising endothelial gp60 receptor-based transport and tumour-derived SPARC for targeting. Drug Delivery Report 16th edition. 2007/2008: 37-41. Figure adapted from Elsadek B, Kratz F. J Control Release, 2012, 157: 4-28.

накопление наб-паклитаксела в опухоли на 33% выше по сравнению со стандартным паклитакселом [8].

Подобная аффинность наб-паклитаксела к опухолевым клеткам снижает частоту нежелательных явлений, а также риск аллергических реакций в сравнении со стандартной формой паклитаксела. Как известно, паклитаксел является гидрофобным соединением, и именно поэтому в качестве растворителя используют вещество на основе этанола и касторового масла (Кремафор), что и приводит к развитию паклитаксел-ассоциированной гиперчувствительности. Наб-паклитаксел является лекарственной формой паклитаксела без растворителя [10].

На сегодняшний день наб-паклитаксел одобрен FDA в качестве препарата первой линии для лечения метастатического рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином, местно-распространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в комбинации с карбоплатином, а также в качестве терапии второй и последующих линий при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) у больных, рефрактерных к стандартной антрациклин-содержащей химиотерапии или имеющих противопоказания к ее проведению, а также при рецидиве заболевания в течение 6 месяцев после завершения адъювантной химиотерапии [11]. В Российской Федерации препарат разрешен к применению только при раке молочной железы и аденокарциноме поджелудочной железы [12].

НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛ В НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несмотря на то что FDA пока не одобрило наб-паклитаксел для использования в неоадъювантной терапии, в крупном рандомизированном исследовании третьей фазы GeparSepto (Untch et al.) было доказано, что препарат высокоэффективен и имеет право на существование как часть неоадъювантной химиотерапии в режимах, содержащих таксаны и антрациклины при раннем РМЖ [13]. В данном исследовании пациентки получали терапию таксанами до использования антрациклин-содержащей комбинации. Достижение полной морфологической регрессии достоверно чаще зафиксировано в группе наб-паклитаксела у 233 (38%) из 606 в сравнении с группой классического паклитаксела – 174 (29%) из 600, ОР-1,53, 95% ДИ 1,20–1,95, $p = 0,00065$. Важным показателем при проведении неоадъювантной терапии также является достижение клинического ответа. Так, объективный ответ (частичная и полная регрессия опухоли) отмечен в 81,7% случаев в группе наб-паклитаксела, что позволило выполнить органосохраняющие операции у 615 больных (69,5%). Подгрупповой анализ показал, что пациентки с трижды негативным подтипом рака молочной железы имеют наибольший выигрыш от назначения наб-паклитаксела в неоадъювантном режиме, частота ПМР у этих больных составила 48% против 26% при терапии классическим паклитакселом ($p = 0,00020$). В 2017 году, на симпозиуме в Сан-Антонио, доложены обновленные результаты исследования на медиане наблюдения 49

месяцев. Показатели 4-летней безрецидивной выживаемости значимо различались в пользу применения наб-паклитаксела: 83,5% против 76,2% в контрольной группе (ОР-0,69, 95% ДИ 0,54–0,89, $p = 0,0044$). Отмечена также тенденция к улучшению показателей общей выживаемости в группе наб-паклитаксела, хотя различия не достигли статистической значимости: 4-летняя ОВ составила 89,6% и 87,0% соответственно (ОР-0,83, 95% ДИ 0,59–1,17) [14]. Результаты исследования GeparSepto дают возможность замены стандартной формы паклитаксела на наб-паклитаксел в неоадъювантной терапии РМЖ, особенно у больных с ТН РМЖ.

В исследовании III фазы ETNA [15] не получено достоверных различий в эффективности применения наб-паклитаксела и стандартной формы паклитаксела в неоадъювантных режимах (22,5% против 18,6% соответственно, ОР-0,77; 95% ДИ 0,52–1,13; $P = 0,19$). Однако еще раз продемонстрировано, что наилучший выигрыш в достижении полной морфологической регрессии имеют больные ТН РМЖ: 41,3% против 8,2% при люминальном-В подтипе в группе терапии наб-паклитакселом.

Результаты этих работ легли в основу большого числа исследований второй фазы по изучению различных вариантов наб-паклитаксел-содержащих режимов неоадъювантной терапии именно у больных с ТН РМЖ [16].

Gluz et al. сравнили в исследовании II фазы WSG-ADAPT-TN неоадъювантные режимы наб-паклитаксел + карбоплатин и наб-паклитаксел + гемцитабин [19]. Выбор препаратов для комбинации с наб-паклитакселом обусловлен данными об эффективности гемцитабина и препаратов платины при терапии ТН РМЖ, особенно в комбинации с таксанами [17, 18]. Было показано, что использование наб-паклитаксела с препаратом платины привело к большей частоте достижения полной морфологической регрессии опухоли по сравнению с его использованием в комбинации с гемцитабином: 45,9 и 28,7% соответственно ($p = 0,002$) [19].

ПРИМЕНЕНИЕ НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛА В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РМЖ

Основанием для включения препарата в список противоопухолевых средств, применяемых при мРМЖ, стало рандомизированное международное исследование III фазы CA012-0, включившее 460 больных метастатическим РМЖ. Пациенты были рандомизированы в две группы: первая группа ($n = 229$) получала наб-паклитаксел 260 мг/м² каждые 3 недели, вторая ($n = 225$) – стандартный паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 недели [20]. Важно отметить, 86% больных ранее получали химиотерапию в анамнезе по поводу РМЖ. До включения в исследование 59% пациентов уже успели получить одну и более линии химиотерапии по поводу метастатической болезни, более половины их них с включением антрациклинов.

В качестве первичной конечной точки исследования была принята частота объективного ответа (ЧОО), которая оценивалась по таргетным очагам после 5, 9 и 15 недель лечения. Достоверно чаще объективный ответ достигался

в группе терапии наб-паклитакселом – 33% против 19% при стандартном паклитакселе $p = 0,001$. Именно эти данные позволили сделать вывод, что наб-паклитаксел превосходит стандартный паклитаксел по ЧОО. При оценке времени до прогрессирования в общей группе больных также отмечено достоверное преимущество наб-паклитаксела: 5,4 мес. против 3,9 мес. соответственно (ОР-0,75; $p = 0,006$).

Анализ результатов исследования показал как для общей популяции, так и для различных подгрупп, что больные, имевшие полный или частичный ответ при лечении наб-паклитакселом, жили дольше, чем те, у которых объективного ответа достичь не удалось. Несмотря на то что эти данные не приводят однозначного доказательства корреляции между ЧОО и ОВ при лечении наб-паклитакселом, они помогут принять правильное решение при выборе варианта лечения для пациентов, у которых отмечен объективный ответ на терапию наб-паклитакселом: либо продолжить его далее, либо сменить режим химиотерапии [21].

Наб-паклитаксел (Абраксан) характеризуется приемлемым профилем токсичности (табл.). При применении наб-паклитаксела нейтропения 3–4-й степени развивалась в 1,5 раза реже ($p = 0,001$), чем при введении стандартного паклитаксела. Развитие сенсорной нейропатии 3–4-й степени отмечалось в 5 раз чаще (10% против 2%, $p = 0,001$), это могло быть обусловлено более высокими дозами применения препарата 260 мг/м² против стандартного паклитаксела в дозе 175 мг/м². Тем не менее симптомы ассоциированной с лечением наб-паклитакселом нейропатии быстро регрессировали (медиана – 22 дня), что позволяло продолжить терапию.

На сегодняшний день существуют два возможных режима введения наб-паклитаксела: каждые 3 недели по 260 мг/м² (зарегистрирован на территории РФ) либо

4-недельный цикл, при котором наб-паклитаксел используется в дозе 125 мг/м² только в дни 1, 8 и 15 (используется в международных рекомендациях NCCN). Согласно результатам проспективного мультицентрового исследования, проведенного Bernardo с соавт., оба режима являются равноэффективными как по уровню ЧОО, так и по времени до прогрессирования заболевания [22].

Еще одним вариантом лечения пациенток с мРМЖ и тройным негативным подтипом является комбинация цисплатина и наб-паклитаксела. В проспективном исследовании 2-й фазы, проведенном в Китае, оценена эффективность и безопасность еженедельного применения наб-паклитаксела в комбинации с цисплатином. Всего в данном исследовании приняли участие 73 пациентки. Наб-паклитаксел применялся в дни 1, 8, 15 в дозе 125 мг/м², а цисплатин в дозе 75 мг/м² в день 1 каждого 4-недельного курса, при отсутствии признаков прогрессирования болезни или непереносимой токсичности терапия продолжалась до 6 курсов. Результаты представляются оптимистичными: ЧОО составила 67,1%, причем для пациенток, получавших терапию в качестве 1-й линии, ЧОО составила 80,6%. Медиана времени до прогрессирования в общей группе больных составила 9,8 мес., а у пациенток, получавших терапию в качестве 1-й линии, – 11,7 мес. [23].

Высокая эффективность комбинации наб-паклитаксела с карбоплатином в первой линии терапии метастатического ТН РМЖ подтверждена результатами недавно опубликованного исследования II/III фазы tnAcity. Больные ($n = 191$) были рандомизированы в 3 исследовательские группы для проведения лечения в режимах: наб-паклитаксел 125 мг/м² + карбоплатин АUC-2, наб-паклитаксел 125 мг/м² + гемцитабин 1000 мг/м² и гемцитабин 1000 мг/м² + карбоплатин АUC-2 в дни 1, 8, 3-недельного цикла. Частота объективных ответов в группах составила 64, 56 и 50% соответственно. Наилучшие показатели времени до прогрессирования достигнуты на фоне терапии в режиме наб-паклитаксел + карбоплатин. Так, медиана ВДП в данной группе составила 8,3 мес., что достоверно выше, чем в других группах: 5,5 мес. для группы терапии наб-паклитаксел + гемцитабин (ОР-0,59, $p = 0,02$) и 6,0 мес. для группы терапии гемцитабин + карбоплатин (ОР-0,58, $p = 0,02$). Показатели общей выживаемости были также выше в группе наб-паклитаксела с карбоплатином, однако статистически значимой разницы не достигнуто [24].

Таким образом, использование наб-паклитаксела может обеспечить новые подходы к лечению пациенток с мРМЖ, даже сильно предлеченных.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛА У ПАЦИЕНТКИ С BRCA1-АССОЦИИРОВАННЫМ ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ РМЖ

Пациентка Г. 1973 года рождения в июле 2015 г. самостоятельно обнаружила узловое образование в правой молочной железе. При обследовании диагностирован и морфологически верифицирован рак молочной

Таблица. Частота развития нежелательных явлений 3-й и 4-й степени в исследовании CA012-0

Нежелательное явление	Наб-паклитаксел		Паклитаксел		p
	3-я степень	4-я степень	3-я степень	4-я степень	
Нейтропения	25%	9%	32%	22%	<0,001
Фебрильная нейтропения	<1%	<1%	<1%	0	0,491
Анемия	<1%	1%	0	<1%	0,279
Тромбоцитопения	<1%	0	<1%	0	0,290
Реакции гиперчувствительности	0	0	2%	0	0,150
Сенсорная полинейропатия	10%	0	2%	0	<0,001
Отеки	0	0	<1%	0	0,851
Рвота	3%	<1%	1%	0	0,022

Абраксан®

паклитаксел + альбумин

ОПРАВДЫВАЕТ ОЖИДАНИЯ

АБРАКСАН® (наб-паклитаксел)
значимо увеличивает общую
выживаемость пациентов
с метастатическим раком молочной
железы во второй и последующих
линиях терапии по сравнению
со стандартным паклитакселом¹

Препарат Абраксан® обеспечивает улучшение следующих показателей в сравнении со стандартным паклитакселом^{1,2*}:

- ✓ медиана общей выживаемости увеличивается на **2,2 мес.****;
- ✓ снижение риска смерти на **27%**;
- ✓ медиана времени до прогрессирования увеличивается на **1,2 мес.****;
- ✓ частота общего ответа увеличивается **в 2 раза*****;
- ✓ накопление активного вещества в опухоли на **33%** выше.



Данные представлены для популяции пациентов, получивших 1 и более линий терапии мРМЖ до начала лечения препаратом Абраксан®. ** Медиана общей выживаемости составила 13,1 мес. против 10,9 мес. в группе паклитаксела (ОР 0,73; p = 0,024). *** Медиана времени до прогрессирования составила 4,9 мес. против 3,7 мес. в группе паклитаксела (ОР 0,71; p = 0,01). **** Частота общего ответа составила 27% против 13% в группе паклитаксела (p = 0,006). ОР – отношение рисков. 1. Gradishar W. et al. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 7794–7803. 2. Desai N., Trieru V., Yao W. et al. Clin. Cancer Res. 2006; 12: 1317–1324.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АБРАКСАН®

Регистрационный номер: ЛСР-009047/10. **Торговое название:** Абраксан®. МНН: паклитаксел + альбумин. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий. **Показания к применению:** терапия второй и последующих линий у больных метастатическим раком молочной железы (мРМЖ), рефрактерным к стандартной антрациклин-содержащей комбинированной химиотерапии (или при наличии противопоказаний), а также при рецидиве заболевания в течение 6 мес. после завершения адьювантной химиотерапии. Препарат Абраксан® в комбинации с гемцитабином показан в качестве терапии первой линии у взрослых пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы (мРПЖ). **Противопоказания:** гиперчувствительность к паклитакселу и альбумину человека, нейтропения менее 1500 клеток/мм³, тяжелые нарушения функции печени, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет, совместное применение с индукторами изоферментов CYP2C8 или CYP3A4, печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести у пациентов с мРПЖ, печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести и терминальной стадии, концентрация билирубина > 5 x ВГН или АСТ > 10 x ВГН. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту. **Состорожность:** при угнетении костномозгового кроветворения (в том числе после химио- или лучевой терапии), печеночной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести у пациентов с мРМЖ, заболеваниях сердца и легких, предшествующей терапии антрациклинами, нейропатии, острых инфекционных заболеваниях, совместном применении с ингибиторами изоферментов CYP2C8 и CYP3A4. **Побочные действия.** Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) являлись нейтропения, периферическая нейропатия, артралгия/миалгия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. **Следующие нежелательные реакции возникли более чем у 10% пациентов при мРМЖ.** *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нейтропения, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения. *Нарушения со стороны нервной системы:* периферическая нейропатия, нейропатия, гипестезия, парестезия. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* артралгия, миалгия. *Прочие:* анорексия, алопеция, кожная сыпь, усталость, астения, повышение температуры. **Следующие нежелательные реакции возникли у > 10% пациентов при мРПЖ.** *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нейтропения, анемия, тромбоцитопения. *Нарушения со стороны нервной системы:* периферическая нейропатия, дисгевзия, головная боль, головокружение. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, диарея, рвота, запор, боль в животе, боль в эпигастриальной области. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* боль в конечностях, артралгия, миалгия. *Лабораторные и инструментальные данные:* снижение массы тела, повышение активности АЛТ. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* алопеция, кожная сыпь. *Прочие:* обезвоживание, снижение аппетита, гипотоклиемия, бессонница, депрессия, усталость, периферические отеки, одышка, носовое кровотечение, кашель, повышение температуры тела, астения, озноб. Полная информация о возможных нежелательных эффектах представлена в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Абраксан®. **Особые указания.** Данный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными средствами, кроме перечисленных в разделе «Подготовка препарата к внутривенному введению». При его применении необходима контрацепция у мужчин и женщин, при применении препарата возможно развитие реакций гиперчувствительности, подавление функции костного мозга (требуется регулярный контроль картины периферической крови). Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Абраксан®. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР-009047/10 от 23.08.2017.

Производитель: Фрезиус Каби США, ЛЛС, США, Абраксис БиоСайенс ЛЛС, США. Выпускающий контроль качества: Абраксис БиоСайенс ЛЛС, США.
Претензии потребителю направлять по адресу в России: Представительство корпорации «Селджен Интернэшнл Холдингс Корпорэйшн», Россия, 125047, Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, д. 21. Тел.: +7 (495) 777-65-55. Факс: +7 (495) 213-09-39.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Абраксан® ЛСР-009047/10 от 23.08.2017.

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.



© 2014 Celgene Corporation
Представительство корпорации
«Селджен Интернэшнл Холдингс Корпорэйшн»
125047, Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, д. 21,
2-й этаж, БЦ Four Winds Plaza.
Тел.: +7 (495) 777-65-55



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция).
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00. www.sanofi.ru

Абраксан®
паклитаксел + альбумин

железы T2N1M0. С учетом молодого возраста пациентки, а также отягощенного семейного анамнеза (у матери – рак молочной железы) был выполнен поиск наиболее распространенных мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHECK2, при котором выявлена мутация 5382insc в гене BRCA1. Учитывая резектабельность опухоли, на первом этапе в августе 2015 г. была выполнена подкожная радикальная мастэктомия справа, а также профилактическая подкожная мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией. При морфологическом исследовании установлено, что опухоль представляла собой инвазивный протоковый рак 3-й степени злокачественности. При ИГХ-исследовании экспрессии рецепторов прогестерона, эстрогенов и амплификации HER2 не выявлено, Ki-67 составил 97%.

В качестве адъювантной терапии пациентке проведено 4 курса в стандартном режиме АС, планировалось проведение 4 введений доцетаксела на фоне подавления функции яичников агонистами ГНПГ. Однако уже после 2-го цикла доцетакселом пациентка отметила гиперемиию кожи в области послеоперационного шва справа, выполнена биопсия, по результатам гистологического исследования подтвержден рецидив ТН РМЖ. В качестве первой линии химиотерапии больная получила 8 введений в режиме паклитаксел 60 мг/м² + карбоплатин АUC2 еженедельно. Из клинически значимых осложнений отмечалась тромбоцитопения 2–3-й степени, в связи с чем было принято решение о замене карбоплатина на цисплатин. Проведено еще 4 введения с цисплатином по 25 мг/м². Отмечено уменьшение площади и интенсивности гиперемии кожи, и в июне 2016 г. пациентке было выполнено иссечение местного рецидива с одномоментной установкой экспандера, и далее до декабря 2016 г. проводилась терапия капецитабином по 2000 мг/м² внутрь в дни 1–14 каждые 3 недели.

В декабре 2016 г. у пациентки вновь отмечена гиперемия кожи в области правой молочной железы, появление плотных узелков. При гистологическом исследовании – метастазы рака молочной железы. Было принято решение о проведении дистанционной лучевой терапии на область передней грудной стенки до СОД 60 Гр, а также зоны

лимфоотока. Была начата химиотерапия в режиме гемцитабин 800 мг/м² в дни 1 и 8 + цисплатин 60 мг/м² в день 1 каждые 3–4 недели. Всего было проведено 5 подобных циклов с максимальным эффектом – стабилизацией. Из клинически значимых осложнений – тромбоцитопения 2-й степени, в связи с чем пациентка регулярно получала преднизолон. В процессе химиотерапии была добавлена золедроновая кислота в связи с развившимся остеопорозом. В мае 2017 г. отмечен дальнейший рост внутрикожных метастазов.

Была предпринята попытка применения эрибулина в сочетании с бевацизумабом, однако внутрикожные очаги продолжали расти, и режим химиотерапии был изменен на доксорубин + винорельбин, антиангиогенная терапия бевацизумабом была продолжена. Но уже через месяц отмечено дальнейшее прогрессирование в виде увеличения площади поражения и количества внутрикожных очагов. Режим терапии изменен на доксорубин + карбоплатин. Однако при контрольном осмотре через месяц лечения отмечено появление новых внутрикожных очагов, распространившихся на верхнюю половину брюшной стенки справа, правую верхнюю конечность, и частичный распад уже имеющихся.

С целью поиска новых возможностей лечения была выполнена биопсия образований кожи, при ИГХ-исследовании выявлена экспрессия в ядрах клеток опухоли молочной железы рецепторов андрогенов: PS (1%, 26) + PI (+, 1 балл) = 3 балла. Учитывая дальнейшую отрицательную динамику, а также существующие литературные данные об эффективности антиандрогенной терапии в отдельных случаях лечения ТН РМЖ [25], в июле 2017 г. был начат прием эверолимуса и бикалутамида, продолжено применение гозерелина с целью угнетения функции яичников. На фоне проводимой терапии метастатическое поражение распространилось на кожу левой половины грудной стенки, в правую подмышечную и подлопаточную области, больная стала отмечать нарастающие в динамике боли, потребовавшие применения наркотических анальгетиков, усилился распад внутрикожных очагов, состояние больной ухудшалось, ECOG статус приблизился к 3.

Принимая во внимание ранее отмечавшийся клинический эффект на фоне терапии таксанами в сочетании с препаратами платины, в августе 2017 г. было решено начать химиотерапию в режиме цисплатин 75 мг/м² + наб-паклитаксел 200 мг/м² каждые 3 недели. Из нежелательных явлений многократно регистрировалась нейтропения 3–4-й степени, длительно не разрешавшаяся тромбоцитопения 3-й степени. При дополнительном исследовании на наличие антитромбоцитарных антител был получен положительный результат, что свидетельствовало об аутоиммунном характере тромбоцитопении. После

Рисунок 2. Внутрикожные метастазы после завершения химиотерапии наб-паклитакселом и цисплатином



совместного консилиума с врачами-гематологами назначен ромиплостим для восстановления уровня тромбоцитов. Дозы химиопрепаратов были редуцированы и вводились в следующем режиме: цисплатин 25 мг/м² в дни 1, 8 и 15 и наб-паклитаксел – 200 мг в день 1, 100 мг в дни 8 и 15, цикл повторялся каждые 4 недели. Из нежелательных явлений отмечалась нейтропения 3-й степени, анемия 1-й степени, а также преходящее повышение уровня креатинина 1-й степени.

Терапия в данном режиме проводилась до февраля 2018 г., максимальным достигнутым эффектом лечения стала стабилизация с объективным улучшением самочувствия пациентки, уменьшением болевого синдрома. В феврале 2018 г. отмечен дальнейший рост числа внутриочаговых (рис. 2), появились жалобы на головокружение, головные боли. При МРТ головного мозга выявлено множественное метастатическое поражение всего головного мозга. На фоне терапии глюкокортикостероидами пациентке проведено облучение всего головного мозга.

С марта 2018 г. пациентке проводится терапия олапарибом в дозе 600 мг/сут внутрь. Согласно литературным данным, олапариб обеспечивает более длительную выживаемость без прогрессирования (на 2,8 месяца) и снижение относительного риска смерти на 42% в сравнении с

химиотерапией по выбору врача (капецитабин, эрибулин или винорельбин) у больных мРМЖ [26]. Из клинически значимых осложнений отмечалась стойкая тромбоцитопения 4-й степени, не корригируемая ромиплостимом, и нарастающая анемия, в связи с чем доза олапариба редуцирована до 400 мг/сут. Однако в мае 2018 г. вновь отмечено прогрессирование болезни и усиление болевого синдрома в области опухолевого поражения кожи. Одновременно с местным прогрессированием болезни было отмечено снижение уровня гемоглобина до 46 нг/мл, потребовавшее проведения гемотрансфузий. Терапия олапарибом была прервана.

Представленный клинический случай демонстрирует, что, несмотря на агрессивное течение тройного негативного рака молочной железы, комбинация наб-паклитаксела и цисплатина позволила получить стабилизацию болезни на протяжении 6 месяцев, в течение которых отмечался и субъективный эффект в виде снижения болевого синдрома, обусловленного опухолевым поражением кожи и подлежащих структур передней стенки грудной клетки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.



ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018. 250 с./ Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow: Herzen Medical Research Cancer Institute, a branch of National Medical Research Radiology Institute of the Ministry of Health of Russia. 2018. 250 p.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, 406: 747–52.
- Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E et al. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 1879–87.
- Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl. 6): vi7–vi12.
- Alba E, Chacon JI, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(2): 487–493.
- Conlin AK, Seidman AD. Taxanes in breast cancer: an update. *Curr Oncol Rep*, 2007, 9: 22–30.
- John TA, Vogel SM, Tiruppathi C, et al. Quantitative analysis of albumin uptake and transport in the rat microvessel endothelial monolayer. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 284(1): L187–96.
- Desai N. Nab technology: a drug delivery platform utilising endothelial gp60 receptor-based transport and tumour-derived SPARC for targeting. Drug Delivery Report 16th edition. 2007/2008: 37–41.
- Schettini F, Giuliano M, et al. Nab-paclitaxel for the treatment of triple-negative breast cancer: Rationale, clinical data and future perspectives. *Cancer Treat Rev*, 2016 Nov, 50: 129–141.
- Sen S, Kato S, Agarwal R, et al. Phase I study of nab-paclitaxel, gemcitabine, and bevacizumab in patients with advanced cancers. *Br J Cancer*, 2018, Apr 26.
- FDA. ABRAXANE! for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound). 2007. Available from: www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2008/021660s013lbl.pdf.
- Инструкция к медицинскому применению препарата Абраксан: ЛСР-009047/10-230817./ Patient Information Leaflet for Abraxan: LSR-009047/10-230817.
- Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto–GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17(Issue 3): 345–356.
- Schneeweiss A. SABCS 2017.
- Gianni L, Mansutti M, Anton A, et al. Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2018 Mar 1, 4(3): 302–308.
- Ueno NT, Mamounas EP. Neoadjuvant nab-paclitaxel in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2016, 156: 427–440.
- Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of Neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 28(7): 1145–1153.
- Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*, 2008, 26(24): 3950–3957.
- Gluz O, Nitz U, et al. Comparison of Neoadjuvant Nab-Paclitaxel/Carboplatin vs Nab-Paclitaxel/Gemcitabine in Triple-Negative Breast Cancer: Randomized WSG-ADAPT-TN Trial Results. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(6): djx258.
- Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31): 7794–803.
- Ciruelos E, Christian Jackisch. paclitaxel (Abraxane) in women with aggressive metastatic breast cancer Expert Rev. *Anticancer Ther*, 2014, 14(5): 511–521.
- Bernardo A, Palumbo R, Pedersini R, et al. Nab-Paclitaxel in Advanced HER2-negative Breast Cancer Patients: Efficacy and Safety Beyond Clinical Trials. *Clinical Breast Cancer*, 2017 Oct, 17(6): 433–440.
- Sun S, Tang L, Zhang J, et al. Cisplatin improves antitumor activity of weekly nab-paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *International Journal of Nanomedicine*, 2014, 9: 1443–1452.
- Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel Plus Carboplatin or Gemcitabine vs Gemcitabine Plus Carboplatin as First-Line Treatment for Patients With Triple-Negative Metastatic Breast Cancer: Results From the tnAcity Trial. Downloaded from <https://academic.oup.com/annonc/advance-article-abstract/doi/10.1093/annonc/mdy201/5033593>.
- Barton VN, Gordon MA, Richer JK, Elias A. Anti-androgen therapy in triple-negative breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2016, 8(4): 305–308.
- Robson M, Seock-Ah Im, Senkus E. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 2017, 377: 523–533.

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: ОТ ПРОШЛОГО К БУДУЩЕМУ

Одним из событий XXI Российского онкологического конгресса (Москва, 14–16 ноября 2017 г.) стал симпозиум «Место цитотоксической терапии в XXI веке», организованный компанией «Верофарм». Ведущие российские онкологи обсудили позиции химиотерапии на современном этапе, практические аспекты и перспективы использования цитостатиков в противоопухолевой терапии.

CYTOTOXIC THERAPY: FROM PAST TO FUTURE

The symposium «The Role of Cytotoxic Therapy in the 21st Century» held by Veropharm was one of the events of the 21st Russian Cancer Congress (Moscow, November 14–16, 2017). The leading Russian oncologists discussed the role of chemotherapy at the current stage, practical aspects and prospects for using cytostatics in the antitumor therapy.

В работе симпозиума приняли участие:



Председатель Российского общества клинической онкологии, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор **Сергей Алексеевич Тюляндин**



Национальный представитель ESMO, ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук **Алексей Александрович Трякин**



Руководитель отдела мультидисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук **Николай Владимирович Жуков**



Старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук **Михаил Юрьевич Федянин**

Симпозиум открыл председатель Российского общества клинической онкологии, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор **Сергей Алексеевич Тюляндин**. Он отметил, что в течение длительного времени химиотерапия являлась основой противоопухолевой терапии. Ее использование как системного метода лечения позволило добиться определенных успехов. Применение цитостатиков показало, что системная терапия требуется даже на самых ранних этапах развития опухолевого процесса – так появилась адъювантная и неадъювантная терапия, которая позволяет существенным образом улучшить результаты лечения у пациентов с ранними стадиями. В настоящее время химиотерапия является основным методом лечения для больных с метастатическим и местнораспространенным процессом.

Хотя разновидностей гормоночувствительных опухолей не так много, они относятся к числу наиболее распространенных по частоте: это рак молочной железы, рак предстательной железы, рак тела матки. Гормонотерапия –

чаще всего один из этапов системной терапии, особенно у больных с метастатическим процессом.

«Таргетная терапия существенно улучшила результаты лечения пациентов, однако речь идет лишь о достаточно узкой группе больных с драйверными мутациями. Так, наиболее частая при немелкоклеточном раке легкого мутация гена EGFR встречается в европеоидной расе у 10% пациентов, в азиатской – несколько чаще, у 20%. При этом 90% пациентов не имеют этой драйверной мутации, которая может быть таргетирована».

Другой серьезной проблемой, по словам Сергея Алексеевича, является развитие резистентности к таргетным препаратам, особенно к ингибиторам тирозинкиназы первого поколения, что ограничивает возможности их применения. Немаловажным является и тот факт, что большинство опухолей характеризуются множественными генетическими нарушениями, активацией нескольких сигнальных путей, и в этих случаях сложно подобрать таргетную терапию.

Что касается иммунотерапии, то она, без сомнения, позволила сделать фантастический шаг вперед, в первую очередь в лечении меланомы и немелкоклеточного рака легкого, а также рака мочевого пузыря, рака почки,

рака головы и шеи. «Но несмотря на то что иммуноонкологические препараты воздействуют на универсальный механизм противоопухолевого иммунитета, многие опухоли достаточно слабо реагируют на этот вид терапии. Если подытожить сегодняшний опыт использования иммунотерапии, то она эффективна там, где не работает химиотерапия. Эффект зависит от многих факторов, таких как мутационная нагрузка, экспрессия PDL1, лимфоцитарная инфильтрация опухоли... Возможно, комбинация цитотоксических и иммуноонкологических препаратов, применяемых последовательно или одновременно, будет работать лучше, но пока это предмет для клинических исследований». Завершая свой обзор, проф. С.А. Тюлядин выразил уверенность в том, что химиотерапия еще долго будет оставаться основой системной терапии солидных опухолей.

В своем выступлении руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук **Николай Владимирович Жуков** затронул финансовые аспекты лекарственной терапии онкологических больных. Говоря о важности обсуждаемой проблемы, эксперт привел следующие данные: «Ежегодно в РФ регистрируется 600 тыс. новых случаев злокачественных опухолей, примерно 300 тыс. больных погибает. Если сопоставить эти цифры с населением городов России, то за год у нас заболевает количество людей, сопоставимое с населением Махачкалы, а умирает количество людей, сопоставимое с населением Якутска».

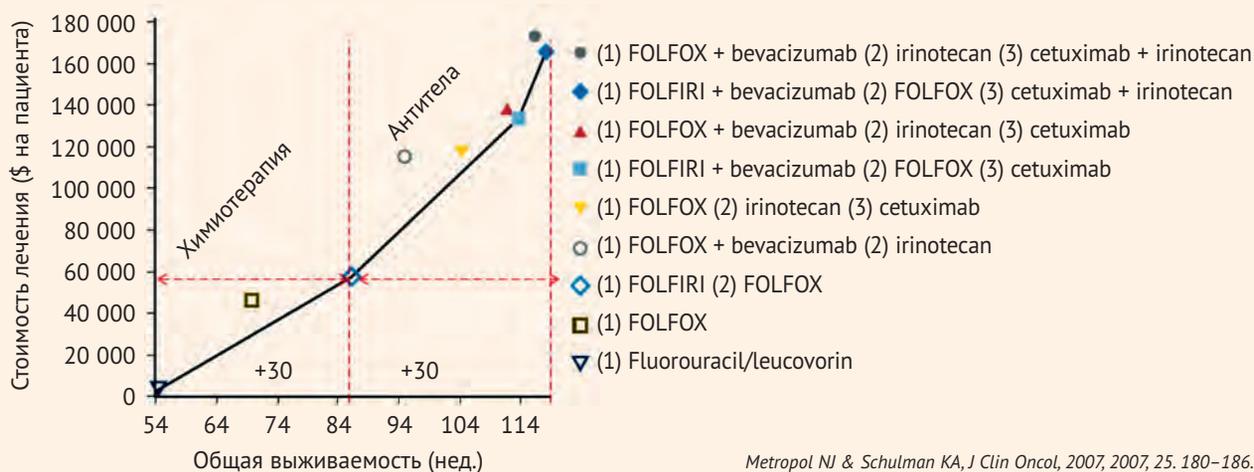
Развитие медицинской науки и фармацевтики, отметил докладчик, обеспечило стремительный прогресс в онкологии, появление все большего числа новых методов лечения и препаратов. «Казалось бы, это открывает блестящие перспективы, но здесь вмешивается уже не

медицинская, а финансовая составляющая. К сожалению, цена успеха не всегда прямо пропорциональна его масштабу, – подчеркнул Николай Владимирович. – Так, в свое время появление иринотекана и оксалиплатина позволило значимо увеличить медиану выживаемости пациентов с колоректальным раком (КРР) на 30 недель. При этом затраты на лечение были несопоставимы со стоимостью таргетной терапии, которая обеспечивала те же дополнительные 30 недель медианы выживаемости» (рис. 1).

Химиотерапия и эндокринотерапия при лечении многих видов опухолей остаются базисом, который дополняют появляющиеся новые методы

Финансовая токсичность, т.е. ситуация, когда стоимость лекарственной терапии возрастает настолько, что не может быть обеспечена системой здравоохранения, представляет проблему во всем мире. Как в условиях жестко ограниченного бюджета спасти наибольшее количество жизней? Отвечая на этот вопрос, эксперт обратился к опыту зарубежных стран, где существуют разные рекомендации – базовые, основные, усиленные и максимальные, что, в зависимости от доступного уровня финансирования, является правильным подходом (рис. 2). По мнению Николая Владимировича, в первую очередь необходимо обеспечить возможность получения базовой терапии для всех пациентов (рис. 3). «Есть фундамент, основа, то, без чего вообще нельзя обойтись. И если у вас нет денег на тамоксифен при раке молочной железы или нет средств или нет средств на банальную кастрацию при метастатическом раке предстательной железы, на ее облучение, вопрос о дальнейшем лечении не стоит. Сначала нужно обеспечить базу и только после этого переходить на следующий уровень, – подчеркнул докладчик. – Именно так построены нормальные системы здравоохранения».

Рисунок 1. Цена успеха часто непропорциональна его размеру



Metropol NJ & Schulman KA, J Clin Oncol, 2007, 2007, 25. 180–186.

Рисунок 2. Уровни оказания помощи при РМЖ

- **Базовый** – ключевые ресурсы и фундаментальные манипуляции, которые абсолютно необходимы для функционирования системы помощи, обычно требуют однократного контакта с пациентом.
- **Ключевой** – методики, предусматривающие значимое улучшение основных результатов (выживаемости) по сравнению с базовым уровнем, но не требующие значимых расходов и развитой инфраструктуры. Подразумевает как однократный, так и многократный контакт с пациенткой.
- **Продвинутый** – использование дополнительных опций, которые не являются жизненно важными, но могут приводить к дальнейшему улучшению некоторых результатов лечения, увеличивать количество и качество терапевтических опций, предоставляя выбор варианта лечения.
- **Максимальный** – высокозатратный уровень оказания помощи, доступный лишь некоторым высокообеспеченным странам и/или предусмотренный рекомендациями, не учитывающими вопрос финансовой доступности. **При ограниченности ресурсов дополнительные манипуляции, предусмотренные данным уровнем, должны пользоваться меньшим приоритетом, чем манипуляции базовых уровней, в связи с крайне высокой ценой и невозможностью широкого использования.** Возможность оказания помощи данного уровня обусловлена адекватным функционированием и возможностью оказания помощи более базовых уровней

В связи с этим становится очевидным, насколько важную нишу занимают цитотоксические препараты в терапии опухолей. Иллюстрируя этот тезис, эксперт привел сравнение с пирамидой потребностей Маслоу (рис. 4). «Новые появляющиеся препараты, таргетные, иммуноонкологические – тоже часть лечения. Но они не должны вытеснять химиотерапевтическую составляющую, – пояснил Николай Владимирович, – они являются дополнением. Большинство препаратов, включенных в современные рекомендации, – это цитостатики, гормональные препараты, с некоторыми добавлениями таргетных препаратов и иммунотерапии». Потенциал химиотерапии для совершенствования ее как метода есть. Так, в ближайшее время стоит ожидать появления диагностических тестов для таргетизации химиотерапии, что, несомненно, улучшит результаты лечения пациентов.

Завершая доклад, Николай Владимирович выразил уверенность в том, что химиотерапия и гормонотерапия при лечении многих видов опухолей остаются базисом, который дополняют появляющиеся новые методы.

Колоректальный рак (КРР) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний. Ежегодно в мире выявляется более 1 360 000 новых случаев КРР, при этом почти половина больных умирают. В России же показатели смертности от КРР еще выше. Ключевым вопросам терапии пациентов с метастатическим КРР был посвящен доклад Национального представителя ESMO, главного научного сотрудника отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктора медицинских наук **Алексея Александровича Трякина**. В начале выступления эксперт привел данные М.Ю. Федянина, отражающие реальную статистику оказания помощи

пациентам с мКРР в российских регионах. Так, всего 34–40% пациентов со II и III стадией КРР получают адъювантную химиотерапию; около 40% больных начинают лечение с монотерапии фторпиримидинами; бевацизумаб в первой линии получают 14% больных, анти-EGFR-антитела – всего лишь 5% пациентов, а в ряде регионов больные не получали никакой адъювантной химиотера-

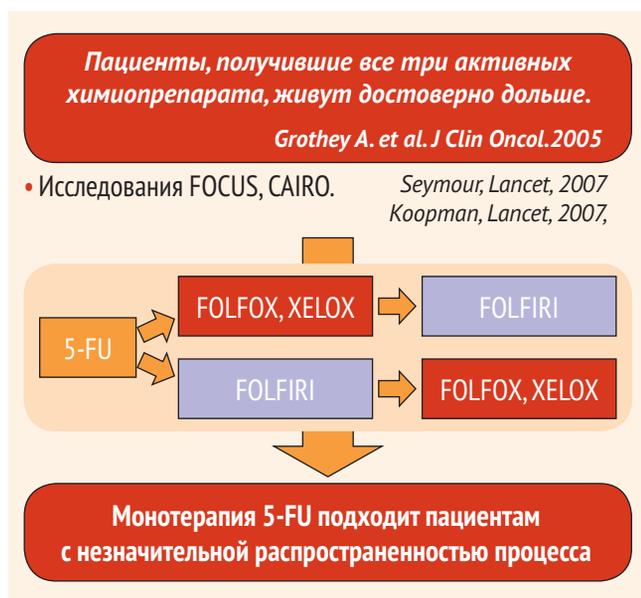
Рисунок 3. Подход, сохраняющий относительное равенство права на жизнь



Рисунок 4. Пирамида «потребностей»



Рисунок 5. I линия: монотерапия, дуплеты, триплеты



пии. При этом, согласно данным того же исследования, отсутствие адъювантной химиотерапии и монотерапия фторпиримидинами в первой линии были независимыми факторами, которые предсказывали ухудшение выживаемости. Как в условиях нехватки финансирования повысить эффективность лечения и, располагая минимумом средств, добиться максимальных результатов? По мнению Алексея Александровича, существует несколько вариантов решения этой проблемы.

Во-первых, важно, чтобы пациенты с мКРП получали три активных химиопрепарата – фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан в комбинации или последовательно, поскольку было доказано, что продолжительность жизни таких больных достоверно выше (Grothey A., 2005 г.) (рис. 5).

Важно, чтобы пациенты с мКРП получали три активных химиопрепарата – фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан – в комбинации или последовательно, поскольку было доказано, что продолжительность жизни таких больных достоверно выше

Монотерапию фторпиримидинами следует оставить для ослабленных, очень пожилых больных, в остальных же случаях лучше использовать двойные комбинации (фторпиримидины с оксалиплатином, бевацизумабом или иринотеканом). По мнению эксперта, не стоит начинать лечение большинства пациентов с монотерапии фторпиримидинами.

Один из путей повышения эффективности терапии – применение тройных комбинаций. Это позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов при умеренном росте токсичности. Если необходимо добиться циторедукции, перевести нерезектабельные метастазы

в резектабельные, то приоритет следует отдавать режиму FOLFOXIRI. Для достижения контроля над болезнью можно использовать любую из двойных комбинаций (рис. 6).

Важным вопросом является продолжительность терапии, отметил эксперт. Как долго лечить пациента – до прогрессирования болезни, до ухудшения качества жизни или нужно остановиться после какого-то фиксированного числа курсов? Ограничивающим фактором здесь, конечно же, является токсичность терапии, выражающаяся, например, в развитии хронической полинейропатии при назначении оксалиплатина.

Реинтродукция, или повторное применение препарата, – одна из интересных возможностей, которая позволяет добиться контроля болезни при снижении токсичности терапии

Реинтродукция, или повторное применение препарата, – одна из интересных возможностей, которая позволяет добиться контроля болезни при снижении токсичности терапии. В исследовании OPTIMOX путем повторного назначения режима FOLFOX или XELOX у половины пациентов удалось достичь стабилизации либо частичного, или даже полного ответа, т.е. добиться контроля болезни у больных с, казалось бы, рефрактерным заболеванием (рис. 7). Алексей Александрович также привел данные de Gramont A. (2007), который проанализировал кривые выживаемости в нескольких клиниках Франции. При прогрессировании заболевания пациентов переводили на оксалиплатин, и, таким образом, только за счет повторного применения ранее эффективного препарата удалось значительно увеличить продолжительность жизни больных (рис. 8). «При этом, – подчеркнул эксперт, – нужно не забывать о том,

Рисунок 6. Тройные vs. двойные комбинации: большая эффективность при умеренном росте токсичности

Режим	N	ЧОО	PFS, мес.	OS, мес.	Автор
FOLFIRI ± оксали	122 122	41% 66%	6,9 9,9	16,7 23,6	Falcone JCO 2007
FOLFIRI/бева ± оксали	256 252	53% 65%	9,7 12,2	25,8 29,8	Falcone NEJM 2015
FOLFOX/бева ± иринотекан	39 41	62% 81%	-	-	Grunberger Ann Oncol 2015
FOLFOX/бева ± иринотекан	121 121	60% 79%	9,8 12	-	Schmoll ESMO 2016
FOLFIRI ± оксали					Falcone JCO 2007
FOLFIRI/бева ± оксали					Falcone JCO 2007

3-4 ст.: диарея 12% → 20%, ФН 3% → 5%

3-4 ст.: диарея 11% → 19%, ФН 6% → 9%, SAE 19% → 20%

Рисунок 7. Реинтродукция оксалиплатина в исследовании OPTIMOХ

Интервал	Число больных	CR+PR	Стабилизация	Прогрессирование
<6	116	15%	30%	52%
6–12	148	24%	39%	24%
>12	66	35%	36%	11%

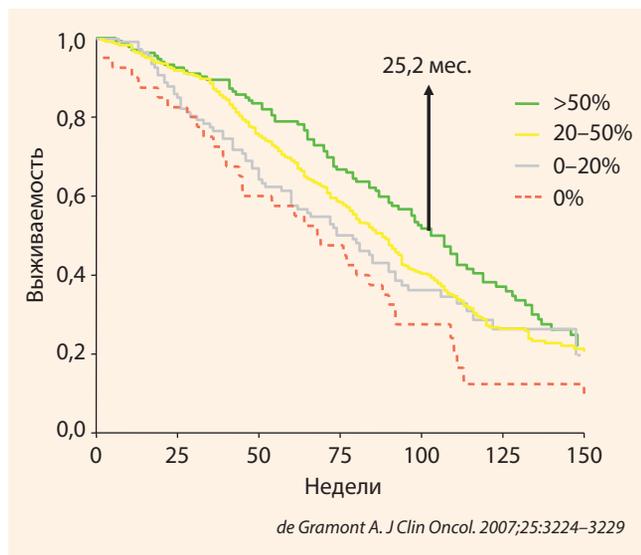
Эффект/стабилизацию от повторного применения оксалиплатина возможно достичь у половины пациентов даже при коротком интервале до прогрессирования

что полный перерыв в лечении ухудшает выживаемость при неблагоприятных факторах прогноза. Поэтому оптимальной стратегией на сегодняшний день представляется прерывистое лечение (12–16 недель FOLFOX/XELOX) с последующей монотерапией фторпиримидинами до прогрессирования».

Подводя итог, Алексей Александрович подчеркнул, что первичной задачей здравоохранения является 100%-ное обеспечение больных адекватной адъювантной химиотерапией, и перечислил основные этапы оптимизации лекарственной терапии мКРП в условиях недостаточного финансирования (рис. 9).

Герминогенные опухоли (ГО) – наиболее частый вариант злокачественной опухоли у мужчин в возрастной группе от 17 до 35 лет. В то же время эта форма злокачественных новообразований отличается высокой чувствительностью к современным противоопухолевым препаратам, что открывает широкие возможности для лечения пациентов даже при наличии отдаленных метастазов. Об этом рассказал в своем докладе

Рисунок 8. OPTIMOХ 1: выживаемость в зависимости от % повторного применения оксалиплатина в разных центрах



старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук **Михаил Юрьевич Федянин**. Как объяснил эксперт, существуют биологические предпосылки к тому, что герминогенные опухоли чувствительны к стандартной химиотерапии: низкая частота мутаций, отсутствие выраженной внутриопухолевой гетерогенности, а также сохранение в опухоли активных механизмов апоптоза.

Стандартный режим ВЕР должен назначаться абсолютно адекватно. Снижение дозы или увеличение интервалов введения препаратов повышает риск прогрессирования болезни и гибели пациента в дальнейшем

Докладчик напомнил, что с 1987 г. до настоящего времени золотым стандартом 1-й линии терапии пациентов с ГО является режим ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин). Важно ли сохранять дозовую интенсивность режима ВЕР или же можно снижать дозу препаратов с целью уменьшения отдаленной токсичности? Михаил Юрьевич сослался на результаты собственного анализа, проведенного на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Как оказалось, в группе благоприятного прогноза необходимо поддерживать дозы этопозида и цисплатина на уровне не ниже 80%, а в группах промежуточного и неблагоприятного прогнозов недопустимо снижение доз ни одного из трех препаратов; в группе неблагоприятного прогноза поддержание интенсивности дозового режима являлось независимым прогностическим фактором. «Таким образом, стандартный режим ВЕР должен назначаться абсолютно адекватно, – заключил эксперт. – Снижение дозы или

Рисунок 9. Этапы оптимизации ХТ в условиях недостаточного финансирования

- I. Обеспечить полноценную ХТ, включая длительные инфузии, порты
- II.
 - цетуксимаб/панитумумаб для потенциально резектабельных метастаз в печень (на первые 4–6 курсов терапии);
- III.
 - бевацизумаб в I–II линии терапии (особенно при правосторонних опухолях)
 - цетуксимаб/панитумумаб – отдельным пациентам в I линии (wtRAS/BRAF, слева), кому критично достижение объективного ответа; остальным пациентам (wtRAS/BRAF, слева) – в III линии
- IV.
 - регорафениб в III–IV линии терапии;
 - афлиберцепт во второй линии терапии

«ВЕРОФАРМ» (группа Abbott)

Один из лидеров фармацевтической отрасли в России



Реклама. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

20
ЛЕТ ИСТОРИИ
РАБОТЫ
В ФАРМИНДУСТРИИ

БОЛЕЕ
300
ПРЕПАРАТОВ В ПОРТФЕЛЕ
(онкология, гастроэнтерология,
дерматология, женское здоровье и др.)

- Лидер в производстве онкологических препаратов для ЛПУ России (в упаковках)
- Более **300** препаратов в портфеле (онкология, гастроэнтерология, дерматология, женское здоровье и др.)
- Уникальный ассортимент удобных дозировок и форм выпуска
- Производство по стандартам GMP
- Экспертный опыт мирового лидера Abbott для обеспечения качества продукции

* В 2017 г. компания «Верофарм» заняла наибольшую долю на российском рынке онкопрепаратов в натуральном выражении (19,5%) с объемом продаж порядка 2,7 млн упаковок по данным IQVIA.

 **Abbott**

veropharm 

увеличение интервалов введения препаратов повышает риск прогрессирования болезни и гибели пациента в дальнейшем» (рис. 10).

С другой стороны, имеет ли смысл увеличивать интенсивность дозы и сокращать интервал введения до 2 недель вместо 3? Результаты исследования, в котором изучался данный подход, оказались обнадеживающими: показатели двухлетней выживаемости без прогрессирования в группах благоприятного и промежуточного прогнозов находились на уровне 92–94%, в группе неблагоприятного прогноза – 50% с учетом приемлемой переносимости терапии (рис. 11). Поиск других возможностей усиления эффективности, например добавление к ВЕР паклитаксела, применение высокодозной химиотерапии

Рисунок 11. Ускоренная схема химиотерапии БЭП (блеомицин, этопозид, цисплатин) метастатической герминогенной опухоли: мультицентровое исследование II фазы, проведенное Австралийской и Новозеландской группой исследований рака уrogenитальной системы и предстательной железы (ANZUP)

Критерий	Хороший прогноз (n = 15)	Средний прогноз (n = 16)	Плохой прогноз (n = 12)
Целесообразность лечения, n (%)			
Да	12 (80)	13 (81)	12 (100)
Нет	0	3 (19)	0
Неоцененные	3 (20)	0	0
Наилучший ответ, n (%)			
Полный ответ (ПО) на химиотерапию	13 (87)	8 (50)	1 (8)
ПО на химиотерапию + операция	2 (13)	5 (31)	3 (25)
Нерезецированная болезнь после операции	0	0	0
Остаточная болезнь с отрицательными показателями маркеров	0	2 (13)	3 (25)
Неполный ответ	0	1 (6)	5 (42)
Продолжительная полная ремиссия сроком 12 месяцев, n (%)			
Да	15 (100)	15 (94)	5 (42)
Нет	0	1 (6)	7 (58)
Прогрессирование (рецидив или смерть), n (%)			
Да	1 (6)	1 (6)	6 (50)
Нет	14 (93)	15 (94)	6 (50)
Смерть, n (%)			
Да	0	1 (6)	0
Нет	15 (100)	15 (94)	12 (100)
Выживаемость без прогрессирования заболевания в течение 2 лет (%)	92	94	50
Общая выживаемость в течение 2 лет (%)	100	93	100
Диффузионная способность легких по монооксиду углерода	14 (33)	16 (38)	12 (29)
Форсированная жизненная емкость легких	41 (98)	1 (2)	0
Режим 1 раз в 2 недели не является стандартным и проводится дальнейшее его исследование в рамках 3 фазы			

Annals of Oncology, 2014, 25: 143-148.

Рисунок 10. Интенсивность дозового режима ВЕР



в 1-й линии, не увенчался успехом: было отмечено усиление токсичности, но общая выживаемость не отличалась относительно группы сравнения.

«Для пациентов с рецидивами ГО золотым стандартом лечения признан режим TIP, содержащий паклитаксел, ифосфамид и цисплатин, – отметил эксперт. – В случаях химиорефрактерной опухоли оптимальным подходом является хирургическое лечение. Что же касается эффективности высокодозной химиотерапии по сравнению со стандартной терапией, то анализ данных более 1500 пациентов с рецидивом, распределенных по пяти когортам в зависимости от прогноза (от очень высокого до очень низкого риска прогрессирования), показал, что во всех случаях более эффективным оказался высокодозный режим, за исключением группы низкого риска». В заключение Михаил Юрьевич сообщил, что в настоящее время проводится рандомизированное исследование 3-й фазы TIGER, в котором сравнивается классический вариант режима TIP с высокодозной химиотерапией у больных с рецидивом ГО.

Существуют биологические предпосылки к тому, что герминогенные опухоли чувствительны к стандартной химиотерапии: низкая частота мутаций, отсутствие выраженной внутриопухолевой гетерогенности, а также сохранение в опухоли активных механизмов апоптоза

Итоги симпозиума подвел Сергей Алексеевич Тюляндин, подчеркнув, что классическая противоопухолевая терапия остается фундаментом лечения многих видов злокачественных опухолей, и потенциал ее применения не исчерпан. «Правильно используя дозы препаратов, комбинации и последовательность их применения в сочетании с таргетной терапией, – заверил докладчик, – можно существенно улучшить результаты лечения».

Материал подготовила Людмила Головина
VERCIS180467 от 18.06.2018

Санкт-Петербург
Park Inn by Radisson Прибалтийская
5 - 8 ИЮЛЯ 2018

IV ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ



БЕЛЫЕ НОЧИ

**4000 УЧАСТНИКОВ ИЗ РОССИИ И ЗАРУБЕЖЬЯ | 90 ИНОСТРАННЫХ ЭКСПЕРТОВ
БОЛЕЕ 700 ДОКЛАДОВ | 55 ТЕМАТИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ | ПРЕКУРСЫ ПО УЗИ-ДИАГНОСТИКЕ
МАСТЕР-КЛАССЫ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ СЕССИИ | ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИИ ИЗ ОПЕРАЦИОННЫХ**

- Прямые включения из операционных в рамках проекта «Живая хирургия»
- Онкомаммология - д.м.н. Криворотько Петр Владимирович
- Абдоминальная онкология - д.м.н. Карачун Алексей Михайлович
- Онкогинекология - д.м.н. Берлев Игорь Викторович
- Торакальная онкология - д.м.н. Левченко Евгений Владимирович
- Опухоли головы и шеи - к.м.н. Раджабова Замира Ахмедовна

- Курс мультимодальной визуализации молочной железы



Course
of **Breast
Imaging**

**МЕРОПРИЯТИЕ ПЛАНИРУЕТСЯ К АККРЕДИТАЦИИ
В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ**



Реклама

WWW.FORUM-ONCO.RU

Тел.: +7 (812) 439-95-55, доб. 4215, факс: (812) 596-89-47, E-mail: info@forum-onco.ru

Е.И. КОВАЛЕНКО¹, к.м.н., И.Б. КОНОНЕНКО¹, к.м.н., А.В. СНЕГОВОЙ¹, д.м.н., О.П. ГРЕБЕННИКОВА², к.м.н., Л.В. МАНЗЮК¹, д.м.н., профессор

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

АДЪЮВАНТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

Гормонотерапия является высокоэффективным и в целом хорошо переносимым методом лечения гормонозависимого рака молочной железы. Тем не менее существует ряд побочных эффектов, которые могут снижать качество жизни пациенток и являться причиной преждевременной отмены препаратов. В статье обсуждаются основные нежелательные явления гормонотерапии: менопаузальные симптомы, гинекологические эффекты тамоксифена, сердечно-сосудистые, скелетно-мышечные осложнения. Некоторые из них могут быть предотвращены или скорректированы. Для сохранения удовлетворительного качества жизни пациенток следует больше внимания уделять побочным эффектам, действительно его снижающим, и не проявлять избыточной активности по поводу клинически незначительных проявлений.

Ключевые слова: гормонотерапия, побочные эффекты, тамоксифен, ингибиторы ароматазы.

E.I. KOVALENKO¹, I.B. KONONENKO¹, A.V. SNEGOVOI¹, O.P. GREBENNIKOVA², L.V. MANZYUK¹

¹ N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, Moscow

ADVERSE EFFECTS OF ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY

Hormonal therapy is a highly effective and well tolerable treatment of hormone-responsive breast cancer. However, it has some side effects that can affect quality of life and lead to treatment discontinuation. Common side effects of tamoxifen and aromatase inhibitors are discussed in this article: menopausal, gynecological symptoms, cardiovascular and musculoskeletal adverse events. Some of them are preventable and manageable. In order to maintain good quality of life during treatment the oncologists should pay more attention to the side effects that lead to its deterioration and not be too anxious about insignificant ones.

Keywords: hormonal therapy, side effects, tamoxifen, aromatase inhibitors.

Гормонотерапия (ГТ) является неотъемлемой частью адъювантного лечения гормонозависимого (люминального А и В подтипов) рака молочной железы (РМЖ), на долю которого приходится 70–75% опухолей.

Применение адъювантной ГТ при раннем РМЖ привело к значительному улучшению безрецидивной и общей выживаемости [1, 2]. В сознании врачей ГТ ассоциируется с низкой частотой побочных эффектов. В крупных рандомизированных исследованиях досрочное прекращение лечения из-за плохой переносимости встречалось редко [1]. Позднее наблюдательные исследования в клинической практике позволили выявить более высокий процент пациенток, прекращающих ГТ досрочно (22–35% к 5-му году). Факторами, способствующими прерыванию лечения, являлись старший возраст, сопутствующие заболевания, побочные эффекты терапии и ее стоимость [3, 4].

Большая часть побочных эффектов ГТ связана с эстрогенной депривацией, обусловленной как механизмом действия препаратов (тамоксифена/ингибиторов ароматазы), так и менопаузой, наступившей в ходе химиотерапии или целенаправленного выключения функции яичников (ВФЯ).

Тамоксифен является золотым стандартом адъювантной ГТ РМЖ около 40 лет. По механизму действия препарат является селективным модулятором эстрогеновых рецепторов (ЭР), действующим в некоторых тканях как антагонист, в других – как частичный агонист. Противоопухолевый эффект тамоксифена обусловлен его антагонистическим действием – конкурентной блокадой ЭР. Эстрогенная депривация на фоне тамоксифе-

на приводит к развитию таких побочных эффектов, как приливы и перепады настроения. В таких тканях-мишенях, как кости, матка и сердечно-сосудистая система, тамоксифен действует как агонист ЭР, что обуславливает его положительные и отрицательные эффекты. С одной стороны, тамоксифен положительно влияет на состояние костной, сердечно-сосудистой систем и липидный профиль, с другой – может вызывать такие серьезные осложнения, как тромбозы/тромбоэмболии и рак эндометрия [5–7].

Ингибиторы ароматазы прочно вошли в стандарты адъювантной ГТ около 15 лет назад. Побочные эффекты, связанные с ИА, обусловлены подавлением синтеза эстрогенов и, как следствие, эстрогенной депривацией. Основными нежелательными явлениями ИА являются артралгии, миалгии, потеря костной плотности и приливы [7].

ПРИЛИВЫ И ДРУГИЕ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

Приливы являются наиболее частым побочным эффектом ГТ. Под приливами понимают комплекс вазомоторных симптомов, сопровождающихся ощущением внезапного жара и покраснения в области лица, шеи, верхней части груди с последующей интенсивной потливостью и даже ознобом. Ночная потливость, сердцебиение, тревожность также являются частыми симптомами и могут быть весьма мучительны для женщин [8]. Механизм развития приливов по-прежнему остается не вполне ясным. Считается, что ключевую роль играет дисфункция центрального центра терморегуляции, расположенного в

гипоталамусе. Интенсивность, частота и длительность приливов определяется индивидуальной предрасположенностью каждой пациентки и порогом чувствительности центра терморегуляции к минимальным изменениям температуры тела [9]. В проспективном исследовании было показано, что больные РМЖ с менопаузой, возникшей на фоне основного лечения, значительно чаще испытывали приливы средней и тяжелой степени по сравнению с женщинами с естественной менопаузой – 51% против 19% [8].

Собственно ГТ тамоксифеном или ИА вызывает приливы примерно у 40–50% пациенток, однако частота их достоверно ниже на фоне ИА. В исследованиях по адъювантной терапии анастрозол и летрозол ассоциировались с меньшей частотой приливов, чем тамоксифен, – 35,7–33,5% vs 40,9–38%, $p < 0,0001$ [10, 11]. По некоторым данным, частота приливов на тамоксифене может достигать 80%, при этом 30% пациенток расценивают их как тяжелые [12].

Наиболее эффективным методом купирования приливов является заместительная гормонотерапия, абсолютно противопоказанная больным РМЖ, т. к. ее прием удваивает риск рецидива болезни и значимо повышает частоту контралатерального рака [13]. Эффективность антидепрессантов – ингибиторов обратного захвата серотонина (венлафаксин, флуоксетин, пароксетин, циталопрам и пр.) в уменьшении частоты и выраженности приливов на 14–58% доказана в рандомизированных исследованиях [12, 14, 15]. Однако наиболее частыми побочными эффектами этих препаратов являются головная боль, сухость во рту, тошнота, головокружение, потеря аппетита, запоры. Кроме того, многие из них подавляют CYP2D6 – основной печеночный фермент, превращающий тамоксифен в его активный метаболит эндоксифен [15]. В наименьшей степени подавляет CYP2D6 венлафаксин (Велаксин), эффективность которого в дозе 37,5–75 мг/день при приливах доказана в рандомизированных исследованиях [15]. Способностью достоверно снижать частоту и выраженность приливов обладают и противоэпилептические препараты – габапентин (Нейронтин) в дозе 300–900 мг/день и прегабалин (Лирика) в дозе 50–150 мг/день [15]. Фитоэстрогены и изофлавоноиды, содержащиеся в различных продуктах и растениях, напротив, не продемонстрировали свое преимущество над плацебо [15, 16]. Примечательно, что в уменьшении приливов ярко выражен эффект плацебо: в некоторых исследованиях он достигал 50% [16].

В контроле над вазомоторными симптомами, кроме фармакотерапии, крайне важное значение имеет образ жизни пациенток: избегание провоцирующих факторов, таких как стресс, кофеин, горячая, острая пища и напитки, теплые помещения, ванна, избегание перегрева за счет охлаждения воздуха в комнатах, легкой одежды. Существенную роль также играют прекращение курения, поддержание оптимального веса (ИМТ до 27 кг/м²), регулярная физическая активность и техники релаксации (йога, медитация, восточные гимнастики и др.), в некоторых случаях – акупунктура [9, 12, 15, 16].

Тактика купирования приливов должна быть максимально индивидуализована. В первую очередь необходимо проведение беседы относительно образа жизни пациентки. В тяжелых случаях с выраженным снижением качества жизни возможно применение медикаментозной терапии.

К другим симптомам, обусловленным менопаузой, относят перепады настроения, панические атаки, нарушение сна, депрессию, сексуальную дисфункцию. Эти проявления более выражены у молодых женщин при добавлении выключения функции яичников к тамоксифену [17]. Частота депрессии, обусловленной приемом тамоксифена, варьирует от 1 до 17% [18]. Механизм развития психических расстройств обусловлен снижением уровня серотонина и плотности серотониновых рецепторов в головном мозге на фоне эстрогенной депривации, а их выраженность связана с индивидуальным конституциональным полиморфизмом серотонинергической системы [19]. Некоторые пациентки могут быть особо чувствительны к влиянию уровня эстрогенов на эмоциональное состояние, что требует внимательного отношения к репортируемыми побочным эффектам для раннего выявления депрессивных расстройств и их коррекции совместно с психотерапевтами и психиатрами. Подбор соответствующей терапии, включая антидепрессанты, поможет снизить частоту отказов от ГТ.

Значимо ухудшает качество жизни такой побочный эффект ГТ, как сексуальная дисфункция, выражающаяся снижением сексуального влечения, сухостью влагалища, диспареунией (болезненным половым актом). Частота диспареунии на фоне тамоксифена составляет около 30%, при приеме ингибиторов ароматазы – 50% [20]. Согласно опросникам качества жизни в исследованиях TEXT и SOFT, сексуальные нарушения отмечались чаще у пациенток на комбинации экземестана и выключения функции яичников (ВФЯ), чем на фоне тамоксифена и ВФЯ на протяжении всего периода лечения [21].

Большая часть побочных эффектов ГТ связана с эстрогенной депривацией, обусловленной как механизмом действия препаратов (тамоксифена/ингибиторов ароматазы), так и менопаузой, наступившей в ходе химиотерапии или целенаправленного выключения функции яичников

В лечении сексуальной дисфункции применяют как фармакологические, так и нефармакологические методы. Психологическое и сексуальное консультирование семейных пар, начатое как можно раньше, помогает разрешить ряд сексуальных проблем более чем у половины пациенток [22]. Для лечения сухости влагалища и диспареунии применяют прежде всего негормональные препараты – вагинальные увлажнители и lubricанты, лидокаиновый гель [23]. Применение CO₂ фракционной лазерной терапии, способствующей восстановлению слизистой влагалища за счет образования коллагена и уси-

ления васкуляризации, также снижает выраженность дискомфорта во время сексуального акта [23]. Возможность применения локальной эстроген-содержащей гормональной терапии у пациентов с РМЖ в виде кремов, свечей, колец и других форм – наиболее эффективного способа купирования сухости и диспареунии – по-прежнему является предметом дискуссии. В одном когортном исследовании показано, что применение локальной гормональной терапии не приводит к повышению риска рецидива РМЖ. При этом в других исследованиях отмечалось повышение уровня эстрадиола в плазме на фоне его местного применения [23]. С учетом этих противоречивых данных, согласно рекомендациям Американского колледжа акушеров и гинекологов, местная эстрогенсодержащая гормональная терапия может назначаться только при полной неэффективности негормональных воздействий [24].

Увеличение веса является одним из самых волнующих пациенток побочных эффектов ГТ и традиционно ассоциируется с тамоксифеном. Около 36–50% пациенток набирают вес как в ходе всего периода адъювантного лечения, так и в отдаленные сроки после него [25]. Большинство исследований, сравнивающих ГТ Тамоксифеном с плацебо или ИА, не выявило статистических различий в изменении веса между группами, в то время как химиотерапия значимо ассоциировалась с набором веса [25–27]. Таким образом, миф, что именно тамоксифен вызывает увеличение массы тела, не подтверждается данными исследований. Учитывая негативное влияние избыточного веса на течение болезни, пациенткам необходимо рекомендовать здоровое питание с преобладанием овощей и фруктов и регулярные физические нагрузки [21].

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТАМОКСИФЕНА

Агонистическое действие тамоксифена на женские репродуктивные органы проявляется целым спектром доброкачественных изменений, включая полипы эндометрия и шейки матки, гиперплазию, кистозную атрофию эндометрия, аденомиоз, кисты яичников, а также возможными злокачественными новообразованиями – карциномой или саркомой тела матки [29]. Эффект тамоксифена на эпителий влагалища обусловлен как его агонистическим, так и антагонистическим действием. Это проявляется, с одной стороны, увеличением выделений, с другой – сухостью и диспареунией. Агонистическое действие тамоксифена на эпителий шейки матки приводит к повышению частоты доброкачественной атипии без увеличения дисплазии и рака шейки матки [29]. У женщин в пременопаузе тамоксифен может увеличивать продукцию эстрогенов яичниками, приводя к формированию кист, которые обычно не требуют каких-либо специальных вмешательств [29].

Клинически действие тамоксифена проявляется в виде увеличения выделений из влагалища, кровотечением, у женщин в пременопаузе – нарушением менструального цикла. В крупных адъювантных исследованиях

частота гинекологических симптомов при приеме тамоксифена была значимо выше, чем на ингибиторах ароматазы [10, 11, 30].

Наиболее частой патологией эндометрия при приеме тамоксифена являются эндометриальные полипы, которые обнаруживаются в 8–36% случаев против 0–10% у нелеченых женщин. По своему морфологическому строению они отличаются от обычных нарушением эпителиальной дифференцировки и наличием фиброза, что обуславливает трудности при их резекции. Частота малигнизации этих полипов может достигать 3–10,7% [31].

Наиболее эффективным методом купирования приливов является заместительная гормональная терапия, абсолютно противопоказанная больным РМЖ, т. к. ее прием удваивает риск рецидива болезни и значимо повышает частоту контралатерального рака

У женщин в постменопаузе на фоне тамоксифена в 1,3–20% случаев развивается гиперплазия эндометрия (против 0–10% у нелеченых женщин) [32]. Диагноз гиперплазии может быть установлен только при морфологическом исследовании при обнаружении пролиферации эндометрия с клеточной атипией или без нее. При наличии атипичной гиперплазии риск рака эндометрия составляет около 23%, при типичной гиперплазии – 2% [29].

Кроме того, на фоне приема тамоксифена возможно развитие кистозной атрофии эндометрия – так называемой «тамоксифеновой слизистой». При этом морфологически на фоне атрофии эндометрия и фиброзной стромы обнаруживаются множественные кисты [29]. При распространении кист за пределы эндометрия, в миометрий, диагностируется аденомиоз. Аденомиоз у женщин на тамоксифене диагностируется в 3–4 раза чаще по сравнению с общей популяцией, но не является клинически значимым побочным эффектом [33]. Кистозные изменения, независимо от локализации, не малигнизуются [29].

Карцинома эндометрия – одно из самых грозных, хотя и редких осложнений длительной терапии тамоксифеном. В клинических исследованиях рак эндометрия диагностировался у 0,3–0,8% пациенток в менопаузе на фоне тамоксифена против 0,06–0,21% на фоне ингибиторов ароматазы [7]. Продолженная терапия тамоксифеном до 10 лет увеличивает частоту рака эндометрия до 3,1% против 1,6% в группе 5-летнего приема [34]. Метаанализ адъювантных исследований, проведенный Объединенной группой по изучению раннего рака молочной железы (EBCTCG), выявил статистически значимое увеличение частоты рака эндометрия в 2,5 раза при 5-летнем приеме тамоксифена по сравнению с плацебо ($p = 0,00002$). Однако при этом риск был минимальным у женщин моложе 55 лет. У пациенток 55–69 лет 15-летний кумулятивный риск рака эндометрия составил 3,8% против 1,1% в группе сравнения [35]. Ранним симптомом рака эндометрия являются кровянистые выделения/кровотечения из влагалища, что позволяет провести своевременное дооб-

следование и лечение при появлении этих жалоб у пациенток в постменопаузе.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является наиболее простым и доступным методом для оценки состояния органов малого таза. В диагностике патологии эндометрия УЗИ обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью [29]. У большинства женщин в постменопаузе на фоне приема тамоксифена отмечается утолщение эндометрия до 9–13 мм (против 4–5,4 мм в норме) с наличием множественных кист – так называемый вид швейцарского сыра [29]. Выявление утолщенного эндометрия при отсутствии каких-либо симптомов зачастую является поводом для выраженной тревоги и проведения инвазивных диагностических процедур с биопсией эндометрия, неоднократных на протяжении всей адъювантной терапии, что иногда приводит к ятрогенным повреждениям матки и часто – к необоснованной отмене препарата [36, 37]. При этом независимо от определяемой на УЗИ толщины эндометрия морфологически у 50–70% пациенток диагностируется атрофия эндометрия или клинически незначимая простая гиперплазия. Эндометриальная карцинома при этом может выявляться при любой толщине эндометрия, в том числе и нормальной [29, 38]. Множественные исследования, посвященные определению толщины эндометрия, при которой с высокой чувствительностью и специфичностью можно было бы диагностировать эндометриальную карциному, так и не пришли к единому знаменателю.

С учетом низкой специфичности УЗИ при раке эндометрия, относительной редкости этой патологии, особенно у женщин в пременопаузе, ранних клинических проявлений в виде кровянистых выделений или кровотечения некоторые международные рекомендации не поддерживают регулярные обследования в виде УЗИ и биопсии эндометрия при отсутствии каких-либо симптомов [28, 39]. До начала терапии тамоксифеном рекомендуется гинекологическое обследование. Женщинам в пременопаузе, с учетом крайне низкого риска развития рака эндометрия, при отсутствии жалоб рекомендованы лишь рутинные ежегодные гинекологические осмотры [28]. Любые кровянистые выделения из влагалища у женщин в постменопаузе, получающих тамоксифен, должны быть основанием для тщательного обследования.

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Тромбоз глубоких вен и тромбоземболия являются серьезными нежелательными явлениями ГТ. В адъювантных исследованиях эти побочные эффекты регистрировались достоверно чаще в группе тамоксифена, чем ИА (1,9–4,5% vs 1,0–2,8%) [10, 11, 30, 40]. В исследованиях по профилактическому применению тамоксифена у здоровых женщин отмечено двукратное повышение относительного риска венозных тромбоземболических событий, исключая тромбоземболии поверхностных вен (ОР 1,9, 95% ДИ 1,4–2,6, $p < 0,0001$) [41]. Эти риски сопоставимы с таковыми при приеме оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии [42]. Такая же

закономерность отмечена и в адъювантных исследованиях: в группе тамоксифена отмечалось 1,5–7,1-кратное увеличение риска венозной тромбоземболии по сравнению с плацебо, хотя 40% событий регистрировались после крупных хирургических вмешательств, т. е. были ситуационными [42]. Собственно риск, обусловленный приемом именно тамоксифена, оценить затруднительно, т. к. тромбоземболические осложнения зависят в том числе от целого ряда сопутствующих заболеваний и состояний. Терапия ИА также ассоциируется с увеличением частоты тромбоземболий как у здоровых женщин, так и больных РМЖ, хотя вероятность такого события меньше, чем при приеме тамоксифена [42]. Наличие в анамнезе каких-либо тромбоземболических событий, в том числе и в семье, а также предрасполагающих факторов (гиперкоагуляция, ожирение, сахарный диабет, выраженное варикозное расширение вен) является поводом для выбора ИА в качестве ГТ с учетом более низкой вероятности тромбоземболических осложнений.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Считается, что тамоксифен обладает кардиопротективным действием. В метаанализе 32 исследований частота инфарктов миокарда была ниже у женщин, принимавших тамоксифен, чем в группах сравнения [43]. Что касается ИА, статистически значимого повышения частоты ишемических событий у пациенток, получавших анастрозол или летрозол, по сравнению с тамоксифеном в целом выявлено не было, в исследовании АТАС 4,1% vs 3,4%, ($p = 0,1$), в BIG 1-98 этот показатель составил 4,1% vs 3,8%, хотя различные сердечно-сосудистые нежелательные явления 3–5 степени регистрировались чаще в группе летрозола (2,1% vs 1,1% в группе тамоксифена, $p < 0,0001$) [10, 11]. Собственно ИА, скорее всего, не увеличивают риск ишемических осложнений, а просто не обладают протективным эффектом тамоксифена. Исследование MA.17, в котором сравнивался летрозол с плацебо, позволяет более точно оценить влияние ИА на сердечно-сосудистую систему: в нем частота сердечно-сосудистых событий в обеих группах не отличалась (5,8% vs 5,6%, $p = 0,76$) [44]. Мониторинг уровня липидов в некоторых исследованиях позволило выявить липидоснижающее действие тамоксифена [7]. Гиперхолестеринемия I–II степени отмечалась чаще в группе ИА, чем тамоксифена (9,5–35,1% vs 3,0–17,3%) [10, 11]. В исследовании MA.17 частота гиперхолестеринемии в группе летрозола и плацебо была одинаковой (16% и 16%, $p = 0,79$) [44]. Считается, что ИА не вызывают повышения уровня липидов по сравнению с исходным, а просто не обладают липидоснижающим действием тамоксифена.

СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ

Скелетно-мышечные осложнения являются наиболее частой причиной досрочного прекращения ГТ [45, 46]. К ним относятся артралгии, а также потеря костной

плотности/остеопения, остеопороз и переломы. Эти нежелательные явления обусловлены в основном ИА. Во всех адъювантных исследованиях частота переломов на ИА (3,1–11,0%) и остеопороза (7,4–8,1%) была достоверно выше, чем на тамоксифене, способном предотвращать потерю костной плотности [10, 11, 30, 40]. В среднем ежегодная потеря костной плотности на терапии ИА составляет 2,17% в поясничных позвонках и 2,72% в шейке бедра, через 2 года приема потери достигают 5,35% и 3,6% соответственно [47].

Доказана необходимость поддержания оптимальной сывороточной концентрации 25-гидроксид-витамина Д (25(OH)D) для предотвращения повышения уровня паратгормона и, как следствие, потери костной плотности, переломов, а также проблем с мышцами, зубами и снижения риска падений

Основной причиной развития этих осложнений считается резкое подавление синтеза эстрогенов и, как следствие, активация остеокластов и резорбция костной ткани. Кроме того, у женщин в постменопаузе отмечается выраженная недостаточность витамина Д – одного из ключевых регуляторов кальциевого обмена и костного метаболизма [48, 49]. Среди постменопаузальных пациенток с ранним РМЖ у 90% диагностирована недостаточность витамина Д разной степени выраженности, в том числе у 22% – тяжелой степени [50]. Доказана необходимость поддержания оптимальной сывороточной концентрации 25-гидроксид-витамина Д (25(OH)D) для предотвращения повышения уровня паратгормона и, как следствие, потери костной плотности, переломов, а также проблем с мышцами, зубами и снижения риска падений [51, 52].

Разработаны международные рекомендации по профилактике снижения костной плотности у больных, получающих ГТ [53, 54]. Пациенткам на протяжении всего периода приема ИА необходимо рекомендовать умеренные физические нагрузки, богатую кальцием диету или кальциевые добавки, а также прием витамина Д в дозах 1000–2000 МЕ в сутки [53, 54]. Перед началом адъювантной ГТ необходима оценка состояния костной системы методом двухуровневой рентгеновской денситометрии. В дальнейшем это исследование рекомендуется повторять не реже 1 раза в 2 года. Кроме того, необходимо оценить риск возникновения переломов по дополнительным факторам, к которым относятся: возраст > 65 лет, курение, индекс массы тела < 24, переломы шейки бедра у родственников, переломы в анамнезе после 50 лет, прием глюкокортикоидов более 6 месяцев, показатель плотности Т<-1,5. В случае выявления сочетания 2 и более факторов риска, а также при значительной остеопении (Т<-2,0) к лечению необходимо добавлять бисфосфонаты или деносумаб [54]. Результаты рандомизированных исследований с участием более 5000 пациенток свидетельствуют о том, что бисфосфонаты, как пероральные, так и внутривенные, а также дено-

сумаб, вводимые в режимах, применяемых для лечения остеопороза, предупреждают развитие остеопении и переломов [55]. Кроме того, метаанализы исследований с бисфосфонатами продемонстрировали, что у женщин в постменопаузе препараты снижают частоту костных метастазов (относительное снижение риска на 34%) и улучшают показатели выживаемости (относительное снижение риска смерти от РМЖ на 17%) [56].

Артромиалгия, развивающаяся у 35% пациенток на ИА [10, 11], по всей видимости, имеет многофакторную этиологию и может включать различные симптомы, такие как суставные и мышечные боли, утомляемость, тревожность и депрессию. В терапии артромиалгии используются различные подходы с применением нестероидных противовоспалительных препаратов, антидепрессантов (дулоксетина), омега-3 жирных кислот, акупунктуры, физических упражнений, массажа и, что важно, витамина Д, способного снижать выраженность болевого синдрома и предотвращать его возникновение [7, 50].

Таким образом, внимательный мониторинг состояния костно-мышечной системы на фоне приема ИА и проведение соответствующей поддерживающей терапии помогает снизить риск скелетных осложнений и досрочного прекращения лечения. В случаях исходно тяжелого остеопороза, выраженной артромиалгии следует отдавать предпочтение назначению тамоксифена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГТ является хорошо переносимым лечением, особенно если она назначается с учетом сопутствующих заболеваний и возможных осложнений. Мировые тенденции в последнее время заключаются в продолжении приема ГТ свыше 5 лет (до 10 лет), что способствует дальнейшему снижению риска рецидива и смерти [34]. Для предотвращения преждевременной самостоятельной отмены препаратов и сохранения удовлетворительного качества жизни на протяжении всего периода лечения врачам необходимо больше внимания уделять побочным эффектам, действительно снижающим качество жизни пациенткам, и не проявлять избыточной активности по поводу клинически незначимых нежелательных явлений. Проведение беседы с разъяснением пользы ГТ, необходимости поддержания здорового образа жизни и физической активности, полноценного питания крайне важно для сохранения приверженности лечению и успешного предотвращения некоторых побочных эффектов. 

Личный вклад участников:

Е.И. Коваленко – окончательный анализ собранной информации и написание статьи.

И.Б. Кононенко – анализ первичной собранной информации, А.В. Снеговой – сбор информации.

О.П. Гребенникова – сбор информации.

Л.В. Манзюк – сбор информации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 2005, 365: 1687–1717.
- Davies C et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet*, 2011, 27: 771–778.
- Font R et al. Prescription refill, patient self-report and physician report in assessing adherence to oral endocrine therapy in early breast cancer patients: a retrospective cohort study in Catalonia. *Br J Cancer*, 2012, 107: 1249–1256.
- Barron T et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer*, 2007, 109: 832–9.
- Osborne O et al. Estrogen receptors in breast cancer therapy. *Sci Med*, 1996, 3: 32–41.
- Dutertre M et al. Molecular mechanisms of selective estrogen receptor modulator (SERM) action. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 295: 431–437.
- Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol*, 2007, 18(8): 26–35.
- Mar Fan HG et al. Menopausal symptoms in women undergoing chemotherapy-induced and natural menopause: a prospective controlled study. *Ann Oncol*, 2010, 21: 983–7.
- Morrow P et al. Hot flushes: a review of pathophysiology and treatment modalities. *Oncologist*, 2011, 16: 1658–64.
- Howell A et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 2005, 365: 60–62.
- Thurlimann B et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2747–2756.
- Moraska AR et al. Management of hot flushes in breast cancer patients. *EJCMO*, 2012, 4: 1.
- Holmberg L et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100: 475–82.
- L'Esperance S et al. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors. *Support Care Cancer*, 2013, 21: 1461–74.
- Wisniewska I et al. The pharmacological and hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors. *Breast Cancer*, 2016, 23: 178–182.
- Kligman L et al. Management of hot flushes in women with breast cancer. *Curr Oncol*, 2010, 17: 81–6.
- Tevaarwerk A et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone-receptor positive breast cancer: a trial of Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2014 Dec 10, 32(35): 3948–58.
- Lee KC, Ray GT, Hunkeler EM, et al. Tamoxifen treatment and new-onset depression in breast cancer patients. *Psychosomatics*, 2007, 48(3): 205–210.
- Thompson DS, Spanier CA, Vogel VG. The relationship between tamoxifen, estrogen, and depressive symptoms. *Breast J*, 1999, 5(6): 375–382.
- Baumgart J, Nilsson K, Evers AS, et al. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. *Menopause*, 2013, 20: 162–8.
- Bernhard J et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomized trials. *Lancet Oncol*, 2015 Jul, 16(7): 848–58.
- Schover LR. Counseling cancer patients about changes in sexual function. *Oncology (Williston Park)*, 1999, 13: 1585–91, discussion 1591–2, 1595–6.
- Taylor CE, Meisel JL. Management of Breast Cancer Therapy-Related Sexual Dysfunction. *Oncology (Williston Park)*, 2017 Oct 15, 31(10): 726–9.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol*, 2016, 127: 93–96.
- Nyrop KA et al. Weight gain during adjuvant endocrine treatment for early-stage breast cancer: what is the evidence? *Breast Cancer Res Treat*, 2016 Jul, 158(2): 203–17.
- Saquin N et al. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. *Breast Cancer Res Treat*, 2007 Oct, 105(2): 177–86.
- Sestak I et al. Weight change associated with anastrozole and tamoxifen treatment in postmenopausal women with or at high risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2012 Jul, 134(2): 727–34.
- NCCN Guidelines version 3.2017.
- Polin S et al. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging*, 2008, 8: 135–145.
- Coombes R et al. Intergroup exemestane study. A randomized exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1081–1092.
- Schlesinger C et al. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. *Int J Gynecol Pathol*, 1998, 17: 302–11.
- Cheng WF et al. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol*, 1997, 66: 233–7.
- Cohen I et al. Adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen: a new entity? *Gynecol Oncol*, 1995, 58: 86–91.
- Davies C et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 2013 Mar 9, 381(9869): 805–16.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet*, 2011 Aug 27, 378(9793): 771–84.
- Liedman R et al. Discordance between estimation of endometrial thickness as measured by transvaginal ultrasound compared with hysteroscopy and directed biopsy in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Anticancer Res*, 2006, 20(6C): 4889–92.
- Gerber B et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol*, 2000, 15, 18(20): 3464–70.
- Mourits MJ et al. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol*, 1999, 73: 21–6.
- American college of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*, 2006 Jun, 107(6): 1475–8.
- Jakes R et al. Switching of postmenopausal women with endocrine responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG and ARNO trial. *Lancet*, 2005, 366: 455–462.
- IBIS Investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*, 2002, 360: 817–824.
- Deitcher S. The Risk of Venous Thromboembolic Disease Associated with Adjuvant Hormone Therapy for Breast Carcinoma. *Cancer*, 2004 August 1, 101(3): 439–449.
- Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med*, 2003, 18: 937–947.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 1262–1271.
- Hadji P et al. Compliance and Arthralgia in Clinical Therapy: the COMPACT trial, assessing the incidence of arthralgia and compliance within the first year of adjuvant anastrozole therapy. *Ann Oncol*, 2014, 25: 372–377.
- Henry S et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 936–942.
- Geisler J et al. Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 20-year treatment with exemestane: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Cancer*, 2006, 42: 2968–2975.
- Nogues X et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas*, 2010, 66: 291–297.
- Khan Q et al. Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of musculoskeletal symptoms and fatigue in women with breast cancer starting adjuvant letrozole. *J Clin Oncol*, 2013, 30(Suppl. Abstr 9000).
- Servitja S et al. Skeletal adverse effects with aromatase inhibitors in early breast cancer: evidence to date and clinical guidance. *Ther Adv Med Oncol*, 2015, 7(5): 291–296.
- Sanders K et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, 303: 1815–1822.
- Vieth R et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 649–650.
- Body JJ et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer - a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis Int*, 2007, 18: 1439–1450.
- Coleman R et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl3): 124–137.
- Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS and SIOG Bone. *Oncol*, 2017 Jun, 7: 1–12.
- Gregory W et al. Adjuvant zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with breast cancer and those rendered postmenopausal: results of a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl 15): abstr 513.

ПАЗОПАНИБ – ПРЕПАРАТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПОЧКИ

Пазопаниб (Вотриент®) – пероральный низкомолекулярный мультикиназный ингибитор, который в первую очередь ингибирует рецептор 1, 2 и 3 сосудистого эндотелиального фактора роста, рецепторы α и β тромбоцитарного фактора роста эндотелия и рецепторы c-kit-фактора стволовых клеток. В предварительных экспериментах с использованием моделей ангиогенеза у мышей и кроликов пазопаниб ингибировал ангиогенез, вызванный комбинированным фактором роста эндотелия сосудов и основным фактором роста фибробластов. Хотя препарат был разработан как терапевтический мультиопухольевый агент, в настоящее время во многих странах он одобрен для применения при распространенной саркоме мягких тканей и почечно-клеточном раке (ПКР). В мультицентровых рандомизированных исследованиях по изучению эффективности пазопаниба в качестве препарата первой линии у больных с метастатическим ПКР он продемонстрировал значительно лучшую безрецидивную выживаемость (БРВ) по сравнению с цитокиновой терапией и одинаковое время до прогрессирования в случае применения сунитиниба. Кроме того, побочные эффекты, такие как нарушение функции печени и артериальная гипертензия, как правило, управляемы, и с точки зрения качества жизни и экономической эффективности пазопаниб представляется более предпочтительным агентом по сравнению с другими альтернативными препаратами.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ, пазопаниб.

В.Я. ALEKSEEV, I.M. SHEVCHUK

National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

PAZOPANIB AS FIRST-LINE THERAPY FOR PATIENTS WITH METASTATIC KIDNEY CANCER

Pazopanib (Votrient®) is an oral small-molecule multi-kinase inhibitor that predominantly inhibits vascular endothelial growth factor receptor-1, -2 and -3, platelet-derived growth factor receptor- α and - β and the stem cell factor receptor c-Kit. In preliminary experiments using mouse and rabbit models of angiogenesis, pazopanib inhibited angiogenesis caused by a combined vascular endothelial growth factor and a major fibroblast growth factor. Although the drug was developed as a therapeutic multi-tumour agent, it is currently approved in many countries for the treatment of advanced soft tissue sarcoma and renal cell carcinoma (RCC). In multicentre, randomized trials of the efficacy of pazopanib as a first-line therapy in patients with metastatic RCC, progression-free survival (PFS) was significantly greater in pazopanib recipients than in cytokine recipients and pazopanib was noninferior to sunitinib with respect to time to disease progression. In addition, side effects such as liver dysfunction and hypertension can be usually managed, and pazopanib is likely to be a more preferred cost-effective option and shows better quality-of-life compared to other alternative drugs.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, multi-target tyrosine kinase inhibitors, pazopanib.

В последнее десятилетие таргетные противоопухольевые агенты, направленные против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) или белка рапамицина млекопитающих (mTOR), заменили цитокины, т. е. интерферон- α (ИНФ- α) и интерлейкин-2 (ИЛ-2), ставшие основой терапии больных метастатическим ПКР [1]. Препараты против VEGF включают в себя перорально вводимые мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ), которые в основном нацелены на рецепторы VEGF (VEGFR).

Пазопаниб (Вотриент®) является одним из таких VEGFR-ТКИ, он одобрен в странах ЕС, США, Японии и Российской Федерации в качестве препарата первой линии для лечения пациентов с диссеминированным ПКР и для больных, которые ранее получали цитокиновую терапию [2–4]. В этой статье мы обсуждаем результаты клинических испытаний и представляем клинический случай применения пазопаниба в первой линии терапии у больного с диссеминированным ПКР.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПАЗОПАНИБА

Пазопаниб в первую очередь ингибирует рецептор 1, 2 и 3 сосудистого эндотелиального фактора роста, рецепторы α и β тромбоцитарного фактора роста эндотелия и рецепторы c-kit-фактора стволовых клеток. В предварительных экспериментах с использованием моделей ангиогенеза у мышей и кроликов пазопаниб ингибировал ангиогенез, вызванный комбинированным фактором роста эндотелия сосудов и основным фактором роста фибробластов. Ингибирование этих целевых рецепторов приводит к снижению ангиогенеза путем замедления пролиферации клеток, выживаемости клеток, сосудистой проницаемости и миграции клеток [5]. Пазопаниб также ингибирует фактор роста фибробластов рецептора 1 и 3 (FGFR), индуцированной Т-клеточной киназы рецептора ИЛ-2, лейкоцитарной белковой тирозинкиназы и транс-

мембранной гликопротеиновой рецепторной тирозинкиназы [3, 4]. В целом пазопаниб ингибирует меньшее количество киназ по сравнению с сунитинибом (альтернативный, наиболее часто используемый VEGFR-TKI). Различия в селективности киназ объясняют наблюдаемые профили токсичности этих агентов [6]. В частности, пазопаниб менее активен против c-Kit и Flt-3 и, как следствие, в меньшей степени обладает миелосупрессивным действием, чем сунитиниб [6].

В исследовании Zizza1 с соавт. изучали влияние пазопаниба на свойства дендритных клеток (ДК) и изменение иммунного статуса [7]. Препарат улучшал дифференцировку и активность ДК, способствуя повышению регуляции маркеров созревания HLA-DR, CD40 и CCR7. Кроме того, отмечено снижение образования интерлейкина-10 и эндотоза, увеличение пролиферации Т-клеток. Экспрессия PD-L1 также уменьшалась. Результаты исследования показали, что пазопаниб ингибирует путь Erk/ β -catenin, который приводит к увеличению активации DC. Авторы продемонстрировали, что DC, полученные у больных с метастатическим ПКР на фоне лечения пазопанибом, обладали аналогичными свойствами. У этих пациентов препарат усиливал циркулирующую популяцию CD4+-Т-клеток, которая экспрессирует CD137. Эти результаты свидетельствуют о том, что иммуномодулирующий эффект, индуцированный пазопанибом, может потенциально повысить эффективность иммунотерапии посредством CHECKPOINT-ингибиторов при лечении больных с диссеминированным ПКР.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Максимальная концентрация (C_{max}) пазопаниба достигается в среднем через 2–4 ч после приема внутрь. Ежедневный прием приводит к 1-, 2-, 3-, 4-кратному увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC). При ежедневном приеме 800 мг пазопаниба значения AUC и C_{max} составляли 1,037 ч × мг/мл и 58,1 мг/мл (эквивалентно 132 мкмоль/л) соответственно. Существенного увеличения AUC и C_{max} не наблюдалось при повышении дозы пазопаниба более 800 мг [3, 4, 8].

Пазопаниб в основном метаболизируется печеночным изоферментом CYP3A4 и – в меньшей степени – CYP1A2 и CYP2C8. Препарат выводится медленно (в среднем период полураспада 30,9 ч); в основном экскретируется в кале в неизменном виде, и менее 4% дозы выводится с мочой [2–4]. Таким образом, почечная недостаточность вряд ли будет иметь клиническое значение при применении препарата. Следует отметить, что в случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) применение пазопаниба не изучалось, и исследования в этом направлении представляются интересными и оправданными [9].

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (концентрация общего билирубина в пределах нормы при повышении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) любой степени или повышение concentra-

ции билирубина менее чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) независимо от активности АЛТ) после однократного приема пазопаниба в дозе 800 мг один раз в сутки средние значения фармакокинетических параметров (C_{max} 30,9 мг/мл, (12,5–47,3 мг/мл) и AUC (0–24) 841,8 мг × ч/мл (600,4–1078 мг × ч/мл)) сопоставимы со средними значениями у пациентов с нормальной функцией печени (C_{max} 49,4 мг/мл (17,1–85,7 мг/мл) и AUC (0–24) 888,2 мг × ч/мл (345,5–1482 мг × ч/мл)). Максимальная переносимая доза пазопаниба у пациентов с умеренным нарушением функции печени (повышение концентрации общего билирубина от полутора до трех раз выше ВГН независимо от активности АЛТ) составляла 200 мг один раз в сутки. Средние значения C_{max} (22,4 мг/мл (6,4–32,9 мг/мл)) и AU (0–24) (350,0 мг × ч/мл (131,8–487,7 мг × ч/мл)) после приема 200 мг пазопаниба один раз в сутки у пациентов с умеренным нарушением функции печени составляли приблизительно 45 и 39% соответственно по сравнению со средними значениями у пациентов с нормальной функцией печени после приема препарата в дозе 800 мг один раз в сутки. Применение пазопаниба у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (концентрация общего билирубина более чем в три раза превышает ВГН, независимо от активности АЛТ) не изучалось, в связи с чем использование у больных данной категории не рекомендовано [3, 4, 10].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Для оценки безопасности и эффективности препарата было проведено международное кооперированное открытое клиническое исследование III фазы (VEG105192) [11]. Больные со светлоклеточным раком почки на стадии метастатического процесса и наличием измеряемых очагов, ранее не леченные или получавшие терапию цитокинами, были рандомизированы в соотношении 2:1 на группы лечения пазопанибом 800 мг 1 раз в сутки и плацебо. Всего в исследовании участвовало 435 больных (группа лечения пазопанибом – 290 пациентов, плацебо – 145 пациентов). Использование пазопаниба значительно увеличило БРВ по сравнению с плацебо (9,2 мес. против 4,2 мес.) (табл. 1). В группе наивных пациентов (ранее не получавших иммунотерапию) результаты составили 11,1 против 2,8 мес.; среди больных, получавших ранее цитокиновую терапию, – 7,4 против 4,2 мес. Объективный коэффициент ответа (objective response rate, ORR) в группе пазопаниба составлял 30 против 3% в группе плацебо. При этом отмечалась статистически достоверная разница в общей выживаемости (ОВ) у пациентов, получавших пазопаниб (22,9 мес.), и в группе плацебо (20,5 мес.) [11–13].

В дополнительном исследовании (VEG107769) больным с признаками прогрессирования заболевания из группы плацебо была предоставлена возможность лечения пазопанибом 800 мг 1 раз в сутки. Всего в исследовании участвовало 79 больных. Медиана времени от включения в группу плацебо в исследовании VEG105192

Таблица 1. Результаты исследования VEG105192

Параметр	Все больные		Ранее не получавшие иммунотерапию		Ранее получавшие иммунотерапию	
	Пазопаниб (n = 200)	Плацебо (n = 145)	Пазопаниб (n = 155)	Плацебо (n = 78)	Пазопаниб (n = 135)	Плацебо (n = 67)
БПВ (мес.)	9,2 (p<0,0001)	4,2	11,1 (p<0,0001)	2,8	7,4 (p<0,001)	4,2
ORR (%)	30 (p<0,001)	3	32	4	29	3
ПР (%)	0,3	0				
ЧР (%)	30	33				
ОВ (мес.)	22,9	20,5				

Примечание. БПВ – безрецидивная выживаемость, ORR – objective response rate (частота объективного ответа), ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, ОВ – общая выживаемость.

до начала лечения пазопанибом в исследовании VEG107769 составила 6,4 мес. (диапазон 1–18 мес.). Медиана длительности лечения пазопанибом была 5,7 мес. ORR составил 37,5%, а медиана БПВ – 9,2 мес., тогда как ОВ – 23,5 мес. Результаты этого дополнения (VEG107769) к основному исследованию показали, что профили эффективности и безопасности для пазопаниба были очень похожи на те, которые наблюдались у пациентов, получавших пазопаниб в рамках основного исследования (VEG105192) [11–13].

Дизайн исследования COMPARZ был основан на открытой оценке эффективности и безопасности пазопаниба и сунитиниба в качестве терапии первой линии у 1110 пациентов со светлоклеточным ПКР. Медиана БПВ при применении этих препаратов составила 8,4 и 9,5 мес. соответственно. ОВ оказалась сходной в группе пазопаниба и в группе сунитиниба (28,3 против 29,1 мес.) (табл. 2). Среди больных, получавших пазопаниб, чаще отмечалось повышение уровней аланинаминотрансферазы (60 против 43% в группе сунитиниба), в то время как у пациентов на фоне сунитиниба чаще отмечались усталость (63 против 55%), ладонно-подошвенный синдром (50 против 29%) и тромбоцитопения (78 против 41%) по сравнению с пациентами, получавшими пазопаниб. В группе пазопаниба прекратили исследование из-за нежелательных эффектов 24% пациентов (Motzer et al., 2013) [14–16].

Исследование фазы IIIb – PISCES было двойным слепым перекрестным, оценивающим предпочтение пациента в выборе сунитиниба или пазопаниба при лечении диссеминированного ПКР [17]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Больные из первой группы получали пазопаниб 800 мг/сут в течение 10 нед., затем 2-недельный перерыв, за которым следовал курс сунитиниба 50 мг/сут в течение 10 нед., а пациенты из второй группы получали препараты в обратной последовательности. Хотя это исследование не предназначалось для сравнения эффективности, ORR был аналогичным в группах сунитиниба (21%) и пазопаниба (19%) в первом периоде лечения. Диарея, усталость и тошнота были наиболее частыми нежелательными явлениями,

при этом их отмечали 29% пациентов из группы пазопаниба и 42% – в группе сунитиниба. Это исследование продемонстрировало значительное предпочтение больными пазопаниба по сравнению с сунитинибом на основе дифференциального влияния указанных препаратов на качество жизни (HRQoL) и проявления побочных эффектов [17]. Так, в конце первого этапа лечения (22-я нед.) 70% больных без признаков прогрессирования заболевания предпочли пазопаниб сунитинибу (22%, p<0,001), тогда как 8% пациентов не проявили предпочтений в лечении. У пациентов, которые пред-

почитали пазопаниб, наиболее распространенной причиной было лучшее общее качество жизни (по данным опросника) и менее выраженная усталость. Среди тех, кто предпочитал сунитиниб, был меньший процент случаев развития диареи, чем среди тех, кто принимал пазопаниб. В исследовании также оценивалось предпочтение врача. Результаты были аналогичны: 61% врачей отдавали предпочтение пазопанибу, 22% – сунитинибу и 17% онкологов не имели предпочтений.

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ

Результаты III фазы клинических исследований продемонстрировали приемлемый профиль переносимости пазопаниба и развитие нежелательных эффектов, типичных при лечении мультитаргетными TKI.

В исследовании VEG105192 токсические реакции зарегистрированы у 290 больных при лечении пазопанибом по сравнению с плацебо (n = 145). Медиана развития эффекта составила 7,4 мес. против 3,8 мес. в случае плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами были: диарея (52 против 9%), артериальная гипертензия (40 против 10%), изменение цвета волос (38 против 3%), тошнота (26 против 9%), анорексия (24 против 12%), рвота (21 против 9%), усталость (20 против 10%), астения (14 против

Таблица 2. Результаты исследования COMPARZ [14, 15]

Параметр	Пазопаниб (n = 557)	Сунитиниб (n = 553)
БПВ (мес.)	8,4	9,5
ORR (%)	31 (p = 0,003)	25
ПР (%)	0,2	0,5
ЧР (%)	31	24
ОВ (мес.)	28,3	29,1

Примечание. БПВ – безрецидивная выживаемость, ORR – objective response rate (частота объективного ответа), ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия, ОВ – общая выживаемость.

9%), кровотечение (14 против 6%), боль в животе (11 против 1%), головная боль (11 против 5%), протеинурия (10 против 0%) и потеря веса (10 против 3%) [12]. Наиболее распространенными побочными эффектами 3-й степени токсичности на фоне применения пазопаниба были: диарея (4%), артериальная гипертензия (4%) и астения (3%). Нежелательные явления 4-й степени токсичности составили < 1% [12].

Что касается изменений в биохимическом анализе крови, то на фоне лечения пазопанибом против плацебо отмечено увеличение уровня АЛТ (53 против 23%), АСТ (53 против 19%), гипербилирубинемия (37 против 11%), гипофосфатемия (36 против 13%), гипергликемия (43 против 33%), гипокальциемия (35 против 26%), гипонатриемия (33 против 24%), гипогликемия (18 против 3%) и гипокалиемия (10 против 2%).

Наиболее частыми изменениями в периферической крови на фоне применения пазопаниба против плацебо были лейкопения (38 против 7%), нейтропения (36 против 6%), тромбоцитопения (34 против 5%), лимфопения (34 против 24%) и анемия (26 против 31%). В 5% случаев развития лимфопении токсичность соответствовала 3-й степени. Остальные нежелательные явления 3-й и 4-й степени токсичности возникали не чаще, чем в 2% случаев [12].

Кроме того, в исследовании VEG105192 зарегистрировано развитие мукозитов (9%), гипотиреоза (7%), ладонно-подошвенного синдрома (6%), артериальных тромбозов (4%) и случаи дисфункции миокарда (<1%). Среди перечисленных нежелательных явлений 3–4-й степени токсичности соответствовали < 1% всех реакций, кроме артериальных тромбозов (3%), в группе плацебо всегда <1% [12].

Следует отметить, что в настоящем исследовании в 14% (3% в группе плацебо) случаев потребовалось отменить препарат в связи с развитием серьезных нежелательных явлений. Среди наиболее частых причин были: развитие печеночной недостаточности (3,8%), диарея (2%) и артериальные тромбозы (2%) [12]. Зарегистрировано четыре летальных исхода, ассоциированных с лечением (1%), среди пациентов, получавших пазопаниб. Смерть наступила в результате ишемического инсульта, ректального кровотечения на фоне печеночной недостаточности, печеночной недостаточности при массивном метастатическом процессе в печени и перфорации кишечника в месте метастатических очагов [11].

Для определения токсического воздействия пазопаниба на функцию печени проведен метаанализ 9 проспективных исследований II и III фазы с включением 2080 пациентов с метастатическим ПКР [18]. В большинстве этих исследований больные имели стартовые показатели АЛТ /АСТ $\leq 2,5 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) и общего билирубина $\leq 1,5 \times$ ВГН в качестве критериев включения в протокол. На фоне лечения пазопанибом у 408 (20%) из 2080 пациентов отмечено повышение уровня АЛТ $> 3 \times$ ВГН. Среднее время до наступления этой биохимической аномалии составило 42 дня. Большинство реакций (81%) произошло в течение 9 нед.

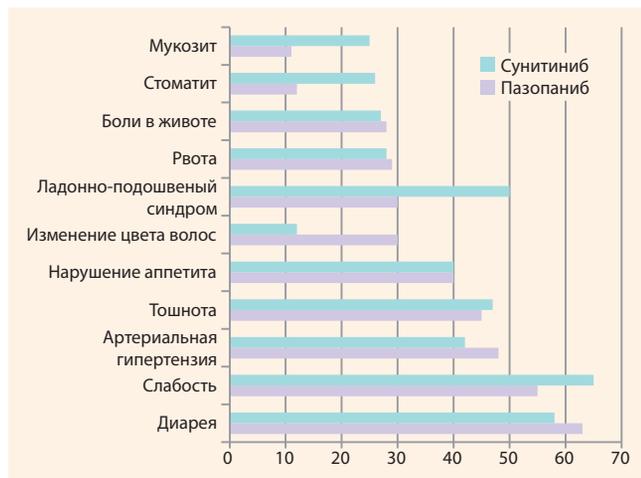
от начала терапии пазопанибом. Почти у всех (89%) пациентов данной категории зарегистрировано восстановление уровня АЛТ $< 2,5 \times$ ВГН с медианой времени восстановления 30 дней в случае перерыва в лечении или отмены препарата. При возобновлении приема пазопаниба в той же или редуцированной дозе у 38% больных вновь отмечено повышение печеночных трансаминаз. Только у 25 больных (1,2%) на фоне применения лекарственного средства диагностировано препарат-индуцированное повреждение печени (drug-induced liver injury – DILI), ни в одном из случаев не приведшее к гибели пациента [18].

Что касается сравнительной токсичности пазопаниба и сунитиниба, оцененной в исследованиях COMPARZ [14] и PISCES [17], то показатели были сопоставимы. Например, снижение дозы препарата в исследованиях в случае пазопаниба потребовалось у 44%, тогда как при лечении сунитинибом – у 51% больных, перерывы в лечении – 44 против 49% или преждевременное прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений – 24 против 20% [14]. На *рисунке 1* продемонстрированы случаи наиболее распространенных побочных эффектов, зарегистрированных на фоне лечения исследуемыми препаратами, а на *рисунке 2* – отклонения в лабораторных показателях этих больных [14].

В исследовании COMPARZ были продемонстрированы различия в переносимости двух препаратов (пазопаниб против сунитиниба). Такие реакции, как изменение цвета волос (*рис. 1*), потеря веса (15 против 6%) и алопеция (14 против 8%), встречались значительно чаще на фоне приема пазопаниба, чем сунитиниба (доверительный интервал ДИ – 95%). Тогда как усталость (*рис. 1*), ладонно-подошвенный синдром, дисгезия, кожная сыпь (18 против 23%), запор (17 против 24%), диспепсия (14 против 24%), стоматит, гипотиреоз (12 против 24%), боль в конечностях (12 против 17%), мукозиты, периферические отеки (11 против 17%) более характерны для сунитиниба. В частности, случаев слабости 3–4-й степени (10,6 против 17,2%), ладонно-подошвенного синдрома (5,8 против 11,7%) и мукозита (0,5 против 2,9%) было значительно меньше в группе пазопаниба, чем сунитиниба [14].

При оценке показателей периферической крови повышенные уровни ферментов печени чаще выявлялись на фоне пазопаниба [14]. Сообщалось о значительном увеличении уровней АЛТ и билирубина у пациентов, получающих пазопаниб, чем у лиц, получающих сунитиниб (*рис. 2*), в том числе 3–4-й степени токсичности (17,6 против 3,9%), АСТ (12,6 против 2,8%) и щелочной фосфатазы (3,1 против 0,9%) [14]. Однако гематологическая токсичность оказалась более характерной для сунитиниба (*рис. 2*): случаи лейкопении III степени (1,5 против 6,3%), тромбоцитопении (3,6 против 21,6%), лимфоцитопении (5,3 против 14,2%), нейтропении (4,6 против 20,1%) и анемии (2,2 против 7,4%) были значительно реже на фоне пазопаниба, чем сунитиниба [14]. С приемом пазопаниба также было связано значительно меньше случаев повышения уровня креатинина, гипоальбуминемии и

Рисунок 1. Токсические реакции на фоне приема пазопаниба и сунитиниба, зарегистрированные в исследовании COMPARZ



гипофосфатемии (рис. 2) и значительно более низкая частота развития гипофосфатемии 3-й или 4-й степени (4,4 против 9,2%) [14].

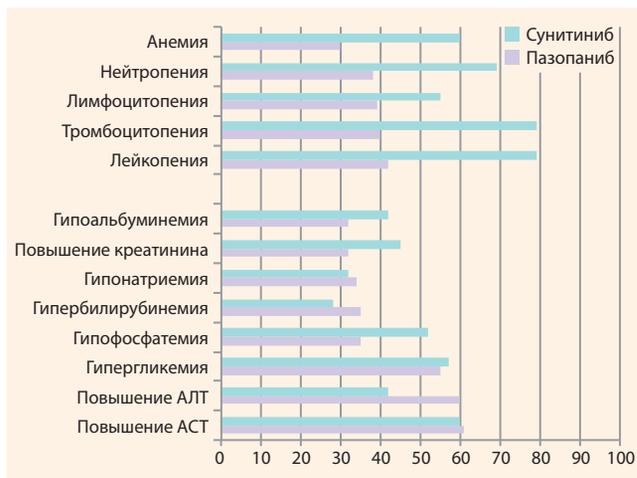
Согласно опубликованному анализу COMPARZ, у больных, принимавших пазопаниб, токсические реакции развивались несколько позднее (Q-TWiST) по сравнению с реципиентами сунитиниба [16].

Профиль нежелательных явлений у пациентов, получавших пазопаниб в качестве терапии первой линии при метастатическом ПКР, в рутинной клинической практике в целом соответствует результатам исследований III фазы [19–26]. Так, диарея описывается в 16–52% наблюдений, артериальная гипертензия в 24–49%, тошнота/рвота в 24–44%, анорексия/потеря массы тела в 7–27% и усталость в 11–58%. Эти реакции наиболее часты и описаны целым рядом исследователей (n = 38–278) [19–24, 26].

Аномальные тесты функции печени (например, повышение АЛТ, АСТ или билирубина) имели место у 13–36% пациентов; 3–4-я степень токсичности – у ≤15,7% пациентов [19–21, 25–26]. Частота отмены препарата из-за побочных эффектов в разных исследованиях варьировала от 6 до 15% [19–22, 24].

В канадском [27] и южнокорейском исследованиях [19] показатели переносимости пазопаниба и сунитиниба у пациентов низкого риска соответствовали тем, о которых сообщалось в предыдущих исследованиях III фазы. В более крупном канадском исследовании [27] пациенты, получавшие пазопаниб, имели значительно большую частоту развития печеночной токсичности и тенденцию к потере веса, тогда как у пациентов, получавших сунитиниб, лечение чаще осложнялось мукозитами, ладонно-подошвенным синдромом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Общая токсичность, требующая модификация дозы, включая развитие таких симптомов, как усталость и диарея, была сходной в обеих группах [27].

Рисунок 2. Лабораторные аномалии на фоне приема пазопаниба и сунитиниба, зарегистрированные в исследовании COMPARZ



ОБСУЖДЕНИЕ

Пазопаниб является одним из многих таргетных препаратов, которые были одобрены в ЕС и США и рекомендованы для использования в первой линии терапии у пациентов с метастатическим ПКР. В настоящее время, наряду с комбинацией бевацизумаб плюс интерферон альфа и сунитинибом, препарат является стандартом в лечении больных светлоклеточным ПКР благоприятного и промежуточного прогноза заболевания в ЕС [28, 29] и более предпочтителен, чем комбинация бевацизумаба с интерфероном альфа у данной группы больных в США [30].

Продолжаются исследования активности пазопаниба у больных с несветлоклеточным ПКР при метастазах в головном мозге и у пациентов плохого прогноза. Дополнительные, хотя и ограниченные данные трех небольших исследований (проспективное исследование II фазы [31], два ретроспективных исследования [32, 33]), продемонстрировали эффективность пазопаниба у пациентов с метастатическим RCC несветлоклеточного гистологического варианта строения опухоли; еще одно проспективное исследование фазы II [34] продолжается. Кроме того, эффективность применения пазопаниба в первой линии у больных с метастатическим ПКР любого гистологического подтипа также будет оценена в ходе продолжения проспективного исследования (PAZOREAL) [35].

Данные ретроспективных исследований в реальном времени подтвердили не только эффективность пазопаниба, но и сопоставимый эффект пазопаниба и сунитиниба в условиях первой линии терапии, например, в соответствии с данными IMDC [22]. Это исследование включало почти 7500 пациентов (количество больных, получавших сунитиниб/пазопаниб, составляло 7:1), наблюдаемых в течение 10 лет (2005–2015) в 29 центрах по всему миру. На сегодняшний день это крупнейшее по охвату исследо-

вание для подтверждения результатов COMPARZ в клинической практике [22].

Популяция больных IMDC отличалась от тщательно отобранных пациентов COMPARZ: в исследование были включены больные с метастазами в головном мозге, несветлоклеточным гистологическим подтипом ПКР, плохим статусом по шкале Карновского. Среди прочих характеристик относительная эффективность пазопаниба и сунитиниба с точки зрения ОВ существенно не отличалась, в том числе и в группе больных с плохим прогнозом заболевания. С другой стороны, пазопаниб оказался более эффективным, чем сунитиниб (по показателям БРВ и ОВ) в единственном реальном исследовании в выбранной популяции, то есть среди пациентов с ≥ 3 факторами неблагоприятного прогноза [19].

Учитывая сопоставимую эффективность, безопасность и влияние на качество жизни пазопаниба и сунитиниба, определяющим фактором выбора препарата для первой линии терапии может быть стоимость лечения. Три исследования по фармакоэкономическому моделированию на основе клинических испытаний (COMPARZ и PISCES или VEG105192) показали, что пазопаниб экономически более эффективен по сравнению с сунитинибом при использовании его в первой линии терапии у больных с метастатическим ПКР. Аналогичные результаты были получены в итальянском [36], испанском [37] и американском [38] исследованиях. Кроме того, рядом авторов было продемонстрировано, что общие затраты здравоохранения в этих странах на использование пазопаниба в первой линии терапии и купирование побочных эффектов, а также на комплекс диагностических процедур оказались значительно ниже, чем при применении сунитиниба в тех же целях [39–41].

Рассмотрим действие пазопаниба на примере **клинического случая**.

Больная 3., 46 лет, обратилась в клинику в январе 2011 г. с жалобами на слабость, сухой кашель. Из анамнеза известно, что 24.04.2005 была выполнена нефрэктомия справа по поводу рака правой почки. Гистологическое исследование удаленного препарата показало светлоклеточный почечно-клеточный рак с инвазией паранефральной клетчатки. Находилась под динамическим контролем онколога по месту жительства. При очередном обследовании в декабре 2010 г. диагностированы метастазы в легких.

Установлен клинический диагноз: Рак правой почки pT3aN0M0, III стадии. Хирургическое лечение 2005 г. Прогрессирование XII.2010 г. Метастазы в легких.

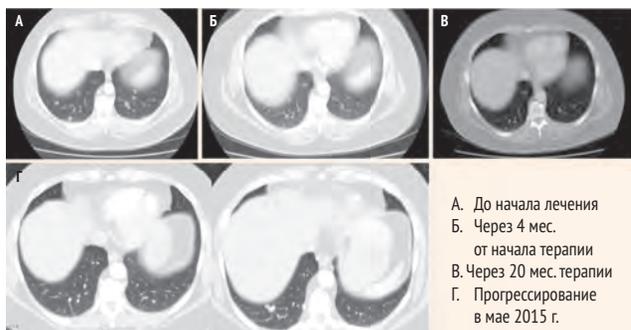
При оценке по критериям MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) у больной был определен благоприятный прогноз: статус по шкале Карновского – 90%, уровень лактатдегидрогеназы, сывороточного кальция и гемоглобина в норме, время до развития метастазов – 5 лет [42]. В соответствии с прогностическими критериями IMDC (International mRCC Database Consortium), предложенными Хенгом в 2013 г. [43], заболевание пациентки соответствовало промежуточному прогнозу: при удовлетворительном соматическом ста-

тусе, отсутствии нейтрофилии, гиперкальциемии и анемии, диагностировании диссеминации через 65 мес. после нефрэктомии у больной определялся повышенный уровень тромбоцитов.

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, выполненной с внутривенным болюсным контрастированием, в базальных отделах обеих легких определялись множественные метастатические очаги от 0,5 до 2 см в диаметре, другой очаговой патологии не выявлено. При остеосцинтиграфии участков патологического накопления радиофармпрепарата не диагностировано.

С января 2011 г. больной назначен Вопринт® 800 мг внутрь один раз в сутки не менее чем за один час до или через два часа после приема пищи. Контрольное обследование проводилось каждые 2 мес. и включало КТ органов грудной, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, биохимический анализ крови, клинический анализ крови и мочи. Через 4 мес. от начала терапии зарегистрировано уменьшение метастатических очагов в легких, соответствующее частичной ремиссии заболевания по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [44]. Длительность эффекта составила 48 мес. (52 мес. от начала терапии – БРВ). В мае 2015 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров метастатических очагов и появления новых (рис. 3).

Рисунок 3. КТ органов грудной полости



А. До начала лечения
Б. Через 4 мес. от начала терапии
В. Через 20 мес. терапии
Г. Прогрессирование в мае 2015 г.

Побочные реакции, зарегистрированные на фоне применения пазопаниба, были следующими: артериальная гипертензия II степени, ладонно-подошвенный синдром II степени, диарея II степени, стоматит I степени, повышение уровня АЛТ и АСТ на 50% выше ВГН. Развитие нежелательных явлений было отмечено через 3 мес. от начала терапии, купировано консервативно и не потребовало снижения дозы и отмены препарата.

Далее, с июля 2015 г. по июнь 2017 г., пациентка получила эверолимус с эффектом стабилизации опухолевого процесса. Препарат был отменен в связи с развитием прогрессирования заболевания, больная умерла в сентябре 2017 г. В рассмотренном клиническом случае ОВ при третьей стадии заболевания составила 149 мес., при развитии метастазов – 80 мес.

Таким образом, пазопаниб является мультитаргетным агентом, обладающим высокой эффективностью и приемлемым профилем токсичности при лечении больных метастатическим ПКР. Интересными и перспективными представляются исследования по применению препарата при несветлоклеточном варианте ПКР и,

учитывая его иммуномодулирующие эффекты, в комбинации с иммунологическими средствами нового поколения.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Stukalin I, Alimohamed N, Heng DY. Contemporary treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Oncol Rev*, 2016, 10(1): 295.
- McCormack PL. Pazopanib: a review of its use in the management of advanced renal cell carcinoma. *Drugs*, 2014, 74(10): 1111–25.
- European Medicines Agency. Votrient (pazopanib) 200 mg filmcoated tablet: summary of product characteristics. 2016. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 7 Nov 2016.
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. Votrient (pazopanib) tablets: US prescribing information. 2016. <https://www.pharma.us.novartis.com>. Accessed 7 Nov 2016.
- Keisner SV, Shah SR. Pazopanib: the newest tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Drugs*, 2011, 71(4): 443–54.
- Kumar R, Crouthamel MC, Rominger DH, et al. Myelosuppression and kinase selectivity of multi-kinase angiogenesis inhibitors. *Br J Cancer*, 2009, 101(10): 1717–23.
- Zizzari IG, Napoletano C, Botticelli A, Caponnetto S, Calabrò F, Gelibter A, Rughetti A, Ruscito I, Rahimi H, Rossi E, Schinzari G, Marchetti P, Nuti M. TK inhibitor pazopanib primes DCs by down-regulation of the β -catenin pathway. *Cancer Immunol Res*, 2018 Apr 26.
- Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(12): 4220–7.
- Shetty AV, Matrana MR, Atkinson BJ, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma and end-stage renal disease receiving dialysis and targeted therapies: a single institution experience. *Clin Genitourin Cancer*, 2014, 12(5): 348–53.
- Xu C-F, Xue Z, Bing N, et al. Concomitant use of pazopanib and simvastatin increases the risk of transaminase elevations in patients with cancer. *Ann Oncol*, 2012, 23(9): 2470–1.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 1061–8.
- Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6): 1287–96.
- Cella D, Pickard AS, Duh MS, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomized phase III trial. *Eur J Cancer*, 2012, 48(3): 311–23.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2013, 369(8): 722–31.
- Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*, 2014, 370(18): 1769–70.
- Beaumont JL, Salsman JM, Diaz J, et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *Cancer*, 2016, 122(7): 1108–15.
- Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. *J Clin Oncol*, 2014, 32(14): 1412–8.
- Powles T, Bracarda S, Chen M, et al. Characterisation of liver chemistry abnormalities associated with pazopanib monotherapy: a systematic review and meta-analysis of clinical trials in advanced cancer patients. *Eur J Cancer*, 2015, 51(10): 1293–302.
- Kim JH, Park I, Lee JL. Pazopanib versus sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(2): 325–32.
- Vogelzang NJ, Hackshaw MD, Hutson TE, et al. First-line and sequential use of pazopanib followed by mammalian target of rapamycin inhibitor therapy among patients with advanced renal cell carcinoma in a US community oncology setting. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(3): 210–7.
- Matrana M, Bathala T, Campbell M, et al. Outcomes of unselected patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with first-line pazopanib therapy followed by vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors or mammalian target of rapamycin inhibitors: a single institution experience. *BU Int*, 2016, 118(2): 264–71.
- Perez-Valderrama B, Arranz A, Rodriguez Sanchez A, et al. Validation of the international metastatic renal-cell carcinoma database Consortium (IMDC) prognostic model for first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma: the Spanish oncologic genitourinary group (SOGUG) SPAZO study. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 706–11.
- Kim MJ, Park SH, Lee JL, et al. A Korean multi-center, real-world, retrospective study of first-line pazopanib in unselected patients with metastatic renal clear-cell carcinoma. *BMC Urol*, 2016, 16(1): 46.
- Galvis V, Chow S, Lawrence D, et al. Clinical practice outcomes of patients treated with pazopanib for metastatic renal cell cancer (mRCC) – 6 year experience at a referral centre in Manchester, UK [abstract no. 2763]. *Eur J Cancer*, 2013, 49 (Suppl 2).
- Jain A, Canipari C, Haque F, et al. Liver toxicity associated with the use of pazopanib in renal cancer patients: UK teaching hospital experience [abstract no. 2604]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(Suppl 3): S513.
- Cecere SC, Rossetti S, Cavaliere C, et al. Pazopanib in metastatic renal cancer: a Breal-world experience at National Cancer Institute Fondazione G. Pascale. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 287.
- Lalani A-K, Li H, Heng D, et al. Real world outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) using first-line sunitinib or pazopanib: the Canadian experience [abstract]. In: 41st European Society for Medical Oncology Congress, 2016.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2016, 27(Suppl 5): v58–68.
- Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cellcarcinoma/>. Accessed 7 Nov 2016.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer (version 2.2017). 2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. Accessed 7 Nov 2016.
- Jung KS, Cho J, Yoo KH, et al. Pazopanib for treatment of metastatic renal cell carcinoma with non-clear cell histology: single-arm, open label, multicenter, phase II study [abstract no. 577]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl 2).
- Buti S, Bersanelli M, Maines F, et al. First-line pazopanib in nonclear cell renal carcinoma: the Italian retrospective multicenter PANORAMA study [abstract no. e16081]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl).
- Matrana MR, Baiomy A, Campbell M, et al. Outcomes of patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma treated with pazopanib. *Clin Genitourin Cancer*, 2016, 15(2): e205–8.
- Costello BA, Ho TH, Tan W, et al. Phase II efficacy trial of pazopanib in non-clear cell metastatic renal cell carcinoma (PINCR trial) [abstract no. TPS4606]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(Suppl 5).
- Goebell P, Doehn C, Grulich C, et al. The PAZOREAL noninterventional study to assess efficacy and safety of pazopanib and everolimus in the changing metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treatment landscape [abstract]. In: 41st European Society for Medical Oncology Congress, 2016.
- Capri S, Porta C, Delea T. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib as first-line treatment for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma from an Italian national health service perspective. *Clin Ther*, 2017, 39(3): 567–80.
- Espinosa J, Gonzalez-Larriba JL, Maroto P, et al. Cost-utility analysis of pazopanib versus sunitinib as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (MRCC) in Spain [abstract no. PCN107]. *Value Health*, 2014, 17(7): A632–5.
- Delea TE, Amdahl J, Diaz J, et al. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for renal cancer in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*, 2015, 21(1): 46–54.
- Racsa PN, Whisman TR, Worley K. Comparing two tyrosine kinase inhibitors for treatment of advanced renal cell carcinoma in Medicare and commercially insured patients. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(10): 1933–40.
- Villa G, Hernandez-Pastor L-J. Budget impact analysis of first-line treatment with pazopanib for advanced renal cell carcinoma in Spain. *BMC Cancer*, 2013, 13: 399.
- Hansen RN, Hackshaw MD, Nagar SP, et al. Health care costs among renal cancer patients using pazopanib and sunitinib. *J Manag Care Spec Pharm*, 2015, 21(1): 37–44.
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 289–6.
- Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, Mackenzie M, Wood L, Donskov F, Tan MH, Rha SY, Agarwal N, Kollmannsberger C, Rini BI, Choueiri TK. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 141–148.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228–247.



СИЛА ДВИЖЕНИЯ ВПЕРЕД

Эффективная терапия первой линии* при уровне качества жизни, предпочтительном для пациентов¹



РЕКОМЕНДОВАННАЯ ПЕРВАЯ ЛИНИЯ^{1, 2-4}
ESMO | EAU | NCCN | RUSSCO

¹ По данным двойного слепого перекрестного исследования IIIb фазы, ВОТРИЕНТ® является более предпочтительным выбором для пациентов, по сравнению с сунитинибом

ВОТРИЕНТ® (пазопаниб) показан для лечения распространённого и/или метастатического почечноклеточного рака (ПКР).⁵

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ВОТРИЕНТ® (пазопаниб)

ВОТРИЕНТ®: Пазопаниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг, 400 мг. РУ №ЛСР-008805/10

Примечание: перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению!

ПОКАЗАНИЯ: Лечение распространенного почечно-клеточного рака (ПКР). Лечение распространенной саркомы мягких тканей (СМТ) (кроме гистiocytic стромальных опухолей и липосаркомы) у пациентов, ранее получавших химиотерапию.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к пазопанибу или любому другому компоненту препарата. Нарушение функции печени тяжелой степени (в связи с недостаточностью данных). Нарушение функции почек тяжелой степени (в связи с недостаточностью данных). Одновременное применение с другими противоопухолевыми препаратами. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (в связи с недостаточностью данных).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Рекомендуемая доза препарата Вотриент® составляет 800 мг внутрь один раз в сутки.

Особые группы пациентов: *Легкие пациенты:* коррекция дозы не требуется. *Пациенты с нарушением функции почек:* коррекция режима дозирования у пациентов с КК ≥ 30 мл/мин не требуется. Опыт применения пазопанибу у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе или гемодиализе, отсутствует, в связи с чем, применение пазопанибу у таких пациентов противопоказано. *Пациенты с нарушением функции печени:* легкой степени: коррекция дозы не требуется; средней степени: снизить дозу до 200 мг в сутки; тяжелой степени: противопоказано.

ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: *Влияние на функцию печени:* необходим контроль активности печеночных ферментов. Одновременное применение пазопаниба с симvastатином увеличивает риск повышения активности АЛТ. *Артериальная гипертензия:* прекратить применение препарата при возникновении гипертонического криза или в случае тяжелой артериальной гипертензии, которая не купируется, несмотря на антигипертензивную терапию и снижение дозы пазопаниба. *Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ) / синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ):* применение пазопаниба у пациентов, с СОЗЭ/СОЗЛ необходимо прекратить. *Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) / пневмонит:* необходимо прекратить применение пазопаниба у пациентов с ИБЛ или пневмонитом. *Нарушения функции сердца:* контроль АД и клинические признаки или симптомы хронической сердечной недостаточности. У пациентов с риском нарушения функции сердца следует оценить фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) перед началом терапии препаратом, и периодически проводить повторную оценку. *Удлинение интервала QT и полиморфная желудочковая тахикардия:* соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, у пациентов, получающих антиаритмические средства или препараты, удлиняющие интервал QT, или у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе. Контроль показателей ЭКГ и содержания электролитов следует провести перед началом терапии и повторять периодически во время лечения препаратом. *Вяление тромбоза артерий/вен:* с осторожностью у пациентов с высоким риском развития тромбоза или у имеющих явления тромбоза в анамнезе. *Поллибиозная микробактерия (ПМБ):* применение препарата у пациентов с ПМБ необходимо прекратить. *Геморрагическое состояние:* с осторожностью у пациентов с высоким риском развития кровотечения. *Пародонит и свищи органов ЖКТ:* с осторожностью у пациентов с риском развития пародонит или свищей. *Закисление ран:* прекратить применение препарата у пациентов с разложением краев раны. *Гипотироз:* профилактический контроль функции щитовидной железы. *Протеинурия:* контроль результатов анализа мочи для выявления увеличения степени протеинурии необходимо проводить перед началом терапии и повторять периодически на фоне лечения препаратом. Прекратить применение препарата при развитии нефротического синдрома. *Инфекционные заболевания:* имеются сообщения о случаях серьезных инфекционных осложнений. *Комбинированное лечение с другой системной противоопухолевой терапией:* применение в комбинации с другими лекарственными средствами противопоказано.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: Противопоказано применение препарата Вотриент® при беременности и в период грудного вскармливания. Следует информировать беременных, а также пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о потенциальном риске для плода.

ПАЦИЕНТКИ С СОХРАНЕННЫМ РЕПРОДУКТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ: Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции в период лечения пазопанибом и в течение 2 недель после приема последней дозы.

КОНТРАЦЕПЦИЯ У МУЖЧИН: При половых контактах мужчинам (в т.ч. с вазэктомией в анамнезе), получающим лечение пазопанибом, и их половыми партнерами – женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом или беременным – необходимо использовать презерватив в течение всего периода лечения мужчины, а также в течение 2 недель после приема последней дозы препарата.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: ПКР: **очень часто ($\geq 10\%$):** анорексия, снижение аппетита, дисгевзия, головная боль, артериальная гипертензия, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, алоpecia, изменение цвета волос, пальмарно-плантарная эритродизестезия, сыпь, протеинурия, повышение активности АЛТ и АСТ, повышенная утомляемость; **часто (1–10%):** нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, гипотироз, повышение активности тиреоидных гормонов в крови, снижение массы тела, обезвоживание, бессонница, головокружение, периферическая сенсорная нейропатия, парестезия, заторможенность, нечеткость зрения, носовое кровотечение, гематурия, гиперемия, венозные тромбозы/эмболии, артериальная дисфония, диспноэ, кровоизлияние, метеоризм, вздутие живота, язвенный стоматит, диспепсия, повышение уровня липазы, стоматит, сухость слизистой оболочки полости рта, гелатозоксичность, нарушение функции печени, сухость кожи, гипертироз, зуд, эритема, депигментация кожи, гипопигментация кожи, протеинурия, мышечный спазм, артралгия, миалгия, гипербилирубинемия, повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности амиллазы, повышение концентрации мочевины в крови, повышение активности гамма-глобулинотранспептидазы, воспаление слизистой оболочки, отеки, астения, боль в грудной клетке; **СМТ: очень часто ($\geq 10\%$):** боль в новообразованиях, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анорексия, снижение массы тела, снижение аппетита, дисгевзия, головная боль, артериальная гипертензия, боль в животе, диарея, тошнота, рвота, эсфолитивная сыпь, изменение цвета волос, депигментация кожи, гипопигментация кожи, гипопальбуемия, повышенная утомляемость; **часто (1–10%):** инфекция десен, гипотироз, обезвоживание, бессонница, головокружение, периферическая сенсорная нейропатия, нечеткость зрения, нарушения сердечной деятельности, брадикардия, носовое кровотечение, гиперемия, легочное кровотечение, венозные тромбозы/эмболии, кровотечения из полости рта, анальное кровотечение, артралгия, кашель, дисфония, диспноэ, пневмоторакс, икота, метеоризм, вздутие живота, дисгевзия, сухость слизистой оболочки полости рта, поражение кожи, алоpecia, сухость кожи, поражение ногтей, гипертироз, зуд, эритема, скелетно-мышечная боль, мышечный спазм, миалгия, повышение активности АЛТ и АСТ, изменение концентрации холестерина в крови, повышение активности гамма-глобулинотранспептидазы, отеки, боль в грудной клетке, озанб.

С полным перечнем нежелательных реакций можно ознакомиться, обратившись к инструкции по применению препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: Следует избегать одновременного применения пазопаниба с мощным ингибитором цитохрома CYP3A4, ингибиторами P-гли или BCRP. Пазопаниб может повышать концентрацию лекарственных препаратов, выведение которых осуществляется в основном при участии UGT1A1 и OATP1B1. Прием пищи: пазопаниб следует принимать за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. Следует избегать одновременного применения пазопаниба с лекарственными препаратами, которые повышают pH желудочного сока.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

* При применении препарата по показанию распространенный почечно-клеточный рак

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1412-1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(suppl 3):iii49-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology*, Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>, Accessed September 12, 2016. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®); Kidney Cancer. V.2.2016. © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. <http://www.nccn.org>, Updated 2015. Accessed July 20, 2016. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Вотриент РУ № ЛСР-008805/10.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

NOVARTIS

000 «Новartis Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-кт, д. 72, корп. 3.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru,
992268/Novtr/A4/07 18/30 000 Реклама

СИЛА ПЕРВОЙ ЛИНИИ*

Вотриент®
пазопаниб

А.Д. КАПРИН^{1,2}, академик РАН, д.м.н., профессор, А.А. КОСТИН^{1,2}, д.м.н., Н.В. ВОРОБЬЕВ¹, к.м.н., С.В. ПОПОВ^{1,2}, д.м.н., профессор

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

² Российский университет дружбы народов, Москва

ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ РАДИЙ-223

БОЛЬНЫХ С КОСТНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Развитие резистентности к гормональной терапии и прогрессирование опухолевого процесса у больных раком предстательной железы ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. В статье представлен обзор результатов клинических исследований эффективности и безопасности, а также опыта применения в клинической практике радиоизотопного препарата радия-223 хлорида у больных с костными метастазами при кастрационно-резистентном раке предстательной железы без висцеральных метастазов. Показано, что терапия радия-223 хлоридом у данной категории больных приводит к увеличению общей выживаемости и времени до развития костных осложнений, а также характеризуется хорошей переносимостью.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кастрационная резистентность, костные метастазы, радий-223, эффективность, безопасность, клиническая практика.

A.D. KAPRIN^{1,2}, A.A. KOSTIN^{1,2}, N.V. VOROBYEV¹, S.V. POPOV^{1,2}

¹ National Medical Research Radiological Center, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Russian Peoples' Friendship University

RADIUM-223 FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER WITH BONE METASTASES

The development of resistance to endocrine therapy and the tumor progression in patients with prostate cancer are associated with an unfavourable prognosis. The article presents a review of clinical trials of efficacy and safety, as well as the experience in using radioisotope radium-223 chloride in clinical practice in patients with castration-resistant prostate cancer with bone metastases without visceral metastases. It was shown that radium-223 chloride therapy in this category of patients leads to an increase in overall survival and time to the development of bone complications, and is characterized by good tolerability.

Keywords: prostate cancer, castration resistance, bone metastases, radium-223, efficacy, safety, clinical practice.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) принадлежит к числу наиболее распространенных злокачественных опухолей среди мужчин. В Российской Федерации в течение последнего времени наблюдается постоянное увеличение распространенности РПЖ, которая составила в 2016 г. 138,4 случая на 100 тыс. населения [1]. Несмотря на совершенствование методов диагностики данного заболевания и масштабное внедрение мониторинга уровня простатического специфического антигена (ПСА), смертность от РПЖ в России остается высокой. Высокие показатели заболеваемости и смертности обуславливают необходимость разработки эффективных методов лечения данного заболевания. Эффективность гормонального лечения распространенного РПЖ имеет временные ограничения, после чего наблюдается развитие резистентности к кастрации и прогрессирование заболевания, которое ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Диагноз кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ), согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, возможен в случаях регистрации трехкратного последовательного повышения уровня ПСА, определяемого с минимальным интервалом в 1 неделю, из них 2 должны быть на 50% больше надира при уровне ПСА

более 2 нг/мл. Такой диагноз правомочен также при появлении 2 или более новых костных метастатических очагов (по данным остеосцинтиграфии) или увеличении размеров измеряемых очагов в мягких тканях по критериям RECIST на фоне кастрационного уровня тестостерона в сыворотке крови менее 1,7 нг/мл или 50 нг/дл [2].

У большинства больных КРРПЖ при помощи различных методов лучевой диагностики подтверждают наличие костных метастазов. Проникая в костную ткань, злокачественные клетки способны уменьшать прочность костей, что зачастую приводит к появлению болей, переломам и другим осложнениям, которые существенно ухудшают качество жизни мужчин. Известно, что костные метастазы являются основной причиной нетрудоспособности и смертности у больных КРРПЖ. Для преодоления резистентности к андрогенной блокаде были предложены различные методы, но вплоть до 2010 г. фактически только химиотерапия доцетакселом улучшала общую выживаемость больных с КРРПЖ по сравнению с митоксантроном. Среди всех пациентов, принимавших участие в исследовании TAX 327, процент проживших 1–3 года в группах лечения доцетакселом в режиме 1 раз в 3 недели и еженедельно составил 18,6 и 16,6% соответственно, в то время как в группе больных, получавших митоксантрон, только 13,5%. В данном исследовании медиана

общей выживаемости в группе больных, получавших доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели, оказалась достоверно выше, чем в группе митоксантрона, и составила 19,2 мес. против 16,3 мес. ($p = 0,004$) [3].

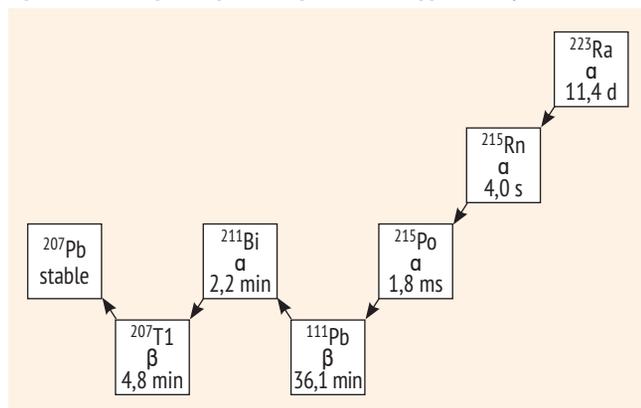
На сегодняшний день одобрены для применения при метастатическом КРРПЖ такие препараты, как кабазитаксел, вакцина сипулеуцел-Т, абиратерон, энзалутамид и радий-223. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, опубликованным в 2017 г., вышеперечисленные препараты (за исключением кабазитаксела) могут применяться перед и после терапии доцетакселом. При этом выбор препарата должен осуществляться индивидуально, с учетом сопутствующих заболеваний и распространенности опухолевого процесса, токсичности и доступности лекарственного средства [4].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ РАДИЯ-223 ХЛОРИДА

В настоящее время в связи с определенными достижениями в области разработки лекарств направленного действия особый интерес представляет применение радиоизотопного препарата радия-223 хлорид у больных с костными метастазами при КРРПЖ без висцеральных метастазов. Радия хлорид испускает альфа-частицы и имеет период полураспада 11,4 дней. Удельная активность радия-223 составляет 1,9 МБ к/нг. Радиоактивный распад радия-223 до свинца-207 состоит из шести звеньев цепочки короткоживущих дочерних изотопов и сопровождается испусканием альфа-, бета- и гамма-частиц с разной вероятностью эмиссии и величиной энергии распада. Величина энергии альфа-излучения составляет 95,3% (диапазон энергии 5,0–7,5 МэВ), величина энергии бета-излучения – 3,6% (среднее значение энергии 0,445 и 0,492 МэВ), величина энергии гамма-излучения – 1,1% (диапазон энергии 0,01–1,27 МэВ). Характер распада и параметры периодов полураспада радия-223 демонстрирует *рисунок*.

Механизмом действия препарата радия-223 хлорид является его высокоэнергетическое влияние на очаги костного поражения α -частицами с ультракороткой длиной волны (<100 нм). Препарат радия-223 хлорид имити-

Рисунок. Радиоактивный распад радия-223 (с характером распада и параметрами периодов полураспада)



рует многочисленные особенности кальция, воздействуя на участки усиленного ремоделирования кости в костных метастазах и вокруг них, образуя комплексное соединение с минералом костной ткани – гидроксипатитом [5]. Высокое линейное значение энергии переноса α -частиц (80 кэВ/мкм) приводит к значительной частоте разрыва двухцепочечной молекулы ДНК, вызывая цитотоксический эффект. На моделях *in vivo* было показано дополнительное воздействие препарата на микроокружение опухоли, включая остеокласты и остеобласты, что способствовало его эффективности. Диапазон действия α -частиц радия хлорида менее 100 мкм (менее десяти диаметров клетки) минимизирует повреждение здоровых окружающих тканей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАДИЯ-223 ХЛОРИДА

В 2004 г. впервые были представлены результаты первой фазы исследования эскалации дозы препарата радий-223 при костных метастазах [6]. Дозолимитирующей гематотоксичности при этом не наблюдали. Нейтропению 3-й степени и лейкопению отметили у трех пациентов. Регистрировали обратимую миелосупрессию с последующим полным восстановлением (с надиром через 2–4 недели после инъекции). Отмечена также зависимость миелосупрессии от дозы препарата. В ходе исследования наиболее часто регистрировали транзиторную диарею, боль в костях, включая феномен «вспышки», усталость, тошноту и рвоту. Препарат выводился в основном через гепатобилиарный тракт и кишечник. Обезболивающий эффект был достигнут у 52% пациентов после 7 дней терапии. Медиана выживаемости составила более 20 месяцев для всех пациентов. На основании таких обнадеживающих предварительных результатов были запланированы и проведены дальнейшие клинические исследования.

Изучение взаимосвязи дозы и обезболивающего действия препарата радий-223 было начато в 2005 г. [7]. 100 пациентов с КРРПЖ были рандомизированы в двойном слепом режиме и получали инъекции препарата радий-223. У 97% пациентов зарегистрировано по крайней мере одно нежелательное явление, а серьезные побочные эффекты отмечены почти в половине случаев. Выживаемость пациентов составила от 3 до 110 недель, с медианой 50 недель. При этом не отмечено зависимости выживаемости от дозы препарата.

Результаты ранних клинических исследований (2 фазы) эффективности и безопасности препарата радий-223 при КРРПЖ с метастазами в кости демонстрирует *таблица*.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом мультинациональном исследовании (фаза 3) ALSYMPCA наблюдали пациентов с гистологически подтвержденным и прогрессирующим КРРПЖ с наличием 2 и/или более костных метастазов, обнаруженных при остеосцинтиграфии (при отсутствии висцеральных метастазов). Результаты промежуточного анализа были представлены на Европейском междисциплинарном онкологическом конгрессе в 2011 г. в Стокгольме, проводили оценку эффективности (в том числе

Таблица. Клинические исследования (фаза 2) эффективности и безопасности препарата радий-223 при КРРПЖ с метастазами в кости [8, с модиф.]

Исследователи и год публикации результатов	Цель исследования	Количество пациентов	Дозы и режимы применения	Основные гематологические нежелательные явления	Выводы
Parker C.C., Pascoe S., Chodacki A. et al., 2013 [9]	Эффективность и безопасность	122	3 внутривенные инъекции по 25, 50 или 80 кБк/кг с интервалом в 6 недель	У 14% – анемия	Хорошая переносимость; дозозависимое влияние на сывороточные маркеры активности КРРПЖ продемонстрировало, что контроль препарата над костными метастазами может влиять на исход РПЖ
Nilsson S., Strang P., Aksnes A.K. et al., 2012 [7]	Индекс боли	100	Однократная внутривенная инъекция по 5, 25, 50 или 100 кБк/кг	У 11% – анемия, у 15% снижение гемоглобина	Значительное уменьшение боли и снижение уровня костной щелочной фосфатазы
Nilsson S., Franzen L., Parker C. et al., 2007 [10]	Эффективность	64	4 внутривенные инъекции по 50 кБк/кг каждые 4 недели	У 1 пациента снижение гемоглобина, у 1 – снижение числа нейтрофилов, у 1 – снижение числа лейкоцитов	Положительная динамика уровней сывороточных маркеров костного метаболизма, медиана общей выживаемости увеличилась на 18,9 недель по сравнению с плацебо

и влияния на общую выживаемость) препарата радия-223 хлорид в комбинации со стандартной терапией по сравнению с плацебо [11]. В исследование включали больных с прогрессирующим, симптоматическим КРРПЖ, ранее получавших доцетаксел или имевших противопоказания к его применению. В исследовании ALSYMPCA под симптоматическим заболеванием подразумевали регулярное использование пациентом при боли в костях, обусловленной метастазами РПЖ, опиоидных или неопиоидных обезболивающих средств или применение дистанционной лучевой терапии в течение 12 недель, предшествующих лечению. Основной целью данного исследования было определение общей выживаемости. Дополнительными ключевыми целями были: определение времени до появления симптомов костных метастазов, изменения уровней ПСА и щелочной фосфатазы, а также исследование безопасности и оценка качества жизни. Пациентов слепым методом распределили в группы в соотношении 2:1 для 6 инъекций радия-223 (50 кБк/кг, внутривенно) один раз в месяц или плацебо. В период участия пациентов в исследовании некоторые из них на основании решения врача-исследователя получали кетоконазол, глюкокортикоиды, антиандрогены, эстрогены или дистанционную лучевую терапию. У 43% пациентов балл онкологической боли по шкале ВОЗ составил 1 (слабая боль, использовали неопиоидные анальгетики). Таким образом, значительная часть пациентов в исследовании ALSYMPCA с симптомами заболевания не использовала опиоиды. Кроме этого, 43% мужчин ранее не получали доцетаксел, следовательно, в рамках ALSYMPCA они оказались пациентами, первично получающими препарат для системной терапии.

За время исследования (с июня 2008 г. по февраль 2011 г.) в него были включены 922 больных (в группу радия-223 – 615, а в группу плацебо – 307). Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что применение препарата радия-223 хлорид привело к снижению риска смерти на 30% по сравнению с плацебо, а также достоверному увеличению общей выживаемости (14,9 мес. по сравнению с

11,3 мес. для плацебо). Следует отметить, что в группе больных, получавших препарат радия-223, патологические переломы костей, компрессия спинного мозга или необходимость в лучевой терапии возникали значительно позже (через 15,6 мес.), чем у пациентов контрольной группы (через 9,8 мес.). Таким образом, препарат радия-223 хлорид, по данным проведенного исследования, достоверно увеличивал время до развития первого костного осложнения. Данный препарат хорошо переносился, отмечена низкая частота встречаемости миелосупрессии 3–4-й степени (6% тромбоцитопении по сравнению с 2% в группе плацебо, 2% нейтропении по сравнению с 1% в группе плацебо) при его применении. Применение радия-223 хлорида позволило отсрочить появление боли в костях, привело к увеличению медианы времени до употребления опиоидов по сравнению с группой плацебо. Кроме этого, у значительно большего количества пациентов (25%), получавших радия-223, по сравнению с группой плацебо (16%) отмечено клинически значимое улучшение качества жизни (на основании функциональной оценки терапии РПЖ на 10 позиций и более) в период времени применения препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ РАДИЯ-223 ХЛОРИДА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Несмотря на то что эффективность и безопасность радия-223 хлорида были изучены в ряде клинических исследований, на сегодняшний день особый интерес представляют результаты применения данного препарата в рутинной клинической практике. Пациенты, которым может быть показана терапия этим препаратом, в условиях повседневной практики могут отличаться от участвующих в клинических исследованиях вследствие менее тщательного отбора, большей гетерогенности в диагностическом аспекте, а также по предшествовавшим методам лечения. Кроме этого, в условиях реальной клинической практики центры отличаются друг от друга по усло-

виям регистрации пациентов и оценке ответа во время, а также после терапии препаратом. Особую актуальность представляют также результаты визуализационных методов оценки ответа на лечение препаратом радия-223 хлорида, подтверждающих его эффективность у больных КРРПЖ с костными метастазами.

В связи с этим значительный интерес представляют недавно опубликованные результаты многоцентрового ретроспективного наблюдательного анализа опыта применения радия-223 хлорида в рутинной клинической практике трех центров Италии [12]. Пациенты получали данный препарат в период с августа 2013 г. по август 2016 г. По данным анализа, у пациентов с гистологическим диагнозом РПЖ, ранее перенесших хирургическое вмешательство или дистанционную лучевую терапию, которые стали устойчивыми к кастрации в соответствии с критериями рабочей группы рака простаты (PCWG2), имелись показания к назначению радия-223 хлорида. Пациенты получали 6 инъекций препарата радия-223 хлорид (55 Кбк/кг) с интервалами в 4 недели, согласно рекомендациям. Основной целью исследования была оценка общей выживаемости. Вторичными целями исследования были оценка выживаемости без прогрессирования, болевого синдрома с использованием числовой рейтинговой шкалы (NRS), гематологических параметров, количества костных осложнений, ответа на лечение на основании уровня ПСА, щелочной фосфатазы и визуализационных методов исследования. Независимо от предшествующей химиотерапии таксанами все пациенты получали только радия-223 хлорид без какого-либо сопутствующего лечения, за исключением золедроновой кислоты, деносумаба или локальной лучевой терапии. Критериями исключения были наличие у пациентов гормонально-зависимых заболеваний, висцеральных метастазов или метастазов в лимфатические узлы более 3 см, отсутствие симптомов костных метастазов и ранее проведенное лечение радия-223 хлоридом. Данные были получены из трех центров с использованием стандартизированной формы отчета, которая содержала информацию о возрасте, весе и росте пациента, сопутствующих заболеваниях, проводимом лечении, а также об онкологическом анамнезе и линиях терапии до применения радия-223 хлорида. Через 2 месяца после окончания лечения радия-223 хлоридом оценивали следующие показатели: балл боли по числовой рейтинговой шкале (NRS), результаты визуализационных исследований, биохимические маркеры, время до первого прогрессирования заболевания, локализацию прогрессирования заболевания во время или после лечения, время возникновения и тип костного осложнения.

В общей сложности 83 пациентам с КРРПЖ было проведено лечение радия-223 хлоридом в трех центрах Италии. Средний возраст пациентов составил 75 лет (от 53 до 89 лет). Средний показатель наблюдения составил 176 ± 195 дней (в диапазоне 0–928 дней). 59 пациентов ранее получали различные виды терапии КРРПЖ. Сумма баллов по шкале Глисона составила 7 у 25, 8 – у 16, 9 – у 21 пациента. На момент анализа данных 9 из 83 пациентов еще проходили лечение препаратом. Тридцать три пациента

прекратили лечение: 12 из-за токсичности, 10 из-за прогрессирования заболевания, а 11 – по другим причинам (клиническое ухудшение, отзыв согласия). 41 пациенту проведены 6 инъекций препарата согласно рекомендациям. Ни у одного пациента не отмечено костного осложнения в период лечения. После лечения у 9 пациентов зарегистрированы костные осложнения. Среднее время до развития костного осложнения составило 247,6 дней (медиана – 240,5 дней). Таким образом, костные осложнения при терапии радия-223 хлоридом встречались редко, что соответствует литературным данным.

Проведенный анализ результатов применения радия-223 хлорида в рутинной клинической практике показал, что общая выживаемость пациентов с симптомами костных метастазов КРРПЖ, получавших данный препарат, оказалась выше (17,5 мес.), чем в исследовании ALSYMPCA (14,9 мес.), на 2,6 мес. Причинами такой разницы, по мнению исследователей, могут быть различные исходные характеристики между группами пациентов. Например, некоторые из пациентов, возможно, имели низкие показатели бремени болезни в период начала лечения, что обуславливало большую продолжительность жизни на исходном уровне по сравнению с пациентами, принимавшими участие в исследовании ALSYMPCA. Мультивариантный анализ данных показал, что общая выживаемость существенно увеличивалась в зависимости от количества инъекций радия-223 хлорида, что соответствует литературным данным о более высоком значении данного параметра у пациентов, прошедших полный курс терапии. Анализ баллов по числовой рейтинговой шкале (NRS) подтвердил способность радия-223 хлорида прогрессивно уменьшать боль в костях с каждой инъекцией препарата. Показатель общей выживаемости также был связан с баллами боли числовой рейтинговой шкалы (NRS). У пациентов с исходно низкой интенсивностью боли, прошедших полный курс терапии радия-223 хлоридом, показатель общей выживаемости оказался выше, что также соответствует литературным данным. По данным проведенного анализа, медиана общей выживаемости оказалась больше у пациентов с исходными концентрациями щелочной фосфатазы ниже верхней границы нормы, гемоглобина 10 г/дл и более. При этом пациенты с более низкими уровнями щелочной фосфатазы (<220 против ≥ 220 Ед/л) имели лучшие показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Поэтому для улучшения результатов лечения, по мнению исследователей, назначать радия-223 хлорид целесообразно как можно раньше, с учетом уровня щелочной фосфатазы.

Профиль безопасности терапии радия-223 хлоридом, по данным проведенного анализа, оказался благоприятным с точки зрения как гематологической, так и негематологической токсичности. Проявлениями негематологической токсичности оказались: астения (7 случаев), тошнота (5 случаев), анорексия (3 случая) и диарея (3 случая). Все случаи анорексии и диарея у 1 пациента были отнесены к 3-й степени тяжести. Наиболее распространенным проявлением гематологической токсичности была анемия (в 149 случаях; 8 из них – 3-й степени тяжести). Все остальные

гематологические нежелательные явления отнесены ко 2-й степени тяжести (4 – тромбоцитопении, 13 – лейкопении и 3 – нейтропении). Пациентам с анемией 2–3 степени тяжести проводили переливание крови. Недостаточность костного мозга отмечена у 2 пациентов. Необходимо отметить, что при анализе не было обнаружено достоверных корреляций между токсичностью и количеством инъекций препарата, токсичностью и возрастом пациентов, токсичностью и тяжестью поражения костей. Серьезных нежелательных явлений во время лечения препаратом не отмечено. Таким образом, терапия радия-223 хлоридом хорошо переносилась и имела низкий профиль токсичности у пациентов данной категории.

Для повышения эффективности терапии радия-223 хлоридом, по мнению исследователей, важен правильный и своевременный отбор пациентов. Отобранные в соответствии со строгими критериями пациенты имеют больше шансов завершить полный курс лечения. Таким образом, препарат радия-223 хлорид, вероятно, следует использовать сразу после диагностики кастрационной резистентности РПЖ с симптомами метастазов в кости.

В настоящее время отсутствуют научные исследования, посвященные изучению роли визуализационных методов исследования в оценке ответа на лечение радия-223 хлоридом. Одним из возможных методов диагностики состояния костей является их сканирование с использованием позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с холином или 18F-фтордезоксиглюкозой. В проведенном анализе исследование костей при помощи ПЭТ/КТ выполняли перед и после терапии радия-223 хлоридом для определения ответа на лечение. При этом статистически значимых различий в количестве очагов до и после терапии выявлено не было.

Следует отметить, что исследователи регистрировали значительное снижение уровня щелочной фосфатазы после терапии радия-223 хлоридом. Данный факт, по их мнению, позволяет относить щелочную фосфатазу к ключевым маркерам восстановления костной ткани при метастатическом их поражении, полезным для оценки клинического течения во время терапии этим препара-

том. Авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований для изучения роли щелочной фосфатазы в качестве биомаркера при терапии радия-223 хлоридом.

Необходимо отметить, что, по данным проведенного анализа, ни один из исследованных показателей (инициальный уровень кальция, уровни ПСА, ЛДГ и др.) не имел существенного прогностического значения для оценки ответа на лечение радия-223 хлоридом. У большинства пациентов (87%) значения ПСА увеличивались по сравнению с исходными уровнями при терапии радия-223 хлоридом. Не было отмечено также значительной корреляции между уровнем ПСА и общей выживаемостью. По данным мультивариантного анализа, единственным значимым параметром оказалось количество инъекций препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время терапия радия-223 хлоридом является эффективным методом лечения пациентов с КРРПЖ с симптомами метастазов в кости и без висцеральных метастазов как до, так и после химиотерапии. Определено, что такая терапия увеличивает общую выживаемость и время до развития костного осложнения, а также характеризуется хорошей переносимостью, в том числе приемлемой частотой гематологических и негематологических нежелательных явлений. Полный курс терапии, состоящий из 6 инъекций радия-223 хлорида, обеспечивает увеличение общей выживаемости и приводит к уменьшению болевых ощущений в костях у данной категории пациентов. В настоящее время окончательно не достигнут консенсус относительно оптимального места радия-223 хлорида в ряду различных методов лечения КРРПЖ. В связи с этим необходимость проведения в дальнейшем рандомизированных исследований для определения последовательности применения радия-223 хлорида в лечении КРРПЖ с костными метастазами не вызывает сомнений.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с./ Edited by Kaprin A, Starinsky VV, Petrova GV. Status of oncological care for the population of Russia in 2016. Moscow: PA. Herzen Moscow Cancer Research Institute, a branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia, 2017. 236 p.
2. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology EAU, 2017. 146 p.
3. Berthold DR, Pond GR, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 242–245.
4. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Радий-223 в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы с метастазами в кости. *Онкоурология*, 2017, 13(3): 140–147./ Matveev VB, Markova AS. Radium-223 in the treatment of castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Onkourologiya*, 2017, 13 (3): 140–147.
5. Wissing MD, van Leeuwen FW, van der Pluijm G, Gelderblom H. Radium-223 chloride: Extending life in prostate cancer patients by treating bone metastases. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(21): 5822–5827.
6. Nilsson S, Larsen RH, Fossa SD et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(12): 4451–4459.
7. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzén L, Olivier P, Pecking A et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2012, 48(5): 678–686.
8. Shore ND. Radium-223 dichloride for metastatic castration-resistant prostate cancer: the urologist's perspective. *Urology*, 2015 Apr, 85(4): 717–724.
9. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, O'Sullivan JM, Germá JR, O'Bryan-Tear CG et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 2013 Feb, 63(2): 189–197.
10. Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol*, 2007 Jul, 8(7): 587–594.
11. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013 Jul, 18, 369(3): 213–223.
12. Boni G, Mazzarri S, Cianci C, Galli L, Farnesi A, Borsatti E et al. 223Ra-chloride therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases: Real-world experience. *Tumori*, 2018, 4: 1–9. doi: 10.1177/0300891618765571.

КСОФИГО® ПОКАЗАН для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.



Для пациентов с метастатическим КРРПЖ, у которых отмечено прогрессирование заболевания на первой линии терапии.^{1,2}

ЖИЗНЬ.

Продолжение возможно

Ксофиго®

Группировочное наименование: Радия хлорид [223Ra]

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [223Ra], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг).

Показания к применению: кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

Противопоказания: детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует); гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата.

С осторожностью: у пациентов со снижением функции костного мозга; раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоявшейся компрессией спинного мозга; переломами костей; болезнью Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин).

Для специалистов здравоохранения

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались: нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения.

Регистрационный номер: ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от **08.08.2017**

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение Байер АГ, Германия

Производство готовой лекарственной формы Институт Энергетических Технологий, Норвегия

Выпускающий контроль качества Байер АС, Норвегия
Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений.

Не подлежит реализации через аптечную сеть.

Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

References: 1. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer. Version 2.2017. National Comprehensive Cancer Network; 2017. 2. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2017.



АО "БАЙЕР" 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2.
Тел.: +7 (495) 231 12 00, факс: +7 (495) 231 12 02, www.pharma.bayer.ru

L.RU.MKT.09.2017.0439 Реклама

 **Ксофиго®**
радий Ra 223 хлорид
РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

ИКСАЗОМИБ В ЛЕЧЕНИИ

РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Иксазомиб (Нинларо, Takeda Pharmaceutical Company Limited) – первый оральный ингибитор протеасомы, сертифицированный в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (IRd) для лечения пациентов с множественной миеломой, которые получили как минимум одну линию предшествующей терапии. Иксазомиб является селективным и обратимым ингибитором протеасомы, обладающим высокой противоопухолевой активностью и прекрасным профилем безопасности. Указанная полностью оральная комбинация была одобрена по результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 3-й фазы TOURMALINE-MM1, в котором было показано 35% улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) для схемы IRd против плацебо-Rd (HR 0,74; P = 0,012). Улучшенная медиана ВБП для пациентов высокого цитогенетического риска составила 21,4 против 9,7 мес. в контроле (HR 0,54; P = 0,021) и для стандартного риска 20,6 против 15,6 мес. (HR 0,64; P = 0,007). Добавление иксазомиба к режиму Rd сопровождалось лишь минимальной дополнительной токсичностью. Наиболее частыми нежелательными явлениями \geq 3-й степени в группе иксазомиба были гастроинтестинальные нарушения, сыпь и тромбоцитопения. При культивировании нервных клеток с иксазомибом *in vitro* не отмечалось подавления протеазы HtrA2/Omi, что объясняет минимальную клиническую нейротоксичность препарата. Данный обзор посвящен вопросам использования иксазомиба у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой и перспективам планируемого расширения терапевтических показаний.

Ключевые слова: иксазомиб, множественная миелома, ингибитор протеасомы, клиническая эффективность, переносимость (нежелательные явления), механизм действия, фармакокинетика.

S.V. SEMOCHKIN, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, City Clinical Hospital #52, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
IXAZOMIB IN THE TREATMENT OF RELAPSED MULTIPLE MYELOMA

Ixazomib (NINLARo, Takeda Pharmaceutical Company Limited) is the first oral proteasome inhibitor which approved in combination with lenalidomide and dexamethasone (IRd) for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. Ixazomib is a boron-containing selective and reversible proteasome inhibitor that have high antitumor activity with excellent safety. This combination was approved based on the results from the phase 3, double-blind, placebo-controlled TOURMALINE-MM1 study, which demonstrated a 35% improvement in progression-free survival (PFS) for IRd versus placebo-Rd: median: 20.6 vs 14.7 months; hazard ratio (HR): 0.74, P = 0.012. PFS was improved in both high-and standard-risk cytogenetics subgroups with median PFS in high-risk patients 21.4 vs 9.7 months (HR 0.54; P = 0.021) and in standard-risk patients 20.6 vs 15.6 months (HR 0.64; P = 0.007). The addition of ixazomib to Rd regimen was associated with minimal additional toxicity. Common grade \geq 3 adverse events with ixazomib include gastrointestinal adverse events, rash, and thrombocytopenia. No significant inhibition of neuronal cell survival protease HtrA2/Omi was noted in response on ixazomib treatment *in vitro* that explains its minimal clinical peripheral neuropathy. The present review addresses the current knowledge regarding the clinical use of ixazomib in relapsed myeloma patient and the prospects for further expansion of therapeutic indications.

Keywords: ixazomib, multiple myeloma, proteasome inhibitor, clinical efficacy, tolerability, mechanism action, pharmacokinetics.

За последние 10–15 лет произошло драматическое улучшение результатов лечения пациентов с множественной миеломой (ММ) [1]. Прогресс стал возможен прежде всего за счет открытия ингибиторов протеасомы (бортезомиб) и иммуномодулирующих агентов (талидомид, леналидомид), со временем ставших базисными классами противомиеломных препаратов. Максимальную эффективность продемонстрировали двух- и трехкомпонентные схемы, когда бортезомиб или леналидомид комбинируется с глюкокортикостероидами (дексаметазон, преднизолон), алкилирующими агентами (мелфалан, циклофосфамид, бендамустин) и моноклональными антителами (даратумумаб, элтузумаб) [2]. Новые препараты нашли применение на всех этапах лечения ММ, включая первую линию как для пациентов, рассматриваемых в качестве кандидатов для аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТТСК), так и не являющихся таковыми; поддержа-

ющую терапию для пациентов, подвергшихся трансплантации, и для лечения рецидивирующей миеломы. Позднее появились новые поколения ингибиторов протеасомы (карфилзомиб, иксазомиб) и иммуномодуляторов (помалидомид), нашедших применение у пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной болезнью. Поиск наиболее оптимальных терапевтических стратегий продолжается, но убедительно можно сказать, что комбинации из трех препаратов в большинстве ситуаций имеют несомненное преимущество по сравнению с двойными схемами. Максимальную эффективность продемонстрировали триплеты, включающие комбинацию леналидомида и дексаметазона (Rd) с ингибиторами протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб) [3].

Стандартом лечения ММ в настоящее время становится модель длительной терапии, преследующей целью продолжительный контроль болезни, последовательное углубление ответа и пролонгирование выживаемости. По данным

метаанализа 3 больших проспективных исследований ($n = 1208$), длительная поддерживающая терапия леналидомидом у пациентов с впервые диагностированной ММ, получивших в первой линии ауто-ТГСК, имеет несомненное преимущество по сравнению с фиксированной по времени, когда поддерживающая терапия не проводится [4]. На поддерживающей терапии леналидомидом медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 52,8 мес. против 25,5 мес. в случае рандомизации в группу плацебо или наблюдения без лечения (HR 0,48; 95% ДИ 0,41–0,55). При медиане наблюдения 79,5 мес. медиана общей выживаемости (ОВ) не была достигнута против 86,0 мес. в контроле (HR 0,75; 95% ДИ 0,63–0,90). Длительная терапия бортезомибом после ауто-ТГСК, по всей видимости, имеет большое значение для пациентов группы высокого цитогенетического риска, включая $t(4;14)$ и $del(17p)$ [5]. По данным исследования FIRST (фаза III), у пациентов с впервые диагностированной ММ, непригодных для проведения ауто-ТГСК ($n = 1623$), длительная непрерывная терапия по программе Rd (леналидомид плюс низкие дозы дексаметазона) продемонстрировала несомненное преимущество по сравнению с фиксированной по продолжительности терапией в объеме 18 циклов Rd или 12 МРТ (мелфалан, преднизолон, талидомид) [6].

К сожалению, длительное непрерывное лечение доступными триплетами, включающими бортезомиб или карфилзомиб, трудно выполнимо, поскольку ассоциируется со значимой кумулятивной токсичностью. Кроме того, парентеральный способ введения диктует необходимость частых посещений клиники и повторных инъекций препарата, что неблагоприятно влияет на качество жизни и возможность проведения длительной терапии [7]. Периферическая ней-

ропатия является токсичностью, которая лимитирует длительное применение бортезомиба. В свое время риск периферической нейропатии был значительно снижен за счет подкожного способа введения бортезомиба против внутривенного, но все же остается существенным [8]. Карфилзомиб применяется в достаточно интенсивном режиме, предусматривающем до 6 внутривенных введений за один цикл, и ассоциируется с определенным риском сердечно-сосудистых (гипертензия, сердечная недостаточность) и нефрологических осложнений [9].

Иксазомиб (Нинларо, Takeda Pharmaceutical Company Limited, Япония) является новым селективным обратимым ингибитором 20S протеасомы, подобно бортезомибу являющимся производным борной кислоты [10]. В 2015 г. иксазомиб был зарегистрирован FDA как первый оральный ингибитор протеасомы, одобренный в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов, которые получили по крайней мере одну линию предшествующей терапии [11]. Представленный обзор посвящен вопросам клинического использования иксазомиба у пациентов с рецидивирующей ММ и перспективам расширения терапевтических показаний.

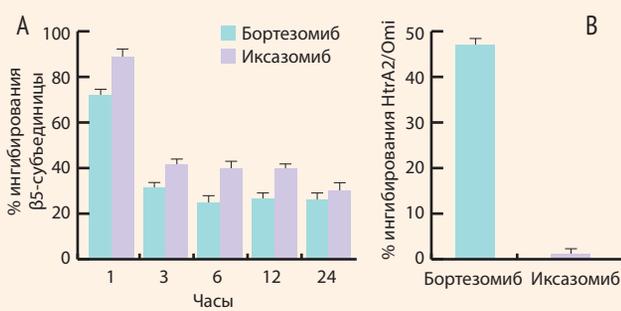
ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ИКСАЗОМИБА В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Иксазомиб был отобран из библиотеки ингибиторов протеасомы структурных производных борной кислоты на основании ряда существенных отличий физико-химических свойств препарата от бортезомиба. Сравнительная характеристика зарегистрированных для клинического использования ингибиторов протеасомы представлена в *таблице 1*.

Таблица 1. Сравнительная характеристика одобренных ингибиторов протеасомы

Международное непатентованное и (торговое) название	Бортезомиб (Велкейд)	Иксазомиб (Нинларо)	Карфилзомиб (Кипролис)
Производитель	Janssen	Takeda	Amgen
Структурный класс	Производное борной кислоты	Производное борной кислоты	Производное эпоксикетонов
Связь с протеасомой и полупериод диссоциации	Обратимая, 110 мин	Обратимая, 18 мин	Необратимая
IC50 для $\beta 5/\beta 2/\beta 1$ субъединиц протеасомы 20S, нмоль	2,4–7,9/ 590–4200/ 24–74	3,4/ 3500/ 31	6/ 3600/ 2400
Способ введения	Внутривенный и подкожный	Оральный	Внутривенный
Пролекарство	Нет	Да (MLN9708 подвергается гидролизу до активного вещества MLN2238)	Нет
Частота тяжелой периферической нейропатии	Высокая (значительно снижается при п/к способе введения против в/в и при назначении из расчета одна инъекция в неделю против двух)	Низкая	Низкая
Терапевтические показания	Впервые диагностированная и рецидивирующая и/или рефрактерная ММ	Рецидивирующая и/или рефрактерная ММ	Рецидивирующая и/или рефрактерная ММ
Регистрация в России	08.2005	19.10.2017	29.03.2016

Рисунок 1. Активность иксазомиба (MLN2238) в исследованиях *in vitro* (цитируется по [10])



А. Подавление активности b5-субъединицы протеасомы 20S в процессе инкубации чувствительной культуры миеломных клеток MM.1S с бортезомибом или иксазомибом в концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}).

В. Процент ингибирования расщепления b-казеина ферментом HtrA2 в присутствии бортезомиба (3 нмоль/л) или иксазомиба (12 нмоль/л). Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($P < 0,05$).

Иксазомиб является сильным, селективным и обратимым ингибитором протеасомы 20S, который подобно бортезомибу и карфилзомибу связывается преимущественно с его $\beta 5$ -субъединицей, обладающей химотрипсиноподобной активностью (рис. 1А) [10]. В миеломных клетках иксазомиб ингибирует протеасомную активность с концентрацией полумаксимального ингибирования (IC_{50}), равной 3,4 нмоль. Связь с $\beta 1$ - и $\beta 2$ -субъединицами происходит при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую, и поэтому не имеет практического значения. Иксазомиб быстро абсорбируется после приема через рот с достижением максимальной концентрации в плазме через 1 час. Сам лекарственный препарат представляет собой стабильный эфир лимонной кислоты (MLN9708, иксазомиба цитрат), который, попадая в физиологическое состояние плазмы крови, быстро подвергается гидролизу с высвобождением активного соединения (MLN2238, иксазомиб). Абсолютная биодоступность одной принятой капсулы составляет 58% [12]. Короткий период диссоциации иксазомиба от протеасомы (18 мин против 110 мин для бортезомиба) обеспечивает лучшее распределение в тканях. Для иксазомиба не требуется коррекция дозы препарата у пациентов с умеренной почечной или печеночной недостаточностью [11]. У пациентов с тяжелой и диализ-зависимой почечной недостаточностью разовая доза иксазомиба должна быть снижена с 4 до 3 мг [13].

Представляется крайне важным, что применение иксазомиба не оказывало никакого значимого ингибирования HtrA2/Omi в нервных клетках

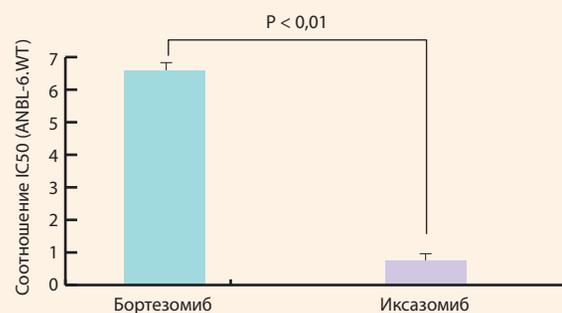
Основным механизмом клиренса иксазомиба является метаболизм ферментами цитохрома P450 (CYP3A – 42%) и некоторыми другими дополнительными путями [14]. Иксазомиб (Нинларо) коммерчески доступен в форме капсул по 2,3; 3 и 4 мг для орального применения.

В исследованиях *in vitro* было показано, что иксазомиб запускает апоптоз миеломных клеток как по внутреннему (каспаза-9), так и внешнему (каспаза-8) сигнальным путям через активацию проапоптотических белковых систем p53-p21, p53-NOXA-PUMA и Rb-E2F; индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума в ответ на нарушение фолдинга белков, а также ингибирует ядерный фактор каппа В (NF- κ B) [10]. Подобно другим ингибиторам протеасомы, иксазомиб ингибирует остеокластогенез и опухолевую резорбцию костной ткани за счет блокирования RANKL (цитокин семейства факторов некроза опухоли), являющегося ключевым фактором дифференцировки и активации остеокластов, дезинтеграции F-актина и снижения экспрессии интегрин α V β 3 [15].

Иксазомиб является сильным, селективным и обратимым ингибитором протеасомы 20S, который подобно бортезомибу и карфилзомибу связывается преимущественно с его $\beta 5$ -субъединицей, обладающей химотрипсиноподобной активностью

Периферическая нейропатия является самым значимым проявлением дозолIMITИРУЮЩЕЙ токсичности бортезомиба. Эффективная стратегия лечения данного осложнения не разработана. Ранее было показано, что периферическая нейропатия не является прямым следствием ингибирования 20S протеасомы, а, скорее, объясняется блокированием белка HtrA2/Omi (фермент семейства олигомерных сериновых протеаз) в нервных клетках вне связи с основным эффектом [16]. Таким образом, нейротоксичность является скорее индивидуальной проблемой бортезомиба, нежели ингибиторов протеасомы как класса в целом. Представляется крайне важным, что применение иксазомиба не оказывало никакого значимого ингибирования HtrA2/Omi в нервных клетках (рис. 1В) [10]. Этот результат коррелирует с клиническим опытом, показывающим лучшую невроло-

Рисунок 2. Антимиеломная активность бортезомиба и иксазомиба (цитируется по [10])



Примечание. Чувствительную (ANBL-6.WT) и резистентную к бортезомибу (ANBL-6.BR) культуру клеток MM инкубировали с возрастающими концентрациями бортезомиба или иксазомиба в течение 48 часов и затем оценивали жизнеспособность клеток с помощью МТТ теста. Далее была определена IC_{50} для каждого препарата в отдельности и построены графики, отражающие соотношение IC_{50} для резистентной клеточной линии к чувствительной. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение

гическую безопасность иксазомиба в сравнении с бортезомибом.

В некоторых доклинических работах было показано, что иксазомиб сохранял противоопухолевую активность в клеточных линиях, полученных от пациентов с резистентностью к бортезомибу, леналидомиду и дексаметазону [10]. При культивировании бортезомиб-чувствительной (ANBL-6.WT) и резистентной (ANBL-6.BR) миеломных клеточных линий с иксазомибом в стандартных терапевтических концентрациях было показано, что препарат потенциально способен преодолевать резистентность к бортезомибу (рис. 2) [10].

ОПТИМАЛЬНЫЙ ДОЗОВРЕМЕННОЙ РЕЖИМ ПРИМЕНЕНИЯ ИКСАЗОМИБА ПО ДАННЫМ РАННИХ ФАЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В параллельных исследованиях I фазы было протестировано две альтернативные модели применения иксазомиба. Препарат назначали в монорежиме с эскалацией дозы в группах по 3 пациента, планируя выполнить 12 циклов терапии [17, 18].

В исследовании, представленном Richardson и колл., иксазомиб назначали подобно бортезомибу в 1, 4, 8 и 11-й день 3-недельного цикла. Было включено 60 пациентов с рецидивирующей миеломой [17]. Медиана линий предшествующей терапии была равна 4, ранее 88% пациентов уже получали бортезомиб и 27% были к нему резистентными. Максимально переносимая доза (МПД) иксазомиба была определена как 2 мг/м², что соответствует фиксированной дозе 3,7 мг. Дозолимитирующей токсичностью была тромбоцитопения (тромбоциты <10 × 10⁹/л не менее 7 дней подряд). В целом самой частой токсичностью ≥ 3-й степени была тромбоцитопения (37%), нейтропения (17%), кожные и подкожные нарушения (8%) и общая слабость (7%).

Во втором исследовании (n = 60), опубликованном Kumar и колл., иксазомиб назначали еженедельно в дни 1, 8 и 15 соответственно 28-дневного цикла [18]. Медиана линий предшествующей терапии также была равна 4, большинство пациентов получали бортезомиб – 85 и 18% были рефрактерными к нему. Дозолимитирующей токсичностью были гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота и диарея) и кожная сыпь (мультиформная эритема). МПД при еженедельном приеме иксазомиба составила 2,97 мг/м². Самыми частыми нежелательными явлениями ≥ 3-й степени были тромбоцитопения (33%), диарея (17%), тошнота (7%) и общая слабость (8%).

В целом еженедельный прием иксазомиба переносится лучше. Самой частой токсичностью, в основном в пределах 1–2-й степени, были гастроинтестинальные симптомы и тромбоцитопения. Периферическая нейропатия наблюдалась у 20% пациентов, также 1–2-й степени. Данные по эффективности этих двух протоколов показали при МПД общую частоту ответов – 15 и 27% соответственно. Следует принимать во внимание большую исходную предлеченность и рефрактерность данной когорты пациентов для объяснения ограниченной пользы монотерапии иксазомибом.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ИКСАЗОМИБА С ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

Дексаметазон потенцирует эффект большинства противомиеломных агентов, индуцируя апоптоз опухолевых клеток, действуя посредством факторов транскрипции NF-κB и активирующего белка AP-1, и поэтому входит почти во все схемы терапии MM [19].

Комбинация иксазомиба с дексаметазоном (Id) была исследована в проспективном исследовании II фазы [20]. Больных рандомизировали на две группы по 35 человек на терапию иксазомибом в дозе 4 или 5,5 мг, который назначали в дни 1, 8 и 15 в сочетании с дексаметазоном 20 мг в дни 1–2, 8–9 и 15–16 (28-дневные циклы). Медиана линий предшествующей терапии составила 4, ранее получали леналидомид – 79%, помалидомид – 14% и бортезомиб – 30% больных. Рефрактерными к леналидомиду были 46%. Рефрактерность к бортезомибу не допускалась для целей лучшего понимания возможного ответа. Частота общего ответа была выше в когорте 5,5 мг (54%), чем в группе 4 мг (31%), однако медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) между группами не различалась: 7,8 (4,5–12,8) мес. и 8,4 (95% ДИ 4,6–11,9) мес. соответственно. Медиана БСВ была лучше у пациентов, не получавших в прошлом бортезомиб (11,0 мес. против 5,7 мес.). Важно, что нежелательные явления 3–4-й степени, связанные с иксазомибом, почти в 2 раза чаще имели место в группе 5,5 мг (60%), чем 4 мг (32%). Как следствие, в когорте 5,5 мг чаще требовалось снижение дозы иксазомиба (16 против 10 случаев).

В исследованиях in vitro было показано, что иксазомиб запускает апоптоз миеломных клеток как по внутреннему (каспаза-9), так и внешнему (каспаза-8) сигнальным путям через активацию проапоптотических белковых систем p53-p21, p53-NOXA-PUMA и Rb-E2F; индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума в ответ на нарушение фолдинга белков, а также ингибирует ядерный фактор каппа В (NF-κB)

Общий вывод данного исследования заключался в том, что доза еженедельно по 4 мг является оптимальной в отношении как эффективности, так и безопасности.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ИКСАЗОМИБА, ЛЕНАЛИДОМИДА И ДЕКСАМЕТАЗОНА (IRD) ПО ДАННЫМ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ TOURMALINE-MM1

В регистрационном двойном слепом сравнительном исследовании III фазы TOURMALINE-MM1 было рандомизировано 722 пациента с рецидивирующей MM получать в сочетании со стандартной схемой Rd (леналидомид 25 мг/день в дни 1–21, дексаметазон 40 мг еженедельно) иксазомиб в дозе 4 мг в дни 1, 8 и 15 или плацебо в те же

Таблица 2. Основные результаты исследования TOURMALINE-MM1

Параметры	IRd (n = 360)	Плацебо-Rd (n = 362)	P
Общая частота ответов, %	78	72	0,04
Наилучший ответ:			
Полная ремиссия (ПР)/строгая ПР, %	12	7	0,02
Очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), %	36	32	-
Частичная ремиссия (ЧР), %	31	33	-
Медиана времени до ответа, мес.	1,1	1,9	0,009
Медиана длительности ответа, мес.	20,3	15,0	-
Медиана времени до прогрессии, мес.	21,4	15,7	0,007
Оценка выживаемости:			
Медиана ВБП, мес.	20,6	14,7	0,01
Случаи смерти за 23 мес. наблюдения	81	90	

дни в виде 28-дневных циклов [11]. По условиям протокола включались пациенты с 1–3-й линиями предшествующего лечения (медиана 1-й линии), которые в ряде случаев ранее получали бортезомиб (69%) и леналидомид (12%), но не были к ним рефрактерными. Первичной целью исследования была оценка ВБП.

Основные результаты исследования TOURMALINE-MM1 представлены в таблице 2. Общая частота ответов составила 78,3% в группе IRd и 71,5% в группе плацебо-Rd ($P = 0,04$). Полной ремиссии (ПР) достигли 12 и 7% пациентов соответственно. Медиана ВБП составила 20,6 против 14,7 мес. (HR 0,74; $P = 0,01$) при медиане времени наблюдения 14,8 и 14,6 мес. соответственно. Преимущество по ВБП получено во всех группах пациентов, включая высокий цитогенетический риск, низкий клиренс креатинина, стадию III по ISS и возраст > 75 лет. Позитивное значение схемы IRd было особенно глубо-

ким у пациентов с двумя или тремя линиями предшествующей терапии (HR 0,88). Преимущество в ВБП в группе иксазомиба наблюдалось в группе как наивных к бортезомибу пациентов, так и получавших его и точно так же у наивных и получавших леналидомид. Медиана ОВ не была достигнута, и при текущем периоде наблюдения 23 мес. по группам было зарегистрировано 81 и 90 смертельных исходов. В отношении безопасности пациенты в группах IRd и плацебо-Rd имели сходную частоту серьезных нежелательных явлений (47 и 49%) и отмены терапии вследствие токсичности (17 и 14% случаев).

ПАЦИЕНТЫ ГРУППЫ ВЫСОКОГО ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

В исследовании TOURMALINE-MM1 признаки высокого цитогенетического риска del(17p), t(4; 14) и t(14;16) были обнаружены у 137 (25%) из 522 оцененных с помощью FISH пациентов и были хорошо сбалансированными между группами [21]. Среди пациентов высокого цитогенетического риска общего ответа в группе IRd достигли 79 и 60% в группе плацебо-Rd (\geq ЧР); 45 и 21% (\geq ОХЧР) и 12 и 2% (\geq ПР) соответственно. Улучшение частоты и глубины ответа в случае применения иксазомиба также четко прослеживается отдельно для del(17p) – 39 и 15% и для t(4; 14) – 53 и 28% (\geq ОХЧР).

Высокая частота ответов транслировалась в лучшие показатели ВБП (рис. 3). Медиана ВБП по группе пациентов высокого цитогенетического риска была выше в группе IRd по сравнению с плацебо-Rd (21,4 против 9,7 мес.; $P = 0,02$). Фактически медиана ВБП (21,4 мес.) была сходной с 20,6 мес. в группе стандартного цитогенетического риска. Таким образом, добавление иксазомиба к Rd преодолевает значимость неблагоприятной цитогенетики у пациентов с рецидивирующей ММ. Терапия по программе IRd приблизительно на 1 год пролонгирует медиану ВБП пациентам как с t(4;14), так и del(17p). Эти результаты продемонстрировали несомненное преимущество тройной комбинации IRd у пациентов высокого цитогенетического риска.

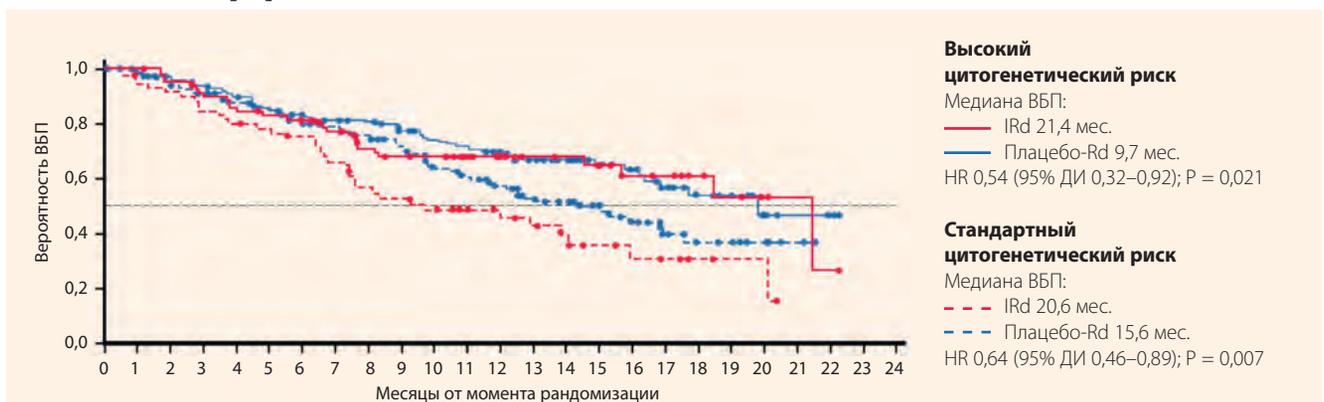
Рисунок 3. Вероятность ВБП в зависимости от терапии и цитогенетического статуса. Данные исследования TOURMALINE-MM1 [22]

Таблица 3. Наиболее частые нежелательные явления по данным исследования TOURMALINE-MM1, представляющие клиническую значимость

Нежелательные явления, %	IRd (n = 360)		Плацебо-Rd (n = 362)	
	Все степени	3–4 ст.	Все степени	3–4 ст.
Нейтропения	33	23	31	24
Тромбоцитопения	31	19	16	9
Анемия	29	9	27	13
Диарея	45	6	39	3
Кожная сыпь	36	5	23	2
Запоры	35	<1	26	<1
Утомляемость	29	4	28	3
Тошнота	29	2	22	0
Периферические отеки	28	2	20	1
Периферическая нейропатия	27	2	22	2
Рвота	23	1	12	<1

В другом исследовании III фазы ASPIRE в группе высокого цитогенетического риска медиана ВБП на терапии KRd (карфилзомиб, леналидомид, дексаметазон) оказалась на 9 мес. лучше в сравнении с Rd (HR 0,70; P = 0,08), однако выживаемость все равно была хуже, чем в группе стандартного риска, т.е. не смогла полностью нивелировать значимость неблагоприятной цитогенетики [22].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, АССОЦИИРУЕМЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИКСАЗОМИБА

Схема IRd является первой полностью оральной тройной комбинацией, включающей ингибитор протеасомы и иммуномодулятор. Схема обладает благоприятным профилем токсичности, позволяющим проводить длительную терапию пациентов с рецидивирующей MM. В исследовании TOURMALINE MM1 клинически значимой токсичностью, которая наблюдалась чаще в группе иксазомиба, были гастроинтестинальные жалобы (тошнота, рвота, диарея и запоры), кожная сыпь и тромбоцитопения (табл. 3). За исключением тромбоцитопении, токсичность в основном была в пределах 1–2-й степени. Кардиологические осложнения были не характерными [11].

Гастроинтестинальная токсичность

Монотерапия иксазомибом сопровождается гастроинтестинальными жалобами (тошнота, диарея) почти у 60% пациентов (все степени) [17, 18]. Частота тошноты (29% против 23%) и рвоты (22% против 12%) была выше в группе IRd, чем плацебо-Rd. Случаев диареи и запоров

также было немного больше на руке IRd. Гастроинтестинальные симптомы в целом были умеренными (1–2-я степень) и не приводили к прекращению терапии [11].

Кожная сыпь

Появление кожной сыпи является характерным нежелательным явлением, связанным с применением как иксазомиба, так и леналидомида. В исследованиях I–II фазы возникновение кожной сыпи на монотерапии иксазомибом регистрировалось приблизительно в 15% случаев [17, 18]. В исследовании TOURMALINE MM1 частота кожной сыпи составила 36% на терапии IRd и 23% в контрольной группе Rd [11]. В большей части случаев сыпь была представлена в виде ограниченного эритематоза, макуло- и/или папулезных высыпаний, в основном на туловище и конечностях в пределах 1–2-й степени. Лечебная тактика при возникновении кожной сыпи на терапии IRd не отличается от таковой у пациентов, получающих Rd или только леналидомид. При умеренной сыпи симптомы обычно купировались на антигистаминных препаратах и/или местных глюкокортикостероидах. При средней тяжести поражения кожи противоопухолевую терапию временно останавливают и назначают короткие курсы оральных глюкокортикостероидов. Возобновление терапии после разрешения симптомов в уменьшенных дозировках в части случаев не приводит к рецидивам кожной сыпи и позволяет продолжить лечение. При тяжелом поражении кожи назначают парентеральные глюкокортикостероиды, а лечение препаратом, вызвавшим поражение кожи, не возобновляют.

В исследовании TOURMALINE MM1 клинически значимой токсичностью, которая наблюдалась чаще в группе иксазомиба, были гастроинтестинальные жалобы (тошнота, рвота, диарея и запоры), кожная сыпь и тромбоцитопения

Тромбоцитопения

Монотерапия иксазомибом в исследованиях I–II фазы сопровождалась развитием тромбоцитопении 3–4-й степени приблизительно в половине случаев [17, 18, 20]. На терапии IRd частота трансфузий тромбоконцентрата, геморрагических событий и прекращения терапии была сходной с таковой в контрольной группе Rd, хотя частота тромбоцитопении 3–4-й степени была выше в группе иксазомиба (19% против 9%) [23]. На протяжении терапии IRd уровень тромбоцитов циклически снижался после каждой дозы иксазомиба. Надир наблюдался на 3-й неделе и возвращался к исходному уровню к началу следующего цикла.

Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия – основная клинически значимая токсичность, которая наблюдается у пациентов, получающих бортезомиб, и которая требует

снижения дозировок или прекращения лечения. В исследовании TOURMALINE-MM1 общая частота периферической нейропатии была 27% в группе IRd и 22% в плацебо-Rd. Симптомы в основном были 1–2-й степени, и лишь по 2% пациентов в каждой группе развили нейропатию 3-й степени [11]. Следует учитывать, что 26% пациентов перед включением в исследование уже имели периферическую нейропатию, и главное, что не происходило увеличение тяжести этого осложнения. В целом частота периферической нейропатии на терапии иксазомибом существенно ниже, чем на бортезомибе, и не является ограничением для проведения длительной терапии.

НОВЫЕ ДАННЫЕ И ПРОДОЛЖАЮЩИЕСЯ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИКСАЗОМИБА

Особого внимания заслуживают данные, касающиеся применения иксазомиба у пациентов с впервые диагностированной ММ. В одном из исследований (I/II фаза) больные получали стандартную 28-дневную схему IRd (иксазомиб в дни 1, 8 и 15, леналидомид 25 мг/день в дни 1–21 и дексаметазон 40 мг еженедельно) [24]. В две фазы этого исследования было включено 15 и 65 пациентов соответственно. По данным I фазы для дальнейшей оценки была предложена разовая доза иксазомиба $2,23 \text{ мг/м}^2$, согласно данным фармакокинетики соответствующая фиксированной дозе 4 мг. Самыми частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени были кожные и подкожные поражения (17%), нейтропения (12%) и слабость (9%). В соответствии с индивидуальным подходом каждого центра пациенты могли получать ауто-ТГСК после 6 циклов IRd. За исключением этих пациентов, общая частота ответов на терапии IRd составила 88%, включая 24% полных ремиссий. Эти обнадеживающие результаты сопоставимы с другими схемами первой линии, например, программы VRD (бортезомиб, леналидомид и дексаметазон). Основываясь на этих данных, в настоящее время иксазомиб активно изучается у пациентов с впервые диагностированной ММ.

Иксазомиб – это первый оральный ИП, предложенный для лечения ММ. Препарат одобрен в Российской Федерации для применения в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (схема IRd) для лечения пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии

В дополнение к исследованию TOURMALINE-MM1 проводятся еще три других исследования III фазы. В исследовании TOURMALINE-MM2 (NCT01850524) сравнивается схема IRd против плацебо-Rd у пациентов с впервые диагностированной ММ, не рассматриваемых в качестве кандидатов для ауто-ТГСК. Подобно протоколу TOURMALINE-MM1, в этом исследовании также тестирует-

ся идея длительной непрерывной терапии вплоть до прогрессии или появления неприемлемой токсичности. После первых 18 циклов инициальной терапии дексаметазон отменяется, а иксазомиб и леналидомид пациенты продолжают принимать в сниженных дозировках максимально долго вплоть до прогрессии [25].

В исследовании III фазы TOURMALINE MM1 схема IRd показала значительное преимущество по ВБП по сравнению с комбинацией Rd во всех клинических ситуациях, включая пациентов высокого цитогенетического риска, получавших ранее ингибиторы протеасомы и/или иммуномодуляторы

Исследования TOURMALINE-MM3 (NCT02181413) и TOURMALINE-MM4 (NCT02312258) призваны оценить эффективность поддерживающей терапии иксазомибом в сравнении с плацебо. Ответившие на индукционную терапию пациенты с впервые диагностированной ММ после выполнения ауто-ТГСК могут участвовать в протоколе TOURMALINE-MM3, а неответившие и не получившие ауто-ТГСК будут участвовать в проекте TOURMALINE-MM4. В обоих исследованиях пациенты получают фиксированную дозу иксазомиба 3 мг на протяжении первых 4 циклов, а затем при хорошей переносимости доза может быть повышена до 4 мг [25].

Для пациентов с рецидивирующей ММ проводятся исследования комбинации Id с циклофосфамидом (NCT02461888), помалидомидом (NCT02119468) и панобиностатом (NCT02057640). На сегодняшний день нет клинических данных, что иксазомиб может преодолеть резистентность к другим ингибиторам протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб). Недавно Berenson и колл. показали предварительные результаты исследования I фазы, оценивающие эффективность иксазомиба у пациентов с ММ, которые были рефрактерны к бортезомиб- или карфилзомиб-содержащим схемам. В этом исследовании ни один пациент (n = 40) не достиг даже частичного ответа, хотя выборка, конечно, мала [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иксазомиб – это первый оральный ИП, предложенный для лечения ММ. Препарат одобрен в Российской Федерации для применения в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (схема IRd) для лечения пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии. В исследовании III фазы TOURMALINE MM1 схема IRd показала значительное преимущество по ВБП по сравнению с комбинацией Rd во всех клинических ситуациях, включая пациентов высокого цитогенетического риска, получавших ранее ингибиторы протеасомы и/или иммуномодуляторы. С формальных позиций регистрационное показание для этой схемы включает пациентов, которые ранее могли получать как ингибиторы протеасомы, так и

иммуномодуляторы. Однако отсутствуют доказательства для того, чтобы рекомендовать комбинацию IRd пациентам с рефрактерностью к леналидомиду или ингибиторам протеасомы, поскольку такие пациенты исключались из исследования.

В ближайшем будущем ожидаются результаты клинических исследований иксазомиба у пациентов с впервые диагностированной ММ в качестве режима индукционной и поддерживающей терапии у пациентов, пригодных и непригодных для ауто-ТГСК. В случае рецидивирующей

ММ в текущих клинических исследованиях оцениваются возможности комбинации схемы Id (иксазомиб, дексаметазон) с другими препаратами (циклофосфамид, помалидомид, панобиносат). Таким образом, в ближайшем будущем ожидается существенное расширение показаний для применения иксазомиба на разных этапах лечения ММ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В., Поздеев Н.М., Парамонов И.В. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология*, 2017, 12(2): 43-49. /Luchinin AS, Semochkin SV, Minaeva NV, Pozdeev NM, Paramonov IV. Epidemiology of multiple myeloma according to the analysis of the population register of the Kirov region. *Onkogematologiya*, 2017, 12 (2): 43-49.
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Руководство для врачей. Под ред. С.С. Бессмельцева, К.М. Абдулкадырова. М.: Специальное издательство медицинских книг МК, 2016. 504 с. / Bessmeltsev SS, Abdulkadyrov KM. Multiple myeloma. A guide for practitioners. Edited by Bessmeltseva SS, Abdulkadyrov KM. M.: MK Special medical book publisher, 2016. 504 p.
3. Offidani M, Corvatta L, Gentili S. Triplet vs. doublet drug regimens for managing multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(2): 137-149.
4. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*, 2017, 35(29): 3279-3289.
5. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*, 2016, 127(24): 2955-2962.
6. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*, 2018, 131(3): 301-310.
7. Baz R, Lin HM, Hui AM, Harvey RD, Colson K, Gallop K, et al. Development of a conceptual model to illustrate the impact of multiple myeloma and its treatment on health-related quality of life. *Support Care Cancer*, 2015, 23(9): 2789-2797.
8. Goldschmidt H, Moreau P, Ludwig H, Niesvizky R, Chng WJ, Joshua D, et al. Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(6): 1364-1374.
9. Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger W, Mateos MV, et al. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 49.
10. Chauhan D, Tian Z, Zhou B, Kuhn D, Orlowski R, Raju N, et al. In vitro and in vivo selective antitumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(16): 5311-5321.
11. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016, 374(17): 1621-1634.
12. Gupta N, Diderichsen PM, Hanley MJ, Berg D, van de Velde H, Harvey RD, Venkatakrishnan K. Population Pharmacokinetic Analysis of Ixazomib, an Oral Proteasome Inhibitor, Including Data from the Phase III TOURMALINE-MM1 Study to Inform Labelling. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(11): 1355-1368.
13. Gupta N, Hanley MJ, Harvey RD, Badros A, Lipe B, Kukreti V, et al. A pharmacokinetics and safety phase 1/1b study of oral ixazomib in patients with multiple myeloma and severe renal impairment or end-stage renal disease requiring haemodialysis. *Br J Haematol*, 2016, 174(5): 748-759.
14. Gupta N, Hanley MJ, Venkatakrishnan K, Bessudo A, Rasco DW, Sharma S, et al. Effects of Strong CYP3A Inhibition and Induction on the Pharmacokinetics of Ixazomib, an Oral Proteasome Inhibitor: Results of Drug-Drug Interaction Studies in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma and a Physiologically Based Pharmacokinetic Analysis. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(2): 180-192.
15. Garcia-Gomez A, Quwaider D, Canavese M, Ocio EM, Tian Z, Blanco JF, et al. Preclinical activity of the oral proteasome inhibitor MLN9708 in Myeloma bone disease. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(6): 1542-1554.
16. Arastu-Kapur S, Anderl JL, Kraus M, Parlati F, Shenk KD, Lee SJ, et al. Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(9): 2734-2743.
17. Richardson PG, Baz R, Wang M, Jakubowiak AJ, Laubach JP, Harvey RD, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood*, 2014, 124(7): 1038-1046.
18. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, Reeder CB, Berenson JR, Berg D, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*, 2014, 124(7): 1047-1055.
19. Семочкин С.В. Дексаметазон в терапии множественной миеломы. Эффективная фармако-терапия. *Онкология, гематология и радиология*, 2015, 52(4): 8-14. / Semochkin SV. Dexamethasone therapy for multiple myeloma. Effective pharmacotherapy. *Onkologiya, Gematologiya i Radiologiya*, 2015, 52 (4): 8-14.
20. Kumar SK, LaPlant BR, Reeder CB, Roy V, Halvorson AE, Buadi F, et al. Randomized phase 2 trial of ixazomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood*, 2016, 128(20): 2415-2422.
21. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, Masszi T, Viterbo L, Pour L, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood*, 2017, 130(24): 2610-2618.
22. Avet-Loiseau H, Fonseca R, Siegel D, Dimopoulos MA, Špička I, Masszi T, et al. Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. *Blood*, 2016, 128(9): 1174-1180.
23. Kumar S, Moreau P, Hari P, Mateos MV, Ludwig H, Shustik C, et al. Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2017, 178(4): 571-582.
24. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol*, 2014, 15(13): 1503-1512.
25. Richardson PG, Kumar S, Laubach JP, Paba-Prada C, Gupta N, Berg D, et al. New developments in the management of relapsed/refractory multiple myeloma – the role of ixazomib. *J Blood Med*, 2017, 8: 107-121.
26. Berenson JR, Cohen A, Spektor TM, Bitran JD, Chen GQ, Moezi MM, et al. Replacement of ixazomib for relapsed/refractory multiple myeloma patients refractory to a bortezomib or carfilzomib-containing combination therapy. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 8013-8013.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВА ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА, ОТЯГОЩЕННОГО АУТОИММУННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

ДАнные ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Приведено описание клинического наблюдения успешной терапии ибрутинибом рецидива хронического лимфолейкоза, отягощенного аутоиммунными осложнениями. Обсуждаются причины возникновения аутоиммунных осложнений ХЛЛ, их влияние на прогноз заболевания, а также тактика ведения подобных пациентов.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), аутоиммунные осложнения ХЛЛ, аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), иммунная тромбоцитопения (ИТП), иммунные цитопении, ибрутиниб.

S.R. GORYACHEVA, T.V. SOROKINA, L.S. AL-RADI, A.A. SHERSTNEV, T.N. MOISEEVA

National medical research center of Hematology, Ministry of health of Russia, Moscow

POSSIBILITIES OF THERAPY RECURRENT B-CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE COMPLICATIONS: DATA FROM LITERATURE AND PERSONAL OBSERVATION.

The description of the clinical observation of the successful therapy with ibrutinib recurrent B-cell chronic lymphocytic leukemia associated with autoimmune complications is given. The reasons for occurrence the autoimmune complications of CLL, their effect on the disease prognosis as well as the tactics of conducting similar patients have been considered.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia (CLL), the autoimmune complications of CLL, autoimmune hemolytic anemia (AIHA), immune thrombocytopenia (ITP), autoimmune cytopenias (AIC), ibrutinib.

ВВЕДЕНИЕ

В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – опухолевое заболевание, возникающее вследствие мутаций в геноме В-лимфоцитов. В основе патогенеза болезни лежит дефект апоптоза в циркулирующих клетках ХЛЛ, находящихся в фазах G_0/G_1 , и активная пролиферация клеток ХЛЛ, происходящая в специализированных нишах микроокружения, так называемых центрах пролиферации [1, 2].

Как известно, основная функция В-лимфоцитов – обеспечение гуморального иммунитета, а конечная стадия развития В-лимфоцита – иммуноглобулин-секретирующая плазматическая клетка. Особенностью лимфоцитов при ХЛЛ является их функциональная неполноценность в связи с тем, что лейкозные клетки вследствие изменений в клеточном геноме не развиваются до плазматических клеток, что, в свою очередь, способствует резкому снижению выработки иммуноглобулинов в организме больного. Таким образом, сниженное количество иммуноглобулинов является отражением неспособности лейкозных В-лимфоцитов к нормальному антителообразованию и обычно коррелирует с частотой бактериальных инфекций и аутоиммунных осложнений [3, 4].

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) – наиболее часто встречающаяся форма иммунных цитопений при

ХЛЛ. По данным литературы, она развивается у 10–25% больных хроническим лимфолейкозом [5]. АИГА обусловлена аутоантителами, которые, специфически взаимодействуя с эритроцитами, индуцируют их лизис через активацию системы комплемента либо, выступая в качестве опсопинов, стимулируют фагоцитоз эритроцитов клетками РЭС (ретикуло-эндотелиальной системы) [6]. Диагноз АИГА устанавливается на основании признаков гемолиза и выявления в периферической крови антиэритроцитарных аутоантител с помощью прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса). По данным литературы, у подавляющего числа пациентов с АИГА на эритроцитах обнаруживаются антитела класса IgG и лишь у 10–15% – класса IgM. При обнаружении IgG прогноз значительно лучше [7].

Иммунная тромбоцитопения встречается реже, чем АИГА, всего в 2–3% случаев, но является более опасным осложнением вследствие потенциального развития массивных кровотечений и кровоизлияний в головной мозг. При хроническом лимфолейкозе довольно часто иммунная тромбоцитопения может сочетаться с АИГА (синдром Фишера – Эванса) [8, 9].

Аутоиммунные осложнения при ХЛЛ могут развиваться в любом периоде заболевания. Имеются наблюдения ряда исследователей, в которых гемолиз был первым симптомом хронического лимфолейкоза. Однако так же,

как и инфекции, аутоиммунные процессы значительно чаще возникают у больных с развернутой клинико-гематологической картиной ХЛЛ. Так, T. Hamblin с соавт. обнаружили положительную пробу Кумбса у 2,9% больных в стадии А, у 10,5% – в стадии В и у 18,2% – в стадии С [10]. По данным F. Mauro и группы соавт., 90% пациентов с АИГА имели признаки прогрессирования (в исследование было включено 1203 больных ХЛЛ). При этом частота АИГА в их наблюдениях достоверно коррелировала с высотой лейкоцитоза [11].

Существуют значительные трудности лечения пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением ХЛЛ, особенно отягощенного аутоиммунными осложнениями. Резистентность к химиотерапии, ограниченность возможностей при данных обстоятельствах приводят, как правило, к неблагоприятному прогнозу.

Внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов, в частности ингибиторов тирозинкиназы, открывают новые возможности для пациентов с ХЛЛ из группы высокого риска. Ибрутиниб – первый из эффективных препаратов в классе таргетных ингибиторов тирозинкиназы Брутона, позволяющий преодолеть химиорезистентность и улучшить качество жизни больных ХЛЛ [12–17].

Данные о безопасности и эффективности ибрутиниба в качестве монотерапии или в сочетании с глюкокортикоидами у больных с ХЛЛ, отягощенным аутоиммунным гемолизом, продемонстрированы в ряде международных исследований [18–26].

В частности, опубликован доклад MDACC и National Institute Health (Bethesda) об успешном лечении 13 пациентов с ХЛЛ, отягощенным аутоиммунными осложнениями (из них 8 случаев с АИГА). Так, у 9 больных (69%) на фоне терапии ибрутинибом (из них 3 получали ибрутиниб в комбинации с ритуксимабом) в течение первых недель приема препарата наблюдалось развитие АИГА [27]. Гемолитический криз был успешно купирован назначением стероидов у всех пациентов группы, за исключением одного, прервавшего прием ибрутиниба, т. е. у всех 8 пациентов с ХЛЛ, продолживших терапию ибрутинибом, гемолитический криз был успешно купирован.

Роджерс с соавт. [28] изучали частоту развития АИГА в период терапии ибрутинибом у 301 пациента с рецидивирующим/рефрактерным течением В-ХЛЛ/В-клеточной лимфомы из малых лимфоцитов (State University Comprehensive Cancer Center, Ohio). До назначения ибрутиниба 78 пациентов (26%) этой группы имели в анамнезе эпизоды аутоиммунной цитопении (44 больных – АИГА, 25 – ИТП, 8 – АИГА+ИТП и 1 больной – ПККА). И только у 6 больных в дальнейшем на фоне терапии ибрутинибом отмечены аутоиммунные осложнения (из них 3 новых и 3 повторных); 5 из них получали ибрутиниб в качестве монотерапии, а 1 – в сочетании с офатумумабом [29]. Относительно небольшая частота развития гемолитического криза на фоне ибрутиниб-содержащего курса была отмечена и в другом международном исследовании [30]. В нем авторы проводили сравнение эффективности ибрутиниба и хлорамбуцила у пожилых пациен-

тов с ХЛЛ, ранее не получавших специфического лечения. В этом исследовании не было выявлено ни одного случая возникновения АИГА у больных, рандомизированных в группу ибрутиниба, в то время как у 2% больных из группы хлорамбуцила отмечено развитие АИГА.

Суммируя полученные результаты указанных выше исследований, мы видим, что ибрутиниб может успешно применяться для лечения пациентов с ХЛЛ, отягощенным аутоиммунными осложнениями.

К сожалению, механизмы воздействия ибрутиниба на иммунодефицит, сопровождающий ХЛЛ, до сих пор не изучены. Доклинические данные, опубликованные Honigberg с соавт. в 2010 г., продемонстрировали эффективность препарата на животных моделях с аутоиммунными заболеваниями [31]. Предполагается, что ибрутиниб может быть использован более широко в качестве иммуномодулятора.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

История пациента Ш., 1968 г.р., приводится нами в качестве примера успешного лечения рецидива хронического лимфолейкоза, отягощенного аутоиммунными осложнениями.

Впервые изменения в анализах крови были выявлены у больного в августе 2013 г. При дообследовании установлен диагноз: В-ХЛЛ, В стадия по Binet. При осмотре отмечалась генерализованная лимфаденопатия (увеличены все группы периферических лимфатических узлов, максимальные размеры до 3–4 см). В анализе периферической крови: лейкоциты $17 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 149 г/л, эритроциты $4,78 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $220 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 80%. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, множественные увеличенные лимфоузлы средостения с максимальными размерами до 2 см; в брюшной полости – селезенка нормальных размеров, измененные лимфатические узлы. При гистологическом исследовании биопсированного шейного лимфоузла: опухолевый субстрат представлен мелкими лимфоидными клетками с округлыми ядрами и слегка неправильной формы ядрами, комковатым хроматином, примесью крупных клеток с морфологией параиммунобластов. Иммунофенотип клеток периферической крови: CD19+CD5+CD23+CD38-.

В качестве терапии 1-й линии была выбрана стандартная схема RFC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфан). С 17.12.13 по 20.12.13 и с 23.12.13 по 27.01.14 проведено 2 курса иммунохимиотерапии. Учитывая кратковременный эффект (уменьшение размеров лимфоузлов при сохраняющемся лимфоцитозе), проводились другие ритуксимаб-содержащие курсы: 4 цикла R-COP (ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, преднизолон) – без существенной динамики; 6 курсов R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон). Констатирована резистентность к лечению: уменьшение размеров периферических лимфоузлов до 20–25 мм (около 5%), увеличение размеров селезенки до 140 × 67 мм по сравнению с исходными 102 × 53 мм, в клиническом анализе крови – лейкоциты $16 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 77%,

тромбоциты $167 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 139 г/л. Пациенту был начат следующий этап лечения по программе RB (ритуксимаб, бендамустин), который пришлось прервать в мае 2015 г. после 3-го курса в связи с развитием АИГА: гемоглобин 55 г/л; положительная прямая проба Кумбса. После купирования гемолитического криза (преднизолон 1 мг/кг) возобновлена ХТ по программе RB (всего 5 курсов), закончена 09.10.2015 г.

В связи с непрерывно-рецидивирующим течением заболевания, недостаточным эффектом, развитием резистентности к химиотерапии пациент был направлен на консультацию в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России 27.10.15 г.

При дообследовании: состояние средней тяжести, обусловленное опухолевой интоксикацией. Субфебрилитет. Генерализованная лимфаденопатия (подчелюстные, шейные, околоключичные, паховые до 2 см; подмышечные – до 3 см). Печень – по краю реберной дуги. Селезенка +2 см из-под реберной дуги. В анализе крови: гемоглобин 125 г/л, эритроциты $4,1 \times 10^9/\text{л}$, ретикулоциты 1,5%, тромбоциты $172 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $7,8 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 50%. Биохимический анализ крови: общий белок 67,6 г/л, глобулины 23,8 г/л, общий билирубин 15,5 мкмоль/л, ЛДГ 822 Е/л, креатинин 113 мкмоль. По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости: селезенка 158×62 мм; измененные лимфоузлы: в области ворот печени до 51×29 мм, в проекции малого сальника до 40×20 мм, мезентериальные до 30×15 мм, забрюшинные до 25×14 мм, подвздошные справа до 30×24 мм, подвздошные слева до 31×21 мм, в воротах селезенки до 13×10 мм. При компьютерной томографии органов грудной клетки – увеличение внутригрудных лимфоузлов, макс до 30,5 мм (бифуркационные). ПЦР: вариант без мутаций генов IgG VH. FISH-исследование с ДНК зондами: делеции 17p13 (TP53), 11q22 (ATM), 13q14, трисомия 12 хромосомы выявлены не были. Прямая проба Кумбса положительная; титр 1:2.

Таким образом, подтвержден диагноз: В-клеточный хронический лимфолейкоз, В стадия. Высокий риск. Состояние после множественных курсов ПХТ. Непрерывно рецидивирующее течение.

Учитывая неблагоприятный прогноз, формирование химиорезистентности опухоли, исчерпанность возможностей стандартных режимов химиотерапии, с 20.11.15 г. начата терапия ибрутинибом в редуцированной (280 мг/сут) дозе в связи с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации до 66 мл/мин и эпизодом АИГА в анамнезе.

При контроле через 2 недели после начала терапии: состояние пациента удовлетворительное, стабильное. Переносимость лечения хорошая. Температура нормальная. Видимых очагов инфекции и нежелательных явлений нет. Отмечена полная регрессия периферических лимфоузлов, нормальные размеры печени и селезенки. В ОАК: гемоглобин: 129 г/л; эритроциты: $4,20 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты: $182,00 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты: $30,00 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови – нормализация уровня креатинина (84 мкмоль/л), снижение ЛДГ до 475 Е/л.

На 25-й день терапии (14.12.2015г) пациент обратился с жалобами на субфебрилитет, насморк, сухой кашель. При осмотре – кожный геморрагический синдром в виде петехиальных высыпаний в области нижних конечностей. Периферические лимфоузлы, печень и селезенка – нормальных размеров. ОАК: гемоглобин: 111 г/л; тромбоциты: $7,00 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты: $41,80 \times 10^9/\text{л}$.

С учетом развития острой респираторной вирусной инфекции с 14.12.15 г. ибрутиниб был временно отменен, проводилась симптоматическая терапия (дицинон, иммуноглобулин для внутривенного введения, антибактериальная терапия – моксифлоксацин).

При контроле через 1 неделю (22.12.16): ОАК: гемоглобин 86 г/л; эритроциты $2,58 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты: 0; лейкоциты $7,00 \times 10^9/\text{л}$. Выраженный кожный геморрагический синдром.

Таким образом, при оценке эффективности через 25 дней терапии ибрутинибом мы отмечали хороший противоопухолевый эффект в виде улучшения самочувствия пациента, полной регрессии периферических лимфоузлов, сокращения размеров селезенки, но в то же время – нежелательные явления: ОРВИ, гематологическую токсичность (тромбоцитопению 4 ст. с кожным геморрагическим синдромом в виде петехиальной сыпи преимущественно в области нижних конечностей и анемию 2 ст.). При дополнительном обследовании выявлены антитромбоцитарные антитела – 690% (норма до 200%) и положительная прямая проба Кумбса, титр 1:4 – 1:8, т. е. диагностирован синдром Фишера – Эванса (аутоиммунная гемолитическая анемия в сочетании с иммунной тромбоцитопенией). Начата глюкокортикостероидная терапия (преднизолон из расчета 1 мг/кг) с 22.12.2015 г. на фоне сопроводительной терапии.

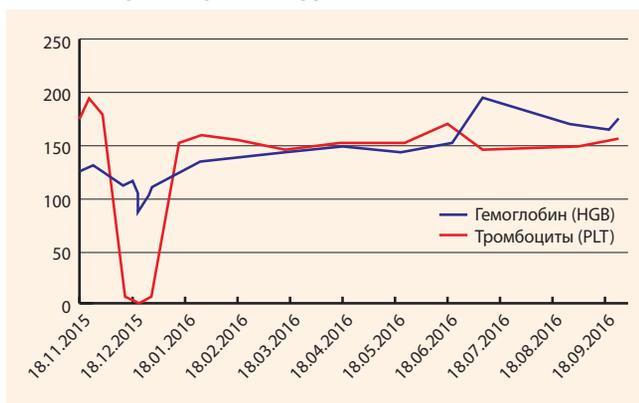
28.12.15 (7-й день терапии преднизолоном): состояние удовлетворительное. Видимых очагов инфекции нет. Т-норма. Пальпируется увеличенный шейный лимфоузел слева до 2 см. Единичные петехии в области нижних конечностей. Печень и селезенка нормальных размеров. ОАК: гемоглобин: 100 г/л; эритроциты: $2,95 \times 10^{12}/\text{л}$; лейкоциты: $21,00 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты: $147,00 \times 10^9/\text{л}$. Прямая проба Кумбса положительная; титр 1:2.

В связи с прогрессией ХЛЛ (увеличение шейного л/у слева до 2 см) с 30.12.2015 г. был возобновлен прием ибрутиниба в терапевтической дозе 420 мг/сут (3 капсулы 120 мг/сут) на фоне преднизолона и сопроводительной терапии под контролем анализов крови.

15.01.2016 (25-й день терапии преднизолоном) в анализах крови: гемоглобин 126 г/л; эритроциты $3,90 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты $153,00 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты $37,30 \times 10^9/\text{л}$; прямая проба Кумбса положительная, титр 1:2. Анемический синдром купирован. Начато постепенное снижение преднизолона вплоть до полной отмены. Суточная доза ибрутиниба 420 мг/сут ежедневно.

При рестадировании через 6 мес. терапии ибрутинибом – переносимость лечения удовлетворительная, перерывов в лечении, за исключением указанных выше, не было, полностью купированы аутоиммунные осложнения, т. е. достигнута частичная ремиссия заболевания (гемоглобин 153 г/л; эритроциты $5,0 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты

Рисунок. Динамика показателей гемоглобина и тромбоцитов на фоне терапии ибрутинибом



172,00 × 10⁹/л; лейкоциты 17,00 × 10⁹/л лф 52%; отрицательная прямая проба Кумбса). При УЗИ органов брюшной полости: селезенка 123 × 49 мм; измененные лимфоузлы в проекции малого сальника до 21 × 12 мм, единичные; все периферические лимфоузлы (шейные, надключичные, подмышечные, паховые) макс. до 1,5–2 см, без усиления кровотока. Коагулограмма: нормокоагуляция. Агрегация тромбоцитов с АДФ – 78%, с коллагеном – 67%.

Через 12 мес. терапии ибрутинибом достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия (без оценки МОБ): по

данным УЗИ ОБП и периферических лимфоузлов селезенка 126 × 72 мм, измененные лимфоузлы не визуализируются. В ОАК: гемоглобин 166 г/л; эритроциты 5,1 × 10¹²/л; тромбоциты 153,00 × 10⁹/л; лейкоциты 7,0 × 10⁹/л; лф 35%. Б/х: ЛДГ 219. Отмечалось отсутствие аутоиммунных осложнений (прямая проба Кумбса отрицательная).

На рисунке изображены колебания уровней гемоглобина и тромбоцитов на фоне лечения ибрутинибом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХЛЛ – наиболее распространенный вид лейкоза взрослых. Существуют значительные трудности лечения пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением ХЛЛ. Резистентность к химиотерапии, ограниченность возможностей при данных обстоятельствах приводят, как правило, к неблагоприятному прогнозу. Однако достижения в области клинических исследований, и в частности появление ингибиторов тирозинкиназы Брутона, предоставляют новые возможности для пациентов из группы высокого риска.

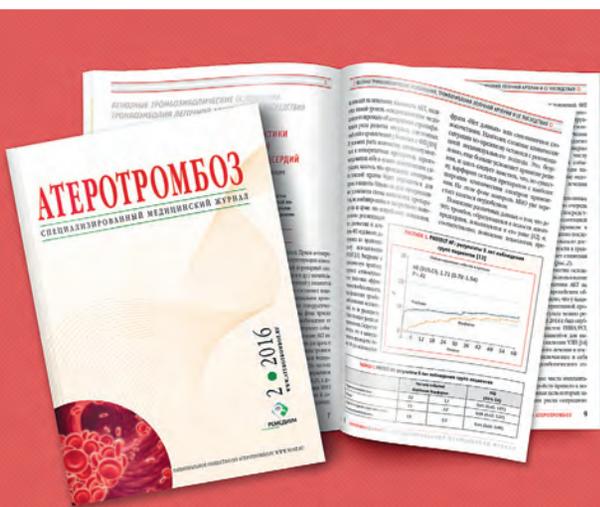
Внедрение ингибиторов В-клеточного рецептора в повседневную клиническую практику диктует острую необходимость в получении дополнительной информации о взаимосвязи между таргетной терапией и аутоиммунными осложнениями, ассоциированными с ХЛЛ, частота которых, по данным различных авторов, составляет около 25% случаев.

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.asurgery.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

Развитие гемолиза при ХЛЛ чаще всего не удается связать с какими-либо провоцирующими моментами, хотя у ряда больных эпизоды аутоиммунного гемолиза эритроцитов и/или тромбоцитов повторно возникают в период инфекционного заболевания.

Имеющийся на сегодняшний день наблюдения свидетельствуют о том, что развитие гемолиза на фоне лечения ибрутинибом является скорее выражением активности самого ХЛЛ, чем побочным действием препарата. Показано, что АИГА в анамнезе пациентов не является противопоказанием для назначения ингибиторов тирозинкиназы Брутона [32].

В настоящее время лозунг «не навреди» мы считаем по-прежнему актуальным при выборе программы терапии ХЛЛ. Желание получить более ранний эффект за счет увеличения дозы препаратов либо использования новых комбинаций лекарственных средств нередко таит риск развития серьезных осложнений, что при хроническом лимфолейкозе совершенно неоправданно,

поскольку основная цель терапии пациентов с ХЛЛ – социальная компенсация больных с сохранением ими привычного образа жизни и по возможности трудоспособности.

Необходимо обращать внимание на нежелательные явления и учиться работать с ними, сопоставляя эффективность лекарственных препаратов с профилем их безопасности.

Наш опыт применения ибрутиниба показал высокую эффективность при лечении рефрактерного ХЛЛ, отягощенного аутоиммунными осложнениями, достижение быстрого ответа, хорошую переносимость и низкую степень токсичности. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи опухолевого и иммунного компонентов ХЛЛ с целью улучшения нашего понимания данной проблемы и успешного ее решения.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia – Then and now. *Am J Hematol*, 2016; 91(3): 330-40. doi: 10.1002/ajh.24282.
- Nicholas NS, Apollonio B, Ramsay AG. Tumor microenvironment – driven immune suppression in B-cell malignancy. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(3): 471-82. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.11.003.
- Best OG, Crassini K, Freeman JA, Mulligan S. CLL Australian Research Consortium. The clinical significance of hypogammaglobulinemia and serum immunoglobulin G subclass deficiency in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Scand J Infect Dis*, 2013, 45(9): 729. doi: 10.1099/00365548.2013.809477.
- Riches JC, Gribben JG. Understanding the immunodeficiency in chronic lymphocytic leukemia: potential clinical implications. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013, 27(2): 207-35. doi: 10.1016/j.hoc.2013.01.003.
- Dearden C. Disease – specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2008: 5-406.
- Feng M, Chen JY, Weissman-Tsukamoto R, Volkmer JP, Ho PY, Mc Kenna KM, et al. Macrophages eat cancer cells using their own calreticulin as a guide, Roles of TLR and Btk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015 Feb 17, 112(7): 2145-2150.
- Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, and Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica*, 2011, 96(5): 752-761. doi: 10.3324/haematol.2010.036152.
- Visco C, Ruggeri M, Giaretta I, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2008, 111(3): 1110-6.
- Dührsen V, Augener W, Zwinger T, Brittinger G. Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 caseand comparison with myeloproliferative diseases. *Br J Haematol*, 1987, 67(2): 235-9.
- Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*, 2006, Apr, 33(2): 230-239.
- Mauro FR, Foa R, Cerretti R, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*, 2000 May 1, 95(9): 2786-2792.
- Byrd J, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2013, 369(1): 32-42. doi: 10.1056/NEJMoal215637.
- Kil LP, de Bruijn MJ, van Hulst JA, Langerak AW, Yuvaraj S, Hendriks RW. Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic lymphocytic leukemia. *Am J Blood Res*, 2013, 3(1): 71-83.
- Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2012, 30(23): 2820-2. doi: 10.1200/JCO.2012.43.3748.
- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*, 2015, 125(16): 2497-506. doi: 10.1182/blood-2014-10-606038.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. RESONATE Investigators. Ibrutinib versus Ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1400376.
- Savchenko VG ed. Programs of treatment of disease of the blood system: the Collection of diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. Moscow: Practice, 2012.
- Emma D. Dreeks. Ibrutinib: a review in chronic lymphocytic leukemia. *Drugs*, 2017, 77: 225-236. doi: 10.1007/s40265-017-0695.
- Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Hillmen P, Dearden C, Gill D, et al. Autoimmune Hemolytic Anemia and Immune Mediated Thrombocytopenia in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Vs Ofatumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Including a Case Report. *Blood*, 2014 Dec 06, 124(21): 5654-5654.
- Maura F, Visco C, Falisi E, Reda G, Fabris S, Agnelli L, et al. B-cell receptor configuration and adverse cytogenetic are associated with autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia. *American journal of hematology*, 2013 Jan, 88(1): 32-36.
- Zent CS, Ding W, Reinalda MS, Schwager SM, Hoyer JD, Bowen DA, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis. *Leukemia & lymphoma*, 2009 Aug, 50(8): 1261-1268.
- Hall AM, Vickers MA, McLeod E, Barker RN. Rh autoantigen presentation to helper T cells in chronic lymphocytic leukemia by malignant B cells. *Blood*, 2005 Mar 1, 105(5): 2007-2015.
- Centola M, Lin K, Sutton C, Berenson JR, Kunkel LA, Rosen L, et al. Production of antierythrocyte antibodies by leukemic and nonleukemic B cells in chronic lymphocytic leukemia patients. *Leukemia & lymphoma*, 1996 Feb, 20(5-6): 465-469.
- Manda S, Dunbar N, Marx-Wood CR, Danilov AV. Ibrutinib is an effective treatment of autoimmune haemolytic anaemia in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 2015, 170: 734-736.
- Bernard RST, Hsia CC. Safe utilization of ibrutinib with or without steroids in chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol*, 2015, 94: 2077-2079.
- Molica S, Levato L, Mirabelli R. Chronic lymphocytic leukemia, autoimmune hemolytic anemia and ibrutinib: a case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57: 735-737.
- Cavazzini F, Lista E, Quaglia FM, et al. Response to ibrutinib of refractory life-threatening autoimmune hemolytic anemia occurring in a relapsed chronic lymphocytic leukemia patient with 17p deletion. *Leuk Lymphoma*, 2016 March, 21: 1-4.
- Vitale C, Ahn IE, Sivina M, Ferrajoli A, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica*, 2016 March, 24, pii: haematol.2015.138289.
- Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2016 February, 30: 346-350.
- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2015 December, 73: 2425-2437.
- Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Louny D, Chang B, Li S, Pan Z, Thamm DH, Miller RA, Buggy JJ. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in model of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 13075-13080.
- Molica S, Polliak A. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) associated with chronic lymphocytic leukemia in the current era of targeted therapy. *Leukemia Research*, 2016 November, 50: 31-36.

БОЛЬ В ОНКОЛОГИИ: ГРАНИ ПРОБЛЕМЫ

Борьба с болью – первоочередная и очень сложная задача при ведении паллиативного пациента. Как максимально облегчить страдания человека? Как добиться эффективного и безопасного обезболивания? Что нужно сделать для развития паллиативной помощи в нашей стране? Об этом – в интервью с руководителем Центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена МЗ РФ, доктором медицинских наук Гузель Рафаиловной Абузаровой.

CANCER PAIN: FACETS OF A PROBLEM

Fighting against pain is a primary and very difficult task in palliative care case management. What are the best ways we can reduce human suffering? How to achieve effective and safe anaesthesia? What needs to be done to develop a palliative care service in our country? Read up on this in an interview with the Head of the Oncology Palliative Care Center of the Herzen Moscow Oncology Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation, Guzel Rafailovna Abuzarova, MD.

– Гузель Рафаиловна, какова ситуация с заболеваемостью и смертностью от онкологических заболеваний в России и мире?

– Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из основных причин смертности от заболеваний в мире, они находятся на втором месте после болезней сердечно-сосудистой системы. Однако в скором времени, считают ученые, ЗНО займут лидирующие позиции в структуре смертности, опередив сердечно-сосудистую патологию.

По данным ВОЗ, в 2008 г. было зарегистрировано 25 млн с ЗНО, 12,7 млн новых случаев и 7,6 млн смертельных исходов¹. К 2020 г., по прогнозам экспертов, заболеваемость удвоится, а в 2030 г. в мире будет насчитываться уже 75 млн человек с ЗНО, число смертельных исходов достигнет 13–17 млн. Таким образом, показатель смертности увеличится вдвое за 20 лет.

В России в 2017 г. было выявлено 617 177 случаев злокачественных новообразований – это на 3% больше, чем в 2016 г.

Нужно сказать, что в последние годы в развитых странах отмечается снижение смертности и заболеваемости в трудоспособном возрасте благодаря улучшению мер профилактики, методов диагностики и повышению качества специализированной помощи. Растет число пациентов, прошедших противоопухолевую терапию (находящихся в ремиссии) и живущих 5 лет и более. Улучшение средних показателей выживаемости можно объяснить увеличением доли онкологических заболеваний, выявленных на ранних стадиях, и, конечно, совершенствованием методов диагностики и лечения. По прогнозам экспертов, к 2024 г. число таких больных увеличится на 30% в США и к 2030 г. на 60% в Великобритании. Тот же процесс наблюдается и у нас в России: около 2 млн пациентов живут с диагнозом «злокачественная опухоль» 5 лет и более. Среди них есть многие, кто испытывает хроническую боль, вызванную последствиями противоракового лечения.



Гузель Абузарова

– Всегда ли онкологическая патология сопровождается болью?

– В отличие от слабости, которая является обязательным симптомом генерализованного опухолевого процесса, боль у онкологических пациентов встречается не всегда. Иногда, крайне редко, мы наблюдаем безболевыми формы распространенных опухолевых процессов, но все же подавляющее большинство пациентов (от 70–90%) испытывают боль разной интенсивности – от слабой до нестерпимой.

– От чего это зависит?

– Это пока недостаточно исследованная тема. Возможно, существует генетическая предрасположенность, полиморфизм восприятия нейропатической боли – сейчас это активно изучается. Описано уже порядка 20 генов, ответственных за восприятие боли и реакцию на обезболивающие препараты, в т. ч. опиоиды.

– В чем особенности болевого синдрома при онкологическом заболевании?

– Боль возникает, с одной стороны, в результате прорастания опухоли и сдавления опухолевыми массами прилежащих тканей, которые чувствительны к механическим воздействиям, либо периферических и центральных структур нервной системы. А с другой стороны, опухоль выделяет множество патологических веществ, которые возбужденная нервная система воспринимает как аллогены. Болевые рецепторы взаимодействуют с продуктами метаболизма опухолевых клеток, медиаторами повреждения или воспаления тканей, в результате изменяется биоэлектрический потенциал нейронов, которые передают болевую информацию в спинной мозг, а затем в высшие отделы ЦНС. Происходит сенситизация нервной системы по типу аллергической реакции. Важно, что боль при онкологическом заболевании не имеет биологической целесообразности, она не выполняет защитной функции. Напротив, длительно существующая боль способствует формированию извра-

¹ World Cancer Report 2008, International Agency for Research on Cancer WHO 2008.

щенного патологического восприятия болевых импульсов, что ведет к нарушениям функций органов и систем в организме больного.

Клиническая картина боли зависит от пораженного органа, конституции больного, его психики и индивидуального порога болевой чувствительности. Более 70% пациентов с генерализованными формами опухолевого процесса отмечают более двух патофизиологических видов болевых ощущений. Помимо соматических расстройств, одной из причин боли при онкопатологии являются психогенные реакции у пациентов, которые могут провоцировать или усиливать болевые ощущения.

Кроме того, и само противоопухолевое лечение может становиться причиной боли. Например, после хирургического лечения опухоли у 10–20% пациентов развиваются постоперационные рубцы или спайки, из-за которых может возникать боль, в т. ч. нейропатическая. Другой пример – постмастэктомический болевой синдром, когда молочная железа уже удалена, проведена реконструктивная операция, а спустя 3 месяца появляется невыносимая боль. Она связана с тем, что происходит регенерация пересеченных невралгических структур и возникают микроневромы, которые начинают болеть, как фантом. То же самое происходит при ампутации конечностей, это общеизвестно. После химиотерапии практически всегда развиваются двигательные и сенсорные нарушения, причем может наблюдаться как выпадение чувствительности, так и, наоборот, ее усиление – типичная нейропатическая боль по типу герпетической невралгии, когда больные не могут прикоснуться к этой области. Но если в случае с болью мы еще можем что-то сделать, то вернуть чувствительность нервов мы не в состоянии. Причиной тому – митохондриальный дефицит, заставить «ожить» нервную клетку, которая практически умерла, очень сложно.

Длительно существующая боль способствует формированию извращенного патологического восприятия болевых импульсов, что ведет к нарушениям функций органов и систем в организме больного

– Как оценивают болевой синдром в онкологии?

– Онкологическая боль многолика, поскольку под этим термином объединены разнообразные неприятные сенсорные ощущения у онкологических больных, которые могут иметь разную этиологию. Существует много классификаций боли, наиболее часто в клинической практике применяется патогенетическая классификация. Также каждый врач должен использовать в практике классификацию боли по интенсивности, ВАШ. От 0 до 3 – это тот уровень боли, которую можно лечить НПВС или парацетамолом. От 3 до 7 – уже обязательно применение каких-то обезболивающих препаратов, зачастую это слабые опиоидные анальгетики. Если они не

помогают в комбинации с НПВС, это сильная боль, от 7 до 10. Боль от 9 до 10 – нестерпимая, когда больной плачет, страдает, появляется гримаса, вызывает скорую. Конечную оценку боли может дать только сам пациент, поскольку это субъективный симптом. Врачи часто недооценивают, а близкие переоценивают страдания больного. Выяснение патогенеза, типа боли, ее динамики, построение четкого плана лечебных мероприятий и их контроль – это неотъемлемая часть современной клинической онкологии.

Выяснение патогенеза, типа боли, ее динамики, построение четкого плана лечебных мероприятий и их контроль – это неотъемлемая часть современной клинической онкологии

– На что следует обратить внимание при диагностике боли?

– Нужно учесть локализацию, характер боли – постоянная, периодическая или прорывная; жгучая, пронзающая или давящая. Когда возникла боль, как долго продолжается, когда усиливается – днем или ночью? Есть ли дополнительные невропатические симптомы, например мурашки, онемение, гипералгезия? Какие анальгетики принимал пациент, в какой дозе и в течение какого времени? Отмечались ли побочные эффекты при приеме анальгетиков? Нарушен ли ночной сон, есть ли сложности с засыпанием? Необходимо учитывать и наличие сопутствующих заболеваний, поскольку в отношении НПВС, например, накоплено большое количество данных, свидетельствующих о воздействии не только на желудочно-кишечный тракт, но и на сердечно-сосудистую систему. Поэтому назначать эти препараты нужно с большой осторожностью.

– В чем заключается специфика лечения боли у онкологических пациентов?

– Подходы к лечению боли у онкобольных могут отличаться. У паллиативных пациентов интенсивность боли регулярно оценивается по специальным шкалам, не только в движении, но и в покое. Тактика обезболивания постоянно обсуждается с пациентом и его родными. Существует трехступенчатая схема ВОЗ, так называемая лестница обезболивания, которая заключается в назначении при слабой боли неопиоидных анальгетиков (НПВП, парацетамол), при умеренной – слабых опиоидных анальгетиков и неопиоидов, при сильной боли – сильных опиоидных анальгетиков морфинового ряда. ВОЗ рекомендует придерживаться следующих принципов обезболивания у онкологических больных. Во-первых, лечение должно проводиться неинвазивными препаратами, исключая инъекционные формы анальгетиков. Во-вторых, назначать препарат следует превентивно и вводить его регулярно, по часам, не дожидаясь появления сильной боли. В-третьих, используется принцип «по восходящей», согласно лестнице обезболивания (1, 2 и 3-я ступени). Четвертый принцип – это индивидуальный

подход, учитывающий токсичность препаратов, сопутствующие заболевания, лечение, которое получает пациент. Наконец, пятый принцип – внимание к деталям, например, можно постараться скомбинировать основной обезболивающий препарат с какими-то симптоматическими препаратами: противовоспалительными, спазмолитиками, миорелаксантами и др.

– Каковы критерии выбора анальгетиков при онкологических болях?

– Существуют слабые и сильные опиоидные анальгетики. При умеренной боли мы назначаем слабые анальгетики. За рубежом для этого широко используется кодеин, в России же его нет и, возможно, уже не будет. Кодеин в дозе 8 мг – это препарат второй ступени лестницы. У нас есть трамадол, но и с ним все не так просто. Обезболивающим действием обладает не сама молекула трамадола, а два его изомера, на которые он распадается, проходя через печень. У 6% населения этот процесс распада происходит очень быстро, а у 8–10% препарат вообще не метаболизируется. То есть каждый 10-й пациент не чувствителен к трамадолу, как, впрочем, и к кодеину. В этих случаях, в соответствии с европейскими и российскими рекомендациями, можно назначать сильнодействующие опиоидные анальгетики в малых дозах, например морфин 30 мг/сут перорально, оксикодон до 20 мг/сут, а также новый препарат тапен-

тадол (до 200 мг/сут) – это, скажем так, «усиленный трамадол». Большого опыта применения этого препарата пока нет, мы только приступаем к его изучению, но есть данные о том, что он достаточно безопасен.

Сотрудничество лечащего онколога и паллиативного специалиста должно начинаться на более ранних стадиях заболевания, как для курябельных, так и для некурабельных больных

– Может ли у пациента возникнуть зависимость от опиоидов?

– Нужно разделять понятия физической и психической зависимости. Физическая зависимость может возникнуть к большинству препаратов. Появление психической зависимости беспокоит нас в большей степени, потому что здесь присутствует социальный аспект – привыкание, пристрастие, аберрантное поведение. Но за свою 30-летнюю практику я видела, может быть, только 1–2 случая действительно психически зависимых пациентов. Физическая зависимость развивается практически у всех наших пациентов, и, если резко отменить препарат, конечно, им будет плохо. Но здесь приходится выбирать из двух зол меньшее. Мы просто аккуратно ведем больных и медленно повышаем дозировки препаратов, а при необходимости отменяем опиоид, постепенно снижая дозу.



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличает четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама

www.a-surgeon.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

– *Какое место в лечении онкологической боли занимают НПВС?*

– НПВС – очень правильные и хорошие лекарства, они прекрасно помогают при многих видах ноцицептивной боли: срабатывает этиопатогенетический принцип их действия. Например, при боли, вызванной метастазами в костях, мы назначаем НПВС как этиопатогенетическое лечение, поскольку вокруг каждого метастатического очага формируется очаг перифокального воспаления. В ряде работ даже было показано, что применение НПВС снижает риск метастазирования. Пока это только отдельные исследования на животных, без систематического анализа, но тем не менее такие работы ведутся. Один из самых эффективных и мощных препаратов, имеющихся в нашем арсенале, – декскетопрофен. Его назначают при острой боли и в послеоперационном периоде, т. к. согласно инструкции препарат нельзя применять более 5 дней. Однако у нас есть опыт применения декскетопрофена до 2 недель и более без развития серьезных нежелательных явлений. Тем не менее нужно учитывать его потенциальные побочные эффекты со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, хотя препарат отличается высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Иногда мы назначаем его вместе с морфином, и, надо сказать, это весьма эффективная комбинация при прорывных болях, что подтверждается результатами наших исследований с морфином в таблетках.

– *Что нужно учитывать при назначении НПВС паллиативным пациентам?*

– Следует учитывать пути элиминации препарата из организма, степень гепато- и нефротоксичности. Дело в том, что у пациентов с коморбидной патологией печени и почек, особенно в старшей возрастной группе, можно ожидать очень много побочных эффектов. Но, взвесив все риски и пользу от применения НПВС, мы все-таки назначаем эти препараты, выбирая наиболее безопасные из них, ограниченными курсами в сочетании с ингибиторами протонной помпы.

– *Существуют ли способы профилактики боли при злокачественных опухолях?*

– Важно вовремя начинать лечение, не допуская развития сильных болей. Огромную роль в профилактике боли играет психологическая помощь и поддержка пациентов, особенно со стороны родных и близких. Также нельзя забывать и о профилактике побочных эффектов терапии.

– *Не могли бы Вы немного подробнее остановиться на психоэмоциональных аспектах в работе с пациентами?*

– Я бы хотела сослаться на зарубежный опыт ведения таких больных. Согласно рекомендациям Американского общества онкологов, пациент с генерализованным опухолевым процессом обязан в течение 8 недель встать на учет к паллиативному специалисту, независимо от того, есть у него болевой синдром или нет. И дальше специалист определяет, какие дополнительные мероприятия необходимы пациенту. Это могут быть психотерапия,

занятия музыкой, участие в пациентских сообществах, круглые столы и т. д. Онколог обязательно должен беседовать с паллиативным пациентом один раз в месяц в течение часа. Пациент может подробно расспросить врача о своем заболевании, тактике лечения, прогнозе. Я считаю, наши больные тоже нуждаются в подобном подходе. Ведь пациенту необходимо знать обо всех нюансах его состояния, рисках, связанных с лечением. Есть очень тонкий этический аспект – вовремя определить, в каких случаях лучше прекратить лечение, чтобы не усугублять состояние больного, не отравлять последние дни его жизни – возможно, он проживет несколько дольше и в лучшем качестве. А в каких случаях стоит рисковать и назначить химиотерапию с возможностью продления жизни на какое-то время, но с худшим качеством. Это должен решать лечащий онколог вместе с пациентом, иногда с участием паллиативного специалиста.

– *Но очевидно, не все больные у нас попадают к паллиативным специалистам?*

– К сожалению, к нам, как правило, направляют пациентов только на последних стадиях заболевания, с невыносимыми болями. Хотя сотрудничество лечащего онколога и паллиативного специалиста должно начинаться на более ранних стадиях, как для курабельных, так и для некурабельных больных. Пациенты не должны бояться идти к паллиативному специалисту, это вовсе не означает, что их дни сочтены. Но они могут получить более эффективную обезболивающую терапию, консультацию по нутритивному статусу, психологическую помощь и поддержку.

– *Меняется ли в лучшую сторону ситуация с оказанием паллиативной помощи в нашей стране?*

– За последние годы произошел невероятный прорыв, когда были выявлены все несовершенства нашей законодательной системы в отношении наркотических препаратов. После этого начался серьезный процесс обновления приказов Минздрава и постановлений правительства, в результате чего ситуация с доступностью опиоидных анальгетиков значительно изменилась. Практически с нуля была создана целая служба паллиативной помощи, в каждом регионе страны. На ее развитие, закупку средств и модернизацию материальной базы правительством было направлено 4,3 млрд руб. Ежегодно (уже в третий раз) во всех региональных округах проводятся образовательные форумы, где мы рассказываем о новых обезболивающих препаратах, о том, как их назначать, как избежать побочных явлений, когда нужны опиоиды, а когда нет. По словам наших западных коллег, такого темпа развития паллиативной помощи нет нигде в мире. Мы сделали огромный шаг в этом направлении, но одна из важнейших задач сейчас – развитие паллиативной помощи в сотрудничестве с социальными службами, потому что наши больные нуждаются не только в лекарствах и лечении, но и в постоянном уходе.



Беседовала Людмила Головина

декскетопрофен **Дексалгин®**

Скорая помощь при острой боли^{*,1}

**ЖНВЛП
2018⁵**

**СНИЖЕНЫ
ЦЕНЫ**

ПОЧТИ В



**2
РАЗА⁶**
с января 2018 г!

Выраженный обезболивающий эффект³

Быстрое начало действия^{*,1,2}

Хорошая переносимость⁴

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®:

Показания к применению: купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль); симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: боль в месте инъекции, тошнота, рвота.

Противопоказания: повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения (в т. ч. подозрение на внутричерепное кровотечение), антикоагулянтная терапия; желудочно-кишечные заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); тяжелые нарушения функции почек; тяжелые нарушения функции печени; бронхиальная астма (в т. ч. в анамнезе); тяжелая сердечная недостаточность; лечение болевого синдрома при аортокоронарном шунтировании; геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции; детский возраст; беременность и период лактации. Дексалгин® противопоказан для невраксиального введения. С осторожностью: аллергические состояния в анамнезе; нарушение системы кровотока; системная красная волчанка или смешанные заболевания соединительной ткани; предрасположенность к гиповолемии; ИБС; пожилой возраст (старше 65 лет).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11

2. Barbanoj MJ, et al. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262.

3. Hanna MH, et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55(2):126-133

4. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

5. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. № 2323-р

6. Приказ МЗ РФ №16/20-18 от 24.01.2018

* Только для препарата Дексалгин® (ампулы)

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11.

RU_Dex_Rx-3-2018-v1-press. Одобрено 06.02.2018 Реклама

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123112, г. Москва, Пресненская набережная,
дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01;
<http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«КЛИФАР: ГОСРЕЕСТР»

позволяет проводить поиск более чем по 40 критериям в базах данных:

- ▶ Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- ▶ Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий реестры Армении, Белоруссии, Грузии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ▶ ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- ▶ Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- ▶ Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ
- ▶ Стандарты лечения

▶ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMA
- ВЗН (высокозатратные нозологии)

«КЛИФАР: ИМПОРТ-ЭКСПОРТ»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции официально регистрируемых органами государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- ▶ Конкурентный анализ
- ▶ Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм субстанций
- ▶ Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм субстанций (в натуральном и денежном выражении)
- ▶ Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- ▶ Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- ▶ Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- ▶ Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

ГК «Ремедиум»
+7 (495) 780-34-25 • cliphar@remedium.ru • www.cliphar.ru
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БЕМИПАРИНА

В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗОВ В ОНКОЛОГИИ

Онкологические больные подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Низкомолекулярные гепарины являются основными препаратами в профилактике и лечении тромботических осложнений у онкологических больных. Цибор (бемипарин) – низкомолекулярный гепарин второго поколения, имеет наименьшую молекулярную массу (3600 Дальтон), увеличенный до 5,3 ч период полужизни и самую высокую активность в отношении Ха-фактора (8:1). В клинических исследованиях бемипарин продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в профилактике и лечении тромботических осложнений.

Ключевые слова: онкологические больные, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины, Цибор (бемипарин натрия).

O.V. SOMONOVA, MD, A.L. ELIZAROVA, PhD in biology, Yu.A. NESTEROVA, N.N. BORISENKO, U.A. KORNYSHENKO
 N.N.Blokhin National Medical Research Cancer Centre of Oncology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

THE PROSPECTS FOR USING BEMIPARIN IN PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF THROMBOSES IN ONCOLOGY

Oncological patients have a high risk of thrombotic complications, which worsen the outcomes of antitumor treatment and is one of the leading causes of death. Low molecular weight heparins are the main drugs for the prevention and treatment of thrombotic complications in cancer patients. Zibor (bemiparin) is a second-generation low-molecular-weight heparin (LMWH) that has the lowest molecular weight (3600 Dalton), a half-life increased to 5.3 hours and the highest anti-Factor Xa activity ratio (8:1). In clinical trials, bemiparin has demonstrated high efficacy and safety for prophylaxis and treatment of thromboembolic complications.

Keywords: oncological patients, thrombotic complications, low molecular weight heparins, Zibor (sodium beiparin).

В современных исследованиях показано, что онкологические больные подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Тромбоз у онкологического пациента увеличивает риск смерти в 30 раз, что связано с развитием смертельной тромбоземболии и более агрессивным течением опухолевого процесса. Онкологические больные с тромбозами чаще имеют отдаленные метастазы, и однолетняя выживаемость у таких пациентов хуже, чем у больных без тромбозов [1, 2].

С другой стороны, идиопатический тромбоз может быть первым проявлением злокачественного процесса у 10–20% пациентов, при этом большинство новообразований выявляются в течение первых 6–12 месяцев после тромботического эпизода [3].

Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, как было показано еще Р. Вирховым (1846–1856 гг.), являются: повреждение эндотелия сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады Вирхова состояние гиперкоагуляции, обусловленное развитием самой опухоли, является особенно значимым и определяющим фактором у больных злокачественными новообразованиями.

Механизмы активации свертывания крови у онкологических пациентов многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора, тканевого фактора, несущего микрочастицы, и ракового прокоагулянта, а также прокоагулянтную активность моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в ответ на опухоль [4, 5]. Кроме того, в последние годы установлено, что нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs) принимают активное участие в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [6]. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС). Современные исследования свидетельствуют, что постоянная активация свертывания крови является не только фактором риска развития тромбоза и тромбоземболии легочной артерии, но и показателем агрессивности опухоли [7, 8]. На фоне имеющейся гиперкоагуляции дополнительные клинические факторы риска, такие как длительная иммобилизация, частые венопункции, продолжительное стояние катетера в подключичной вене, инфекции, сопутствующая патология, компрессия венозного кровотока опухолью или метаста-

зами, предрасполагают к развитию тромботических осложнений у онкологических больных [9].

Длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровотока при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозной тромбоэмболической болезни под руководством Кургос Nicolaidas, показал, что у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно. Среди больных, не получавших профилактики тромботических осложнений перед операцией, 1–5% умерли от послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии [10, 11].

Таким образом, онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений и нуждаются в профилактике и лечении тромбозов адекватными дозами антикоагулянтов. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли. Международные конференции (ASCO-2013; ACCP-2016; ESMO-2013; NCCN-2014) рекомендуют проведение антитромботической профилактики антикоагулянтами в послеоперационном периоде всем стационарным онкологическим больным при отсутствии противопоказаний. Больным, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 мин, рекомендуется проведение профилактики тромботических осложнений минимум 7–10 дней. Пациентам с обширными оперативными вмешательствами, особенно на органах брюшной полости и малого таза, при наличии дополнительных факторов риска рекомендуется проведение антитромботической профилактики в послеоперационном периоде в течение 4 нед. [13–15].

Для профилактики тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями используются две группы мер: механические (физические), направленные на ускорение венозного кровотока, и фармакологические. Механические способы профилактики тромботических осложнений являются дополнением к медикаментозным методам; в виде монотерапии они могут использоваться только в случае, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечения.

В настоящее время низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются основными препаратами в профилактике и лечении тромботических осложнений у онкологических больных. Среди низкомолекулярных гепаринов выделяют бемипарин. Благодаря самой низкой среди НМГ средней молекулярной массе 3600 Дальтон, однородности молекулярных цепей, 85% которых весят менее 6000 Дальтон, и самому продолжительному периоду полувыведения (5,3 ч), бемипарин относят к НМГ второго поколения. Бемипарин ингибирует фактор Ха в большей степени, чем другие НМГ, соотношение анти-Ха – анти-IIa составляет

8:1. Специфическая анти-Ха-факторная активность бемипарина составляет 80–120 МЕ/мг, анти-IIa-факторная активность – 5–20 МЕ/мг. Кроме этого, бемипарин значительно увеличивает плазменные уровни свободного и общего ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), который вырабатывается эндотелиальными клетками и моноцитами, являясь одним из самых мощных антикоагулянтов эндогенного происхождения [16, 17].

В настоящее время низкомолекулярные гепарины являются основными препаратами в профилактике и лечении тромботических осложнений у онкологических больных

Низкомолекулярные фракции гепаринов определяют анти-Ха-активность, а избыток средне- и высокомолекулярных фракций индуцирует анти-II-активность, в результате повышается активность тромбина, следовательно, увеличивается риск развития геморрагических осложнений. При сравнительном анализе *in vitro* запуска образования тромбина, вызванного низкой концентрацией тканевого фактора в присутствии тромбоцитов, было установлено, что в эквивалентных анти-IIa-факторных концентрациях бемипарин, эноксапарин, надропарин и далтепарин демонстрировали сходное ингибирующее действие во всех фазах образования тромбина. В то же время бемипарин оказался наименее мощным по влиянию на образование тромбина (анти-IIa-факторной активности), что определяет минимальный риск развития кровотечений. Кроме стандартного антикоагулянтного действия, НМГ оказывают ряд позитивных плеiotропных эффектов на тканевый активатор пламиногена и его ингибитор, фактор Виллебранда, систему активированного протеина С, эндотелиальные факторы роста, а также обеспечивают противовоспалительное, антипролиферативное и иммунологическое действие [18, 19]. Бемипарин быстро абсорбируется после подкожной инъекции, его биодоступность достигает 96%.

В Российской Федерации бемипарин (коммерческое название Цибор®) зарегистрирован прежде всего для использования в целях профилактики ВТЭО и предупреждения свертывания крови в системах экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. Цибор® доступен в двух дозировках: 2500 МЕ (12 500 МЕ/мл, шприц 0,2 мл) и 3500 МЕ (17 500 МЕ/мл, шприц 0,2 мл). Цибор® 2500 МЕ предназначен для профилактики ВТЭО у пациентов с умеренным и средним риском, а Цибор® 3500 – для профилактики ВТЭО у больных высокого риска.

У хирургических пациентов 0,2 мл препарата Цибор® вводят подкожно за 2 ч до или через 6 ч после окончания операции. В послеоперационном периоде инъекции препарата продолжают в эквивалентных дозах каждые 24 ч, обычно в течение не менее 7–10 сут. При сохранении риска ВТЭО (послеоперационные осложнения, неподвижность пациента и др.) длительность профилактических инъекций пролонгируют на необходимый срок [20].

Эффективность бемипарина в качестве средства послеоперационной профилактики тромбозов у онкологических пациентов была изучена в ретроспективном исследовании ($n = 197$) [21]. Большинству пациентов ($n = 134$) было выполнено оперативное вмешательство по поводу рака толстой кишки. Первая доза бемипарина вводилась стандартно до операции или через 6 ч после операции. 73 пациента (37,1%) имели высокий риск развития ВТЭ и получали бемипарин в дозе 3500 МЕ/сут. У 3 пациентов, отнесенных к группе среднего риска развития ВТЭ и получавших бемипарин в дозе 2500 МЕ/сут, развился венозный тромбоз. У пациентов были зарегистрированы 4 больших и 5 малых кровотечений. Меньшая частота кровотечений и побочных эффектов наблюдалась у пациентов, которым бемипарин был назначен после операции. Был сделан вывод, что у онкологических больных профилактику ВТЭ с помощью бемипарина целесообразно начинать после оперативного вмешательства.

В другом проспективном исследовании ($n = 203$) была изучена эффективность и безопасность бемипарина у пациентов с высоким и средним риском развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭ) при проведении операций в отделениях абдоминальной хирургии. Пациентам со средним риском развития ВТЭ вводили бемипарин в дозе 2500 МЕ/сут, а пациентам с высоким риском – в дозе 3500 МЕ/сут. В результате только в 2 случаях было зарегистрировано развитие ВТЭ (без летальных исходов). У 6% пациентов зафиксированы геморрагические осложнения (1%). Аллергических реакций и тромбоцитопении не наблюдалось [22].

Изучению эффективности бемипарина для профилактики ВТЭ у пациентов высокого риска после больших ортопедических операций посвящено несколько исследований. Следует отметить, что риск тромботических осложнений у онкологических больных сопоставим с риском развития тромбозов после ортопедических операций. Рандомизированное проспективное двойное слепое клиническое исследование проведено для сравнения эффективности и безопасности бемипарина и НФГ у больных при операциях тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [23]. В исследование включены 289 больных, получавших бемипарин в дозе 3500 МЕ 1 раз в сутки и инъекцию плацебо (группа бемипарина) или НФГ 5000 МЕ 2 раза в день (группа НФГ). Послеоперационный период осложнился ВТЭ у 34 больных: 9 (7,2%) в группе бемипарина и 25 (18,7%) в группе гепарина. Не было разницы в частоте кровотечений и гематом в ране. Один больной в группе бемипарина умер после операции от желудочного кровотечения. Сравнение коагуляционных параметров между группами показало значительно более высокую анти-Ха-активность (0,3 против 0,1 МЕ/мл) и более высокий уровень TFPI (198% против 176%) в группе бемипарина.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование проведено с целью сравнения эффективности и безопасности бемипарина и эноксапарина для профилактики ВТЭ при эндопротезировании колен-

ного сустава у 381 пациента [24]. Оба препарата вводили подкожно 1 раз в сутки: бемипарин в дозе 3500 МЕ с началом введения через 6 ч после операции; эноксапарин в дозе 4000 МЕ (40 мг) с началом введения за 12 ч до операции. Частота ВТЭ была 32,1 и 36,9% соответственно. Частота проксимального глубокого венозного тромбоза была 1,8 против 4,2% у бемипарина и эноксапарина соответственно. Частота ТЭЛА также была ниже в группе бемипарина (0 против 1,2%). Тяжелые геморрагические осложнения были одинаковы (1,6%) в обеих группах; отмечена тенденция к меньшему числу гематом в области операции и осложнений в местах инъекций в группе бемипарина. Смертей в исследовании не было. Таким образом, бемипарин при первом введении через 6 ч после операции так же эффективен и безопасен для профилактики ВТЭ, как эноксапарин при первоначальном введении за 12 ч до операции.

Бемипарин был также оценен для профилактики тромботических осложнений у нехирургических пациентов. В многоцентровом исследовании оценивалась эффективность и безопасность бемипарина в дозах 3500 МЕ (63%) и 2500 МЕ (37%) для профилактики ВТЭ у 507 пациентов старше 65 лет с терапевтическими и неврологическими заболеваниями, требующими постельного режима не менее 4 сут. Основные причины имобилизации: сердечная недостаточность (30,4%), острые инфекционные заболевания (29,8%), острая дыхательная недостаточность (19,9%), заболевания суставов (15,4%), острая церебральная патология (14,4%). Средняя продолжительность профилактического введения бемипарина 33 дня. У больных наблюдалось 3 случая дистального тромбоза глубоких вен, случаев ТЭЛА не отмечено. Осложнения: 2 случая тяжелых кровотечений, 8 незначительных кровотечений, 7 эпизодов умеренной тромбоцитопении. Случаев значительной или глубокой тромбоцитопении не зарегистрировано. У 24 (4,7%) пациентов отмечены умеренные или легкие гематомы в области инъекций. Таким образом, бемипарин эффективен и безопасен при 4–5-недельной профилактике ВТЭ у пожилых больных [25].

Меньшая частота кровотечений и побочных эффектов наблюдалась у пациентов, которым бемипарин был назначен после операции. Был сделан вывод, что у онкологических больных профилактику ВТЭ с помощью бемипарина целесообразно начинать после оперативного вмешательства

Результаты нескольких исследований указывают на то, что бемипарин эффективен для лечения острой фазы глубокого венозного тромбоза и может быть надежной альтернативой для долгосрочной профилактики ВТЭ. Оценка клинических и экономических результатов применения бемипарина для лечения ВТЭ в амбулаторных условиях проведена в проспективном открытом нерандомизированном исследовании у 583 больных [26]. У 19

(3,3%) из 583 пациентов ТГВ различной локализации был осложнен ТЭЛА. Бемипарин назначался в дозе 115 МЕ/кг/сут подкожно в течение 7–10 дней. В дальнейшем часть больных продолжала лечение бемипарином в средней дозе 5000 МЕ/сут в течение трех месяцев.

Результаты нескольких исследований указывают на то, что бемипарин эффективен для лечения острой фазы глубокого венозного тромбоза и может быть надежной альтернативой для долгосрочной профилактики ВТЭ

В другой группе пациенты на второй день лечения начинали прием непрямых антикоагулянтов под контролем МНО (2,0–3,0). Рецидивы ВТЭ отмечены только в трех случаях за весь период наблюдения. Осложнения не различались в обеих группах. Длительное лечение бемипарином сопровождалось значительно меньшим числом и тяжестью осложнений, чем лечение непрямыми антикоагулянтами. Амбулаторное лечение ВТЭ бемипарином в отобранной группе больных привело к существенному снижению затрат в сравнении со стационарным лечением, сохраняя эффективность и безопасность. Бемипарин может быть более безопасной и равной по стоимости альтернативой непрямым антикоагулянтам для длительной терапии ВТЭ.

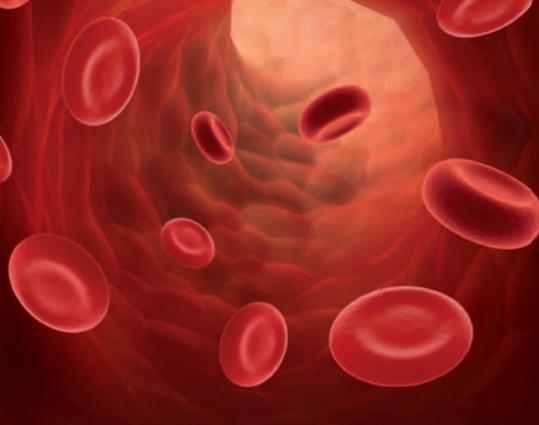
В последние годы появляются сообщения, что антикоагулянтная терапия у онкологических больных может не только снижать риск ВТЭ, но и улучшать выживаемость, влияя на ангиогенез, апоптоз, инвазию опухолевых клеток. Выраженный противоопухолевый эффект бемипарина, установленный в опытах *in vitro*, послужил основанием для инициирования многоцентрового рандомизированного исследования ABEL [27]. Представленные результаты исследования позволяют утверждать, что добавление бемипарина в дозе 3500 МЕ/сут в течение 26 дней пациентам, получающим химио- и лучевую терапию по поводу ограниченного мелкоклеточного рака легкого, достоверно увеличивает выживаемость пациентов. Так, средний показатель общей выживаемости в группе бемипарина составил 161,8 нед. против 49,3 нед. в группе только химио- и лучевой терапии ($p = 0,012$), а показатель двухлетней выживаемости – 68,6% против 29,4% соответственно ($p = 0,0042$). Бемипарин уменьшал частоту ВТЭ без роста риска кровотечений.

Таким образом, низкомолекулярный гепарин второго поколения – препарат бемипарин (Цибор) является высокоэффективным и безопасным препаратом для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений, в т. ч. у онкологических больных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of thrombosis and Haemostasis*, 2011, 9(Suppl 1): 316-324.
- Barsam SJ, Patel R, Arya. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *British J of Haematology*, 2013, 161(Iss. 6): 764-777.
- Robin P, Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thrombosis Research*, 2018, 164(Suppl.1): S7-S11.
- Magnus N, D'Asi E, Meehan B et al. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thrombosis Research*, 2014, 133(Suppl. 2): S1-S9.
- Falanga A, Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thrombosis Research*, 2018, 164(Suppl.1): S54-S61.
- Cedervall J, Hamidi A, Olsson A-K. Platelets, NETs and cancer. *Thrombosis Research*, 2018, 164(Suppl.1): S48-S52.
- Ten CH, Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2007, 36: 122-130.
- Agnelli G, Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thrombosis Research*, 2010, 125(Suppl.2): S17-S20.
- Weitz JI. Potential of new anticoagulants in patients with cancer. *Thrombosis Research*, 2010, 125(Suppl 2): S30-S35.
- Levine MN, Lee AY, Kakkar AK. Thrombosis and cancer. *American Society of Clinical Oncology*, 41 Annual Meeting, 2005: 748-577.
- Lee AY. The roles of anticoagulants in patients with cancer. *Thromb Res*, 2010, 125(Suppl. 2): S8-S11.
- Cohen AT, Nandini B, Wills JO et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? A focus on cancer patients. *Thromb. Res*, 2010, 125(Suppl 2): S21-S29.
- Lyman GH, Bohle K, Khorana AA et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 654–656.
- Kuderer NM, Lyman GH. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thromb Res*, 2014, 133(Suppl. 2): S122-S127.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al. Heparin and low molecular weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest*, 2001, 119(Suppl. 1): 64S-94S.
- Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to Anticoagulant therapy: Heparin. A Statement for healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 2001: 2994-3018.
- Mismetti P, Laporte S, Darmon JY et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*, 2001, 88: 913-930.
- Martinez-Gonzalez J, Vila L, Rodriguez C. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism. *Expert Rev Cardiovasc. Ther*, 2008 Jul, 6(6): 793-802.
- Morita S, Gebeska MA, Kakkar AK, Scully MF. High affinity binding sites for heparin generated on leukocytes during apoptosis arise from nuclear structures segregated during cell death. *Blood*, 2002, 99: 2221-7.
- Balibrea JL, Altimiras J, Larruzeta I et al. Optimal dosing of bemiparin as prophylaxis against venous thromboembolism in surgery for cancer: an audit of practice. *Int J Surg*, 2007 Apr, 5(2): 114-119.
- Величко Э.В., Хачукаева А.С., Хабадзе З.С. и др. Место бемипарина в современной клинической практике. *Трудный пациент*, 2017, 15(10-11): 11-14. Velichko EV, *Trudny Patient*, 2017, 15 (10-11): 11-14.
- Kakkar W, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative, double-blind, randomized trial of a new-second generation LMWH (Bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism in patients undergoing hip arthroplasty. *Thromb Haemost*, 2000, 83: 523-529.
- Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, Paz-Jimenez J, Planes A. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized double-blind clinical trial. *Thromb Haemost*, 2003, 1: 425-432.
- Rodriguez-Manas L, Gomez-Huelgas R, Veiga-Fernandez F, Ruiz GM, Gonzalez JM. Thromboprophylaxis with the low-molecular-weight heparin bemiparin sodium in elderly medical patients in usual clinical practice: the ANCIANOS study. *Clin Drug Investig*, 2010, 30(5): 337-45.
- Monreal BM, Vignoli A, Lecumberri VR et al. Bemiparin in oncology. *Drugs*, 2010, Dec 14, 70(Suppl 2): 35-42.
- ABEL trial: A phase II randomized trial adding bemiparin to chemo-radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer (SCLC) – Final results, 2912 ASCO Annual Meeting. Abstr.7095. *Cit. In J Clin Oncol*, 2012: 30.



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики венозной тромбоземболии¹

- Удобство применения
в клинической практике¹
- Оптимальный
фармакологический
профиль²
- Выраженный
анти тромботический эффект.
Минимальный риск развития
кровотечений²



1. Инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.
2. Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

* Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:

Показания к применению: профилактика тромбоземболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоземболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоземболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции). **Побочное действие:** частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции. Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 20.05.2015), Журнал "Флебология", том 9, выпуск 2,4.2015. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015 и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10. БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
RU_ZIB-01-2017. Утверждено в печать 07.2017 Реклама



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА^{1,2}, д.м.н., В.А. КЛЮГЕ¹, Б.С. КАСПАРОВ¹, к.м.н., К.О. КОНДРАТЬЕВА¹, А.А. КРУТОВ¹, М.А. ЗЕРНОВА¹,
В.А. ЧУЛКОВА^{1,2,4}, к.психол.н., В.В. СЕМИГЛАЗОВ^{1,3}, д.м.н.

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

МЕЖДУНАРОДНАЯ МОДЕЛЬ

РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Учитывая многофункциональные нарушения и последствия онкологических заболеваний и их лечение, реабилитация в онкологии имеет множество целей и направлена на восстановление физического, эмоционального, социального, ролевого и когнитивного функционирования пациента, а также возвращение пациента к прежней трудовой активности. Принципы осуществления реабилитационных мероприятий в разных странах значительно отличаются, в зависимости от системы социального обеспечения, в которую они включены. В большинстве европейских стран и в США реабилитационные мероприятия в основном осуществляются в амбулаторных условиях. А вот в Германии существует уникальная система, в которой реабилитация производится преимущественно в условиях стационара. В данной статье представлен обзор реабилитационных мероприятий в онкологической практике, проводимых в разных странах.

Ключевые слова: реабилитация в онкологии, реабилитация в странах Европы, реабилитация в США, рак молочной железы, опухоли опорно-двигательного аппарата, опухоли мочеполовой системы, качество жизни.

T.Yu. SEMIGLAZOVA^{1,2}, V.A. KLYUGE¹, B.S. KASPAROV¹, K.O. KONDRATYEVA¹, A.A. KRUTOV¹, M.A. ZERNOVA¹, V.A. CHUKOVA^{1,2,4}, V.V. SEMIGLAZOV^{1,3}

¹ N.N.Petrov Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, St.Petersburg

³ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

⁴ St. Petersburg State University

INTERNATIONAL REHABILITATION MODEL FOR ONCOLOGICAL PATIENTS

Taking into account the multifunctional disorders and consequences of oncological diseases and their treatment, rehabilitation in oncology has many goals and is aimed at restoring the physical, emotional, social, role and cognitive functioning of the patient, as well as returning the patient to previous labor activity. The principles of rehabilitation measures vary considerably from country to country, depending on the social security system in which they are included. In most European countries and in the United States of America, rehabilitation activities are mainly carried out on an outpatient basis. Whereas in Germany there is a unique system in which rehabilitation is performed mainly in a hospital environment. This article presents an overview of rehabilitation measures in oncology practice conducted in different countries.

Keywords: rehabilitation in oncology, rehabilitation in the countries of Europe, rehabilitation in the USA, breast cancer, musculoskeletal tumors, urinary tract tumor, quality of life.

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия в онкологии достигнут несомненный прогресс, создающий предпосылки для скорейшего излечения и реабилитации больных злокачественными заболеваниями посредством современных, мультимодальных и высокотехнологических методов диагностики и лечения, таких как:

- биопсия сигнальных лимфатических узлов;
- роботизированная хирургия и эндовидеохирургия;
- «хирургия ускоренной реабилитации» (Fast Trak);
- реконструктивно-пластические операции;
- радиохирургия (гипофракционная стереотаксическая лучевая терапия);
- высокодозная брахитерапия;
- иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое обследование с последующим системным противоопухолевым лекарственным лечением (таргетная терапия и иммунотерапия ингибиторами точек иммунного контроля) и сопроводительной терапией (колониестимулирующие факторы, антиэметические препараты, нутритивная терапия, остеомодифицирующие агенты и т.д.);

- высокодозная химиотерапия с последующей ауто- или аллогенной трансплантацией стволовых клеток;
- вакцинотерапия;
- терапия T-CAR-клетками и т. д.

Несмотря на несомненную революцию последних лет в диагностике и лечении онкологических больных, по-прежнему присутствуют факторы, связанные как с самим заболеванием, так и его лечением, приводящие к снижению качества жизни больных. В этой связи в настоящее время становится особенно актуальным «восстановление физического, эмоционального, социального, ролевого и когнитивного функционирования, направленного на возвращение пациента к прежней трудовой активности, посредством применения различных методов реабилитации» (Gerber, 2005; Meyer, 2011) [28, 43].

РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ДИАГНОЗ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО

В настоящее время основой реабилитации является мультидисциплинарный, пациент-ориентированный и пациент-центрированный подход. Важно, что реабилитация онкологического больного должна начинаться с

момента постановки онкологического диагноза и осуществляться мультидисциплинарной командой, в которой ключевую роль играет сам пациент и его родственники. При этом под реабилитационным диагнозом мы понимаем список проблем пациента, описывающий все компоненты здоровья и включающий в себя не только медицинские проблемы, но и возможности пациента, деятельность пациента, его среду, окружение, родственников, личные установки и персональный опыт пациента, психологические черты, привычки, религиозные и мировоззренческие позиции. В основе реабилитационного диагноза больных заложена концепция функционального здоровья, представленная в Международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья (ВОЗ, 2001) [69].

Международная классификация функционирования (МКФ) позволяет:

- описать состояние пациента на текущий момент времени;
- выделить категории структур, функций, активности, участия и факторы окружающей среды;
- всесторонне оценить проблемы и возможности пациента как результат взаимодействия между состоянием здоровья и факторами внешней среды;
- объединить социальную и биомедицинскую модели инвалидности в современную биопсихосоциальную модель реабилитации онкологических больных.

ПРИНЦИПЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В РАЗНЫХ СТРАНАХ

Принципы осуществления реабилитационных мероприятий в разных странах значительно отличаются, в зависимости от системы социального обеспечения, в которую они включены. В большинстве европейских стран и в США реабилитационные мероприятия в основном осуществляются в амбулаторных условиях, тогда как в Германии существует уникальная система, в которой реабилитация производится преимущественно в условиях стационара, хотя в течение последних лет амбулаторные реабилитационные службы также приобретают значимость. Hellbom и соавт. (2011) [31] предоставили краткий обзор структур реабилитации больных злокачественными опухолями и исследование состояния реабилитации в различных странах Европы.

Дания

С 1 января 2007 г. ответственность за восстановление больных хроническими заболеваниями, включая рак, возложена на 98 муниципалитетов страны. В настоящее время лишь небольшое количество муниципалитетов создало клиники реабилитации для онкологических пациентов и предлагает ограниченные реабилитационные мероприятия, такие как физиотерапия или консультирование по вопросам диетического питания.

Швеция

В Швеции многие онкологические клиники, используют социальных консультантов для предоставления социально-экономических консультаций и психологической помощи пациентам, а физиотерапевты часто доступны

для базовой мобилизации и реабилитации лишь в специализированных клиниках. Консультанты, психологи, физиотерапевты и диетологи могут в какой-то мере быть доступными для онкологических больных через службы первичной медико-санитарной помощи.

Реабилитационные команды в специализированных клиниках состоят из врачей-реабилитологов и/или психиатров, медсестер, физиотерапевтов, диетологов, психологов и социальных консультантов, составляющих штат около 20 сотрудников. Реабилитационные мероприятия осуществляются преимущественно амбулаторно.

Норвегия

В национальной стратегии борьбы с онкологическими заболеваниями на 2006–2009 г. реабилитация рассматривается как важная область развития. В настоящее время доступны как амбулаторные, так и стационарные реабилитационные услуги для онкологических больных. Стационарные услуги в основном предоставляются в частных реабилитационных учреждениях, расположенных во всех 4 регионах. Пребывание в условиях стационара длится, как правило, от 3 до 4 недель у пациентов с различными заболеваниями, включая онкологические. Услуги по амбулаторной реабилитации предлагаются как в онкологических отделениях, так и в местных больницах. Реабилитационные мероприятия включают физическую терапию, физическую подготовку, психологическую поддержку или консультирование по вопросам питания или пособий по социальному обеспечению.

Финляндия

Развитие реабилитационной деятельности среди онкологических больных в Финляндии началось в начале 1970-х гг. В последующие десятилетия реабилитация онкологических пациентов стала осуществляться в виде 5–7-дневных междисциплинарных курсов, организованных одним из региональных онкологических обществ или национальными организациями пациентов в реабилитационных центрах по всей стране. Реабилитационные услуги включают в себя широкий спектр мероприятий. Более интенсивные и целевые амбулаторные реабилитационные и психосоциальные курсы финансируются главным образом Национальным институтом социального страхования (для лиц моложе 65 лет) или грантами Национальной ассоциации игровых автоматов (65 лет).

В 2005 г. Национальный институт социального страхования (KELA) опубликовал первые национальные рекомендации по реабилитации онкологических больных. Они устанавливают содержание и процедуры для мероприятий, финансируемых KELA. Любой поставщик реабилитационных услуг (центр, клиника) имеет возможность подать заявку на финансирование KELA.

Исландия

В настоящее время проводится регулярный дистресс-скрининг среди пациентов в поликлинике и онкологическом амбулаторном центре, но нет централизованных реабилитационных услуг.

За пределами больницы есть как минимум два центра общей реабилитации, которые предлагают стационарную реабилитацию, состоящую из физической реабилитации и психосоциальной поддержки в течение 2–4 недель. Одна из частных организаций в Рейкьявике в течение последних 5 лет предлагала реабилитационную и вспомогательную программу для людей, больных раком, и их семей, а в исландском онкологическом обществе предлагаются группы поддержки, информационные и консультационные услуги.

Германия

В Германии реабилитация является неотъемлемой частью всеобъемлющей системы социального обеспечения, корни которой относятся к XIX в. Основными источниками финансирования реабилитационных мероприятий стали пенсионные страховые агентства. Под влиянием их заинтересованности в предотвращении досрочного выхода на пенсию и расчета того, что отсрочка досрочного выхода на пенсию в течение трех-четырех месяцев компенсирует средние расходы на четырехнедельную процедуру стационарной реабилитации, Агентство пенсионного страхования инвестировало финансово и играло ключевую роль в развитии реабилитации. Лозунг «реабилитация до выхода на пенсию» (Reha vor Rente) в двух словах отражает идею реабилитации как превенцию досрочного выхода на пенсию.

Основываясь на историческом прошлом немецкой системы социального обеспечения, немецкая реабилитационная система развивалась как особая и независимая система, которая уникальна и отличается от системы во многих других европейских странах, где реабилитационные меры являются частью первичной медико-санитарной помощи. В настоящее время, исходя из социальных законов, немецкие пациенты имеют право на реабилитацию, если они отвечают явным критериям необходимости реабилитации. Реабилитационные мероприятия в основном осуществляются как стационарные программы в специализированных реабилитационных клиниках, в которых работают многопрофильные реабилитационные команды.

В настоящее время только около 1% всех мер по реабилитации онкологических больных проводится в амбулаторных условиях. Реабилитационные мероприятия, как правило, продолжаются три недели, сроки реабилитации могут корректироваться врачом-реабилитологом. Во время реабилитации пациенты получают комбинированную междисциплинарную программу помощи, состоящую из физической терапии, функционального обучения, психологической поддержки, групповых занятий, консультирования по вопросам питания, консультирования по вопросам труда и т. д., в зависимости от функциональных возможностей и потребностей пациента, оцененных перед началом мероприятий.

Нидерланды

В 1980-х гг. голландское правительство создало комплексные онкологические центры с региональными отделениями для улучшения качества онкологической и паллиативной помощи во всей стране. Уход за больными и

поддержка пациентов осуществляются в больницах, учреждениях первичной медико-санитарной помощи и специализированных центрах по оказанию психосоциальной помощи. В реабилитации принимают участие психологи, социальные работники, диетологи и физиотерапевты. Финансирование (частично) покрывается национальной системой медицинского страхования.

В 1996–1997 гг. была разработана амбулаторная многоаспектная реабилитационная программа под названием «Восстановление и стабильность». Программа рассчитана на 12 недель и включает в себя физическую подготовку (индивидуальное обучение и групповые занятия) 2 раза в неделю с психологической помощью 1 раз в неделю. Эта групповая программа, предназначена для смешанных групп онкологических пациентов и основана на индивидуально разработанных учебных планах. Она направлена на улучшение качества жизни, функционирования и снижения выраженности нежелательных явлений от лечения и самого заболевания. Программа проводится в больницах, реабилитационных центрах и центрах первичной медико-санитарной помощи. В мультидисциплинарную команду включены: специалисты по реабилитации, физиотерапевты, психологи, диетологи и социальные работники. С 2010 г. реабилитация онкологических больных обозначена правительством как структурно финансируемая помощь в национальной системе медицинского страхования.

Таким образом, программы реабилитации больных злокачественными опухолями варьируют от амбулаторных программ, в таких странах, как Швеция, Норвегия и Нидерланды, программ в виде недельных стационарных курсов, в таких странах, как Финляндия, Дания, Исландия, Швеция и Норвегия, до 3-недельных стационарных программ в Германии (Koch, 2004; Koch, 2000) [36, 37].

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО

Психологическая (психосоциальная) реабилитация онкологического больного охватывает процессы психической и социальной адаптации пациента на всех этапах заболевания, включаясь в комплексный процесс восстановления. Многие модели реабилитации онкологического пациента содержат психосоциальный компонент восстановления функций: к примеру, модель Kornblith показывает, что психосоциальная адаптация к онкологическому заболеванию (на психологическом, профессиональном, сексуальном и социальном уровнях) и его лечение зависит от множества переменных, таких как лечебные мероприятия, побочные эффекты от лечения, взаимодействие с врачом/медперсоналом (Kornblith AB, et al., 1998) [39].

Необходимость психотерапевтической интервенции продиктована психотравмирующим характером ситуации онкологического заболевания, распространяющей свое влияние на все сферы жизни пациента как во время лечения, так и в период ремиссии. Принято считать, что онкологический больной на ранних этапах лечения находится в состоянии дистресса и нуждается в психологической помо-

щи. При этом встает необходимость понимания и дифференцирования групп пациентов с низким и высоким адаптационным потенциалом, учитывая изменчивость психосоциальных потребностей и личного опыта. С этой целью разработаны руководящие принципы, определяющие инструментарий диагностики и меры психосоциальной интервенции. Дистресс определяется как «неприятный опыт эмоционального, психологического, социального или духовного характера, который снижает способность справляться с заболеванием, его физическими симптомами и лечением. Дистресс включает в себя континуум от нормальных чувств уязвимости, печали и страха до таких состояний, как клиническая депрессия, беспокойство, паника, изоляция и экзистенциальный или духовный кризис» (Distress management: clinical practice guidelines, 2003) [22].

В исследовании Ronson A, Body JJ. показано, что значительное количество пациентов в ремиссии обнаруживает тяжелые психические расстройства: посттравматическое стрессовое расстройство; фобические расстройства; психогенную тошноту/рвоту; расстройства адаптации (Ronson A, Body JJ, 2002) [59]. Razavi et al. в ряде своих исследований подчеркивают необходимость всесторонней психосоциальной поддержки онкологических больных и их семей с учетом распространенности психосоциальных проблем и психических расстройств, наблюдаемых среди них (Razavi D., 1994; Razavi D. et al., 1995) [57, 58]. По его мнению, психосоциальные вмешательства, предназначенные для этой потребности, должны быть разделены на пять категорий: профилактику, раннее выявление, восстановление, поддержку и паллиативную помощь. Помимо эпидемиологии психических расстройств, также в литературе широко описаны другие факторы, влияющие на потребность пациента в психосоциальной реабилитации: психологическая поддержка (Omne PM et al., 1993), доступность информации о заболевании и лечении (Charavel M. et al., 1997), мультидисциплинарный подход в решении проблемы восстановительного лечения (Deshmane et al., 1995) [53, 14, 21].

Ряд исследований эффективности психосоциальной реабилитации (Newell et al., 2002; Andersen et al., 1992; Fawzy et al., 1995) показывает значительное улучшение в психологической и социальной сферах жизни онкологических больных: Gordon et al., используя психообразовательный метод, индивидуальное консультирование и мультидисциплинарный подход (одновременная консультация пациентами с группой специалистов), показали снижение уровня тревоги, повышение уверенности в социально-ролевом функционировании и возврат в профессию после лечения для больных раком молочной железы (РМЖ) и меланомой; Cheung et al. с помощью метода прогрессивной мышечной релаксации, аудиотерапии, поддерживающей психотерапии показали снижение уровня тревоги, повышение общего качества жизни в группе пациентов с колоректальным раком; Mishel et al. использовали в своей программе реабилитации групповые тренинги и обучение: тренинг по управлению неопределенностью, эмоциями, обучение навыкам общения, с помощью которых добился улучшения когнитивных навыков, изменение отношения к импотенции в группе больных раком предстательной

железы (РПЖ); Goodwin et al. пишут о снижении интенсивности болевых ощущений в группе женщин с РМЖ, прошедших программу поддерживающей экспрессивной групповой терапии; Walker et al. говорят об эффективности тренинга прогрессивной мышечной релаксации, обучения контролю над эмоциональным состоянием, которые посетили пациенты с РМЖ сразу после сеансов химиотерапии, в результате этого отмечается значительное снижение расстройств настроения, ухудшений общего состояния после химиотерапии [51, 3, 25, 15, 44, 64].

Разнообразие методов и подходов психосоциальной реабилитации позволяет работать с множеством симптомов и расстройств, однако невозможно добиться эффективной психосоциальной реабилитации без мероприятий по улучшению физического состояния – физическое и психосоциальное функционирование так тесно связаны, что сложно говорить об одном, не ссылаясь на другое. Можно с уверенностью сказать, что пациенты, возвращающиеся к физическому функционированию, менее предрасположены к возникновению или развитию тяжелых психических расстройств. Однако при всех прочих условиях одна из центральных задач психосоциальной реабилитации заключается в том, чтобы после завершения лечения страх рецидива и беспокойство за будущее не лишили пациента настоящего.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТРЕБНОСТЕЙ В РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО

Определение потребностей в реабилитации пациента в США и странах Европы осуществляется с использованием стандартизованных опросников, модулей и шкал, предназначенных для оценки качества жизни (КЖ), обобщенных либо ориентированных на конкретные проблемы пациентов (табл. 1).

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ВЛИЯНИЯ ДО-И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ И ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ РМЖ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным заболеванием у женщин, а лимфогенная недостаточность верхней конечности после диссекции подмышечных лимфатических узлов и лучевой терапии остается одним из основных долгосрочных осложнений. Пожилой возраст, большой объем операции, диссекция подмышечных узлов, лучевая терапия, послеоперационные осложнения и снижение диапазона движений в плечевом суставе являются значимыми факторами риска лимфогенной недостаточности. Это состояние может развиваться непосредственно после операции и/или послеоперационной лучевой терапии, а также через несколько месяцев и даже лет спустя. Лимфогенная недостаточность и низкий уровень физической активности приводят к значительной функциональной, психологиче-

Таблица 1. Наиболее часто используемые опросники и шкалы для оценки реабилитационных потребностей пациентов в онкологической практике

Опросники и шкалы	Источник
Качество жизни онкологических больных	
Опросник по качеству жизни (EORTC QLQ C30, Quality of Life Questionnaire Core-30,)	Aaronson N., 1993 [1]
Функциональная оценка терапии хронической болезни (FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)	Webster K., 2003 [67]
Общее качество жизни	
Ноттингемский профиль здоровья (NHP, Nottingham Health Profile)	Hunt S., 1981; Kohlmann T., 1997 [33, 38]
Опросник SF-36 (SF-36, Short Form 36)	Ware JE, 1994; Morfeld M., 2011 [66, 47]
Оценка восприятия заболевания	
Опросник восприятия болезни (IPQ-R, Illness Perception Questionnaire Revised)	Moss-Morris R., 2002 [48]
Многомерные шкалы локуса контроля здоровья (MHLC, Multidimensional Health Locus of Control scales)	Wallston K., 1978 [65]
Шкала чувства связности (SOC, Sense of Coherence Questionnaire)	Antonovsky A., 1993; Eriksson M., 2006 [5, 23]
Восприятие заболевания	
Оценка поведения в условиях онкологического заболевания (CBI, Cancer Behavior Inventory)	Merluzzi T., 2001 [42]
Опросник совладения со стрессом (Assessing coping strategies)	Carver C., 1989 [13]
Фрайбургский опросник переработки болезни (FKV, Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung)	Muthny F., 1989 [49]
Контрольный перечень способов копинга (WCCL, Ways of Coping Check List)	Folkman S., 2013 [26]
Социальная помощь	
Индекс шкалы социальной поддержки (ISSS, Index of Sojourner Social Support Scale)	Ong A., Ward C., 2005 [54]
Болевой синдром	
Многофакторный опросник для оценки боли (MPI, Multidimensional Pain Inventory)	Kerns R., 1985 [35]
Индекс ограничения жизнедеятельности (PDI, Pain disability Index)	Tait R., 1987 [60]
Тревога	
Опросник депрессии Бека (BDI-II, Beck Depression Inventory II)	Beck A., 1996 [7]
Термометр дистресса (DT, Distress Thermometer)	Holland J., 2007; Mitchell A., 2007 [32, 45]
Краткая информация о симптомах болезни (BSI, Brief Symptom Inventory)	Derogatis L., 1983; Derogatis L., 1999 [19, 20]
Опросник общего здоровья (GHQ, General Health Questionnaire)	Lundin A., 2016 [40]
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale)	Zigmond A., 1983; Bjelland I., 2002 [70, 8]

ской и социальной дезадаптации, снижающей качество жизни пациентов. Соответствующие физические упражнения могут иметь благоприятный эффект в виде улучшения физических функций и качества жизни, у пациентов, ранее получавших химиотерапию и лучевую терапию. В *таблице 2* представлен обзор исследований о влиянии физической активности в реабилитации больных РМЖ.

Внедрение программ раннего восстановления сыграло ключевую роль в общей хирургии в течение последних двух десятилетий. Программы раннего восстановления представляют собой концепцию многогранных подходов, направленных на снижение оперативного стресса и послеоперационных осложнений, ускорение выздоровления и улучшение результатов лечения пациентов. Данные программы охватывают все 3 этапа лечения: предоперационный (оценка, предоперационное обучение пациентов и информирование), интраоперационный (минимально инвазивная хирургия, стандартизированная анестезия) и послеоперационный (ранняя послеоперационная мобилизация, раннее пероральное питание, эффективное обезбоживание) (Buffart L., 2016) [12].

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ВЛИЯНИЯ ДО-И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ И ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Физические упражнения (Buffart L., 2013; Bourke L., 2016) [11, 9] и психосоциальные вмешательства (Тао W., 2015; Galway K., 2012) [61, 27] признаны важнейшими составляющими реабилитационных мероприятий у больных различными злокачественными новообразованиями, так как улучшают качество жизни и позволяют снизить утомляемость. В *таблице 3* представлен обзор клинических исследований о влиянии реабилитационных мероприятий в лечении онкоурологических пациентов.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ВЛИЯНИЯ ДО-И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ И ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Первичные опухоли костно-мышечной системы относительно редки (0,2–0,7% всех опухолей и около 6% злокачественных опухолей в педиатрическом возрасте) [24]. В настоящее время лишь небольшой процент пациентов с саркомами требует ампутации конечности, тогда как около 90% пациентов подвергаются органосохраняющим операциям. Выбор реконструкции зависит от большого количества факторов, включающих возраст, общее состояние здоровья, ожидаемую продолжительность жизни, психический статус и, наконец, восприятие пациента.

Таблица 2. Международный опыт влияния до- и послеоперационной физической и психосоциальной реабилитации на результаты лечения и функциональное состояние больных РМЖ, подвергающихся хирургическому лечению

Автор, год	п больных	Стадия заболевания	Тип вмешательства	Сроки оценки результатов	Методы оценки результатов	Результаты
Mutrie, 2007, [50]	203	0-III	Контролируемая 12-недельная групповая программа упражнений в дополнение к обычной активности по сравнению с группой обычной активности	12 недель и 6 месяцев	Качество жизни (FACT-G, FACT-B) Усталость (FACT-Fatigue) Депрессия (BDI)	Положительное влияние на качество жизни по шкале FACT-B (оценка эффекта 2,5 (CI 1,0–3,9), $p = 0,0007$), отсутствие существенного влияния на качество жизни по шкале FACT-G. Через шесть месяцев эффект был сохранен. Никаких различий между группами для других результатов не обнаружено
Courneya, 2007, [16]	242	I-IIIА	Обычная активность (ОА), контрольные упражнения (КУ), контрольные аэробные упражнения (КАУ)	9–24 недели	Качество жизни (FACTAnemia) Усталость (FACT-An) Депрессия (CESD) Тревога (STAI) Психосоциальное функционирование (RSES) Лимфовенозная недостаточность	Подшкала самооценки была выше в группе с КАУ (среднее значение 1,3 (CI 0,2–2,3), $p = 0,015$) и КУ (среднее значение 1,3 (CI 0,3–2,4), $p = 0,018$) по сравнению с группой ОА. Ни одно вмешательство не вызвало лимфо-венозной недостаточности или значительных побочных эффектов
Courneya, 2007 [17]	То же, что и Courneya et al. 2007	То же, что и Courneya et al. 2007	То же, что и Courneya et al. 2007	6 месяцев наблюдения Courneya et al. 2007	То же, что и Courneya et al. 2007	Группа КУ сообщила о значительно большей самооценке, чем группа ОА (скорректированное среднее значение 1,6, 95% ДИ 0,1–3,2, $p = 0,032$). Группа, выполняющая КАУ, сообщила о значительно более низкой тревожности, чем группа ОА (скорректированное среднее значение 4,7, 95% CI -9,3–0,0, $p = 0,049$)
Mock, 2005 [46]	119	0 – III	Домашняя базовая программа интенсивной ходьбы (6 недель) по сравнению с обычным уходом	До и после проведения исследования	Усталость (общий балл PFS) Физическое функционирование (MOS SF-36)	Анализ статистических данных не выявил значительных различий в группе по шкале усталости или физическому функционированию. При изучении пациентов, которые выполняли физические упражнения, было выявлено положительное влияние, отражающееся на шкале усталости

После ампутации нижней конечности требуется использование протеза, физиотерапия, физическая терапия, эрготерапия и психологическая реабилитация для достижения всех целей в наиболее короткие сроки. Было установлено, что применение физиотерапии в реабилитации больных с протезом оказывает значительное влияние на функциональное восстановление, снижение потребления энергии, улучшение баланса и нормализацию моделей походки (табл. 4).

Реабилитация людей с ампутациями нижних конечностей – это тема, которая должна быть в центре внимания исследований сегодня и в будущем. Анализ, представленный в таблице 4, показал, что существует неопределенность в отношении содержания, продолжительности и частоты реабилитационных мероприятий у больных опухолями опорно-двигательного аппарата.

Важно, что имеющиеся данные свидетельствуют о положительном эффекте реабилитации в онкологии, однако все еще есть некоторые проблемы, которые должны быть решены в ходе предстоящих исследований. Одна из таких проблем касается того, является ли улучшение состояния пациента, регистрируемое во

время проведения реабилитационных мероприятий, достаточно стабильным после их окончания. Фактически в некоторых исследованиях сообщалось об ухудшении качества жизни пациентов после выписки и снижении первоначально высоких показателей оценочных шкал (Weis J. et al., 2006) [68]. Другой проблемой является тот факт, что в большинстве исследований на сегодняшний день не используется рандомизированный принцип планирования исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, важнейший принцип реабилитации онкологических больных – это мультидисциплинарный, пациент-ориентированный и пациент-центрированный подход. Реабилитация онкологического больного должна начинаться с момента постановки онкологического диагноза и осуществляться мультидисциплинарной командой, в которой ключевую роль играет сам пациент и его родственники. Реабилитационный диагноз онкологических больных строится на Международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья (ВОЗ, 2001) [69].

Таблица 3. Международные опыт влияния до- и послеоперационной физической и психосоциальной реабилитации на результаты лечения и функциональное состояние онкологических больных, подвергшихся хирургическому лечению

Исследование	Группа с вмешательством							Наблюдение	Тип вмешательства (тип физических упражнений или психосоциального вмешательства)
	Период	Окружающая обстановка	Формат занятия	Длительность (минуты)	Частота	Продолжительность (недели)	Продолжительность (недели)		
Rosenfeld, 2014 [55]	Послеоперационный	Больница	Групповое	45	2 раза в неделю	12	12	Да, психотерапевт	Укрепляющие упражнения, тренировки на выносливость (ходьба), тренировка равновесия, развитие гибкости и упражнения на растяжку
		Дом	Индивидуальное	15	3-5 дней в неделю	12	12	Нет, ведение дневника	
	Предоперационный	Дом	Индивидуальное	-	2 раза в день	2	2	Нет, ведение дневника	Упражнения на развитие силы и выносливости: подъем с кровати и возвращение в нее, подъем стула, подъем по лестнице и ходьба в быстром темпе
				15	2 раза в день	2	2	Нет, ведение дневника	
Jensen, 2014 [34]	Послеоперационный	Больница	Не сообщалось	30	2 раза в день	1	1	Да, психотерапевт	Дыхательная гимнастика, кардиотренировка, тренировка мышц тела
	Послеоперационный	Дом	Индивидуальное	Нет данных	Не сообщалось	Не сообщалось	Не сообщалось	Нет	Комплекс упражнений для домашних тренировок
Valeeje, 2016 [6]	Предоперационный	Психологическая лаборатория	Групповое	60	2 раза в неделю	4	4	Да	Аэробные упражнения: разминка, велоэргометрия
Психосоциальные вмешательства									
Mansson, 1997 [41]	Послеоперационный	Дом	Индивидуальное	Нет данных	Еженедельно	4	4	Да	Психосоциальная поддержка: дискуссии о последствиях операции, практические и эмоциональные проблемы, влияние на настроение и отношение к партнеру и друзьям
	Послеоперационный	Телефон	Индивидуальное	Не сообщалось	Еженедельно	2	2	Да	
Ali, 1989 [2]	Предоперационный		Индивидуальное + другой формат	30-60	Однократно	Однократно	Однократно	Да	Психологическая образовательная подготовка: объяснение хирургической процедуры, место и внешний вид стомы, устройство, которое следует использовать после операции. Кроме того, пациентам предлагалось выражать страхи и тревоги в отношении социальных аспектов жизни со стомой, включая одежду, изменения образа тела, сексуальность, физические упражнения, активность и запахи
Rabow, 2015 [56]	Предоперационный	Встречи или телефонные консультации	Индивидуальное + другой формат	Не сообщалось	Не сообщалось	Не сообщалось	Не сообщалось	Да, сертифицированный врач паллиативной помощи или медсестра	Консультация специалиста, направленная на то, чтобы ориентировать пациента на предстоящую операцию и обеспечить контроль симптомов и ожиданий в послеоперационном периоде. Пациенты с оперативным вмешательством также получили специальную литературу и аудио-материалы для подготовки к операции
	Постоперационный	По телефону или лично	Индивидуальное + другой формат	Не сообщалось	Ежемесячно	6 месяцев	6 месяцев	Да, команда паллиативной помощи	Помощь в лечении симптомов заболевания и паллиативная помощь

Таблица 4. Международный опыт влияния до- и послеоперационной физической и психосоциальной реабилитации на результаты лечения и функциональное состояние больных со злокачественными новообразованиями опорно-двигательного аппарата, подвергающихся хирургическому лечению

Автор, год	Количество	Возраст, причина, уровень ампутации	Критерии включения	Тип вмешательства	Критерии оценки	Результаты
Nolan, 2012 [52]	ИГ: 8 КГ: 8	ИГ: 41,1 года КГ: 49 лет Травма, опухоль, врожденные аномалии ТТ, ТФ	Ампутация нижней конечности	ИГ: программа укрепления бедра КГ: обычная активность	Оценка силы сгибания и разгибания бедра; потребление кислорода при ходьбе со скоростью 1,0 м/с; возможность восстановления	Учебная программа способствует укреплению мышц бедра и позволяет обучить ходьбе и бегу
Darter, 2013 [18]	8	41,4 года Травма, опухоль ТФ	Односторонняя ТФ ампутация Протезирование с помощью микро-процессорного коленного блока	Обучение на беговой дорожке на дому	Характеристика походки (симметрия, длительность, длина шага, удобная скорость ходьбы, максимальная скорость ходьбы и 2-минутный тест)	Ходьба на беговой дорожке на дому – эффективный метод улучшения ходьбы при ТФ ампутациях
Andrysek, 2012 [4]	ИГ: 6 КГ: 10	ИГ: 11,8 ± 3,5 года КГ: 10,7 ± 2,8 года Остеосаркома, некротизирующий фасцит, ТТ, ТФ, ДК, ЛД, ЧАНК	Дети и подростки с односторонней трансформальной или ампутацией Ван Несса в течение последних 3 лет	Видеоигры	Контроль с использованием центра давления (COP) Функциональный баланс с использованием шкалы баланса и мобильности. Безопасность, осуществимость Заполнение анкет	Обучение на дому, основанное на видеоиграх, позволяет достичь высоких результатов у детей и подростков, подвергшихся ампутации нижних конечностей, но долгосрочное влияние упражнений остается неясным
Van De Meent, 2013 [63]	22	46,5 года Травма, опухоль ТФ	Пациенты с ТФ ампутацией и имплантацией остеointegrационного протеза	Весовые упражнения – программа прогрессивного восстановления нагрузки	Q-TFA, 6MWT, TUG Потребление O ₂ и скорость передвижения	Пациенты, подвергшиеся имплантации остеointegrационного протеза, имеют преимущество в способности передвижения и качестве жизни

Примечание. ИГ – исследуемая группа. КГ – контрольная группа. ТТ – транстибиальная ампутация. ТФ – трансформальная ампутация. ДК – дезартикуляция коленного сустава. ЛД – лодыжечная дезартикуляция. ЧАНК – частичная ампутация нижней конечности

Программы реабилитационных мероприятий в разных странах значительно варьируют, в зависимости от системы социального обеспечения, в которую они включены, от амбулаторных, в таких странах, как США, Швеция, Норвегия и Нидерланды, до стационарных недельных программ в таких странах, как Финляндия, Дания, Исландия, Швеция и Норвегия, а также 3-недельных стационарных программ в Германии.

Однако все еще есть проблемы, которые должны быть решены в ходе предстоящих исследований. Одна из этих проблем касается того, является ли улучшение

состояния, регистрируемое во время проведения реабилитационных мероприятий, достаточно стабильным после их окончания. Другой проблемой на сегодняшний день является тот факт, что большинство исследований являются наблюдательными, поэтому для подтверждения полученных результатов необходимо проведение рандомизированных многоцентровых исследований.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85: 365–376.
- Ali NS, Khalil HZ. Effect of psychoeducational intervention on anxiety among Egyptian bladder cancer patients. *Cancer Nurs*, 1989, 12: 236–242.
- Andersen BL. Psychological interventions for cancer patients to enhance the quality of life. *J Consult Clin Psychol*, 1992, 60(4): 552–568.
- Andrysek J, Klejman S, Steinnagel B. Preliminary evaluation of a commercially available video-game system as an adjunct therapeutic intervention for improving balance among children and adolescents with lower limb amputations. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2012, 93: 358–366.
- Antonovsky A. The structure and properties of the sense of coherence scale. *Soc Sci Med*, 1993, 36: 725–733.
- Banerjee S. Preoperative exercise protocol to aid recovery (PREPARE) in radical cystectomy: a randomized controlled feasibility study. Norwich: University of East Anglia. 2016.
- Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*, 1996, 67(3): 588–597.
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital anxiety and depression scale. an updated literature review. *J Psychosom Res*, 2002, 52(2): 69–77.
- Bourke L, Smith D, Steed L, Hooper R, Carter A, Catto J, et al. Exercise for men with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2016, 69(4): 693–703.
- Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol*, 2012, 13(8): 790–801.
- Buffart LM, Kalter J, Chinapaw MJ, Heymans MW, Aaronson NK, Courneya KS, et al. Predicting Optimal Cancer rehabilitation and supportive care (POLARIS): rationale and design for meta-analyses of individual patient data of randomized controlled trials that evaluate the effect of physical activity and psychosocial interventions on health-related quality of life in cancer survivors. *Syst Rev*, 2013, 2: 75.

12. Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK, et al. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: an individual patient data metaanalysis of 34 RCTs. *Cancer Treat Rev*, 2016, 52: 91–104.
13. Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol*, 1989, 56: 267–283.
14. Charavel M, Bremond A, Courtial I. Psychosocial profile of women seeking breast reconstruction. *Eur J Obstet Gynecol*, 1997, 74: 31–35.
15. Cheung YL, Molassiotis A, Chang AM. The effect of progressive muscle relaxation training on anxiety and quality of life after stoma surgery in colorectal cancer patients. *Psycho-Oncology*, 2003, 12(3): 254–266.
16. Courneya KS, Segal RJ, Gelmon K, Reid RD, Mackey JR, Friedenreich CM, et al. Six-month follow-up of patient-rated outcomes in a randomized controlled trial of exercise training during breast cancer chemotherapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(12): 2572–8.
17. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(28): 4396–404.
18. Darter BJ, Nielsen DH, Yack HJ, Janz K. Home-based treadmill training to improve gait performance in persons with a chronic transfemoral amputation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2013, 94: 2440–2447.
19. Derogatis LR, Melisaratos N. The brief symptom inventory: an introductory report. *Psychol Med*, 1983, 13(3): 595–605.
20. Derogatis LR, Savitz KL. The SCL-90-R, brief symptom inventory, and matching clinical rating scales. In Maruish ME (ed) *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment*, 2nd edn. Erlbaum. Mahwah, 1999: 679–724.
21. Deshmone VH, Parikh HK, Pinni S, Parikh DM, Rao RS. Laryngectomy: a quality of life assessment. *Indian J Cancer*, 1995, 32: 121–130.
22. Distress management: clinical practice guidelines. *J Natl Comprehensive Cancer Network*, 2003, 1(3): 344–374.
23. Eriksson M, Lindström B. Antonovsky's sense of coherence scale and the relation with health: a systematic review. *J Epidemiol Community Health*, 2006, 60(5): 376–381.
24. Estrada-Villaseñor E, Delgado Cedillo Ea, Rico Martínez G. Prevalence of bone neoplasms in adolescents and young adults. *Acta ortop Mex*, 2008, 22: 316–20.
25. Fawzy FI, Fawzy NW, Arndt LA, Pasnau RO. Critical review of psychosocial interventions in cancer care [review]. *Arch Gen Psychiatry*, 1995, 52(2): 100–113.
26. Folkman S. Ways of coping checklist (WCCL). In: Gellman MD, Turner JR (eds) *Encyclopedia of behavioral medicine*. Springer, 2013: 2041–2042.
27. Galway K, Black A, Cantwell M, Cardwell CR, Mills M, Donnelly M. Psychosocial interventions to improve quality of life and emotional well-being for recently diagnosed cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11: CD007064.
28. Gerber L, Vargo M, Smith R. Rehabilitation of the cancer patient. In: DeVita V et al (eds) *Cancer: principles and practice of oncology*, 7th edn. Lippincott William Philadelphia, 2005: 3089–3110.
29. Goodwin PJ, Black JT, Bordeleau LJ, Ganz PA. Health-related quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: taking stock. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(4): 263–281.
30. Gordon WA, Freidenbergs I, Diller L, Hibbard M, Wolf C, Levine L, et al. Efficacy of psychosocial intervention with cancer patients. *J Consult Clin Psychol*, 1980, 48(6): 743–759.
31. Hellbom M, Bergelt C, Bergenmar M, Gijsen B, Loge JH, Rautalahti M, et al. Cancer rehabilitation: a Nordic and European perspective. *Acta Oncol*, 2011, 50(2): 179–186.
32. Holland JC, Bultz BD. National comprehensive Cancer Network (NCCN) The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign. *J Natl Compr Canc Netw*, 2007, 5(1): 3–7.
33. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham health profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med A*, 1981, 15(3 Pt 1): 221–229.
34. Jensen BT, Jensen JB, Laustsen S, Petersen AK, Søndergaard I, Borre M. Multidisciplinary rehabilitation can impact on health-related quality of life outcome in radical cystectomy: secondary reported outcome of a randomized controlled trial. *J Multidiscip Health*, 2014, 7: 301–311.
35. Kerns RD, Turk DC, Rudy TE. The West Haven-Yale multidimensional pain inventory (WHYMPI). *Pain*, 1985, 23(4): 345–356.
36. Koch U, Gundelach C, Tiemann F, Mehnert A. Partial inpatient oncologic rehabilitation—results of a model project. *Rehabilitation*, 2000, 39(6): 363–372. German.
37. Koch U, Morfeld M. Chances for advancement of outpatient rehabilitation in Germany. *Rehabilitation*, 2004, 43(5): 284–95. German.
38. Kohlmann T, Bullinger M, Kirchberger-Blumstein I. German version of the Nottingham Health Profile (NHP): translation and psychometric validation. *Soz Präventivmed*, 1997, 42: 175–185.
39. Kornblith AB. Psychosocial adaptation of cancer survivors. In: Holland JC, Breitbart W, Jacobsen PB, et al. (eds). *PsychoOncology*. New York: Oxford University Press, 1998: 223–254.
40. Lundin A, Hallgren M, Theobald H, Hellgren C, Torgén M. Validity of the 12-item version of the General Health Questionnaire in detecting depression in the general population. *Public Health*, 2016, 136: 66–74.
41. Mansson A, Colleen S, Hermeren G, Johnson G. Which patients will benefit from psychosocial intervention after cystectomy for bladder cancer? *Br J Urol*, 1997, 80: 50–57.
42. Merluzzi TV, Nairn RC, Hegde K, Martinez Sanchez MA, Dunn L. Self-efficacy for coping with cancer: revision of the cancer behavior inventory (version 2.0). *Psychooncology*, 2001, 10(3): 206–217.
43. Meyer T, Gutenbrunner C, Bickenbach J, Cieza A, Melvin J, Stucki G. Towards a conceptual description of rehabilitation as a health strategy. *J Rehabil Med*, 2011, 43(9): 765–769.
44. Mishel MH, Belyea M, Germino BB, Stewart JL, Bailey DE Jr, Robertson C, et al. Helping patients with localized prostate carcinoma manage uncertainty and treatment side effects: nurse-delivered psychoeducational intervention over the telephone. *Cancer (Phila)*, 2002, 94(6): 1854–1866.
45. Mitchell AJ. Pooled results from 38 analyses of the accuracy of distress thermometer and other ultra-short methods of detecting cancer-related mood disorders. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 4670–4681.
46. Mock V, Frangakis C, Davidson NE, Ropka ME, Pickett M, Poniatowski B, et al. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *Psychooncology*, 2005, 14(6): 464–77.
47. Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. SF-36 Health Survey in Rehabilitation Research. Findings from the North German Network for Rehabilitation Research, NVRF, within the rehabilitation research funding program. *Rehabilitation*, 2003, 42(4): 218–25.
48. Moss-Morris R, Weinman J, Petrie K. The revised illness perception questionnaire (IPQ-R). *Psychol Health*, 2002, 17: 1–16.
49. Muthny FA. *Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung*, 1st edn. Weinheim. Beltz, 1989.
50. Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, Emslie C, Lee L, et al. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *BMI*, 2007, 334(7592): 517.
51. Newell SA, Sanson-Fisher RW, Savolainen NJ. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(8): 558–584.
52. Nolan L. A training programme to improve hip strength in persons with lower limb amputation. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2012, 44: 241–248.
53. Omne PM, Holmberg L, Bergstrom R, Sjoden PO, Burns T. Psychosocial adjustment among husbands of women treated for breast cancer, mastectomy vs. breast-conserving surgery. *Eur J Cancer*, 1993, 29: 1393–1397.
54. Ong ASJ, Ward C. The construction and validation of a social support measure for sojourners: the Index of Sojourner Social Support (ISSS) scale. *J Cross Cult Psychol*, 2005, 36: 637–661.
55. Porserud A, Sherif A and Tollback A. The effects of a physical exercise programme after radical cystectomy for urinary bladder cancer. A pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil*, 2014, 28: 451–459.
56. Rabow MW, Benner C, Shepard N, Meng MV. Concurrent urologic and palliative care after cystectomy for treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2015, 33: e23–e29.
57. Razavi D, Delvaux N. The psychiatrist's perspective on quality of life and quality of care in oncology: concepts, symptom management, communication issues. *Eur J Cancer*, 1995, 31: 25–29.
58. Razavi D. Depression and Cancer. *Encephale*, 1994, 20: 647–655.
59. Ronson A, Body JJ. Psychosocial rehabilitation of cancer patients after curative therapy. *Support Care Cancer*, 2002, 10(4): 281–291.
60. Tait RC, Pollard CA, Margolis RB, Duckro PN, Krause SJ. The pain disability index: psychometric and validity data. *Arch Phys Med Rehabil*, 1987, 68(7): 438–441.
61. Tao WW, Jiang P, Liu Y, Aunguroch Y, Tao XM. Psycho-oncologic interventions to reduce distress in cancer patients: a metaanalysis of controlled clinical studies published in People's Republic of China. *Psychooncology*, 2015, 24(3): 269–278.
62. Ullrich A, Mehnert A. Psychometric Evaluation and validation of an 8-item short version of the scales for Social support in case of illness (SSUK) in cancer patients. *Klin Diagn Eval*, 2010, 3(4): 259–381. German.
63. Van De Meent H, Hopman M, Frölike J. Walking ability and quality of life in subjects with transfemoral amputation: A comparison of osseointegration with socket prostheses. *Archives of Physical Medicine Rehabilitation*, 2013, 94: 2174–2178.
64. Walker LG, Walker MB, Ogston K, Heys SD, Ah-See AK, Miller ID, et al. Psychological, clinical and pathological effects of relaxation training and guided imagery during primary chemotherapy. *Br J Cancer*, 1999, 80(1–2): 262–268.
65. Wallston KA, Wallston BS, De Vellis R. Development of the multidimensional health locus of control (MHLC) scales. *Health Education Monographs*, 1978, 6: 160–170.
66. Ware JE, Kosinski M, Keller SK. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual. The Health Institute. Boston, 1994.
67. Webster K, Cella D, Yost K. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*, 2003, 1: 79.
68. Weis J, Moser MT, Bartsch HH. Goal-oriented evaluation of inpatient rehabilitation programs for women with breast cancer (ZESOR-Study). In: Jäckel W, Bengel J, Herdt J (eds) *Research in rehabilitation: results of a research network in Southwest Germany*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2006: 162–171.
69. WHO (2001) International classification of functioning, disability and health. WHO, Geneva
70. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 1983, 67(6): 361–370.



РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ
ОНКОЛОГОВ



НИИ детской онкологии
и гематологии



ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.М. БЛОХИНА»
МИНЗДРАВА РОССИИ



ФОНД ПОДДЕРЖКИ
ПРОТИВОРАКОВЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
«ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»



МЕДИЦИНА
СЕГОДНЯ

VII СЪЕЗД ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ РОССИИ

pediatriconcology.ru

25–26 октября в Москве пройдет VII Съезд детских онкологов России с международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии», организованный Российским обществом детских онкологов.

В программу Съезда включены:

Организация медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями
Эпидемиология и статистика опухолевых заболеваний у детей
Достижения и перспективы визуализирующих методов диагностики в детской онкологии
Анестезиологическое пособие в детской онкологии

Морфологическая диагностика
Химиотерапия
Иммунотерапия
Хирургия
Трансплантация стволовых клеток
Лазерная хирургия
Осложнения противоопухолевого лечения
Офтальмоонкология
Сестринский уход

Участие в Съезде бесплатное для всех желающих, регистрация и сбор тезисов открыты на сайте: pediatriconcology.ru/rodo2018

Приглашаем вас принять участие!

ПО ВСЕМ ОРГАНИЗАЦИОННЫМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАЙТЕСЬ
К ТЕХНИЧЕСКОМУ ОРГАНИЗАТОРУ СЪЕЗДА – ООО «МЕДИЦИНА СЕГОДНЯ»:
+7 (495) 419-02-99, org@protiv-raka.ru.

И.Б. КОНОНЕНКО¹, к.м.н., А.В. СНЕГОВОЙ¹, д.м.н., Е.И. КОВАЛЕНКО¹, к.м.н., Л.В. МАНЗЮК¹, д.м.н., профессор, В.Ю. СЕЛЬЧУК², д.м.н., профессор
¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

ВАЖНОСТЬ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН

ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ЭНДОКРИНОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эффективность добавления овариальной супрессии к тамоксифену или к ингибиторам ароматазы после адъювантной химиотерапии для женщин моложе 35 лет или старше, но при наличии хотя бы одного фактора высокого риска рецидива доказана в рандомизированных клинических исследованиях.

Однако отсутствие четких критериев оценки функции яичников после проведения гонадотоксичной химиотерапии, особенно у женщин в перименопаузе, значительно затрудняет выбор правильной тактики эндокринотерапии. Несмотря на доказанную эффективность в исследованиях SOFT и TEXT ингибиторов ароматазы в адъювантной терапии рака молочной железы у женщин с сохраненной функцией яичников, по мнению многих экспертов, данная тактика требует более дифференцированного подхода.

На основании международных исследований, имеющихся в литературе, по особенностям менструального цикла у женщин с гормоночувствительным раком молочной железы после химиотерапии были выделены относительные факторы (критерии STRAW, возраст, гонадотоксичность химиотерапии) определения вероятности восстановления функции яичников. Внедрение данных методов оценки овариальной функции после химиотерапии у женщин в пременопаузе в клинические рекомендации по адъювантному лечению раннего рака молочной железы, возможно, сделает выбор в пользу овариальной супрессии более обоснованным не только с клинической, но и с физиологической точки зрения.

Ключевые слова: рак молочной железы, пременопауза, овариальная супрессия, ингибиторы ароматазы.

I.B. KONONENKO¹, A.V. SNEGOVOI¹, E.I. KOVALENKO¹, L.V. MANZYUK¹, V.Yu. SELCHUK²

¹ N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia

IMPORTANCE OF EVALUATION OF OVARIAN FUNCTION IN WOMEN WITH BREAST CANCER WHEN USING ENDOCRINOTHERAPY

The randomized clinical trials showed the effectiveness of the addition of ovarian suppression to tamoxifen or to aromatase inhibitors after adjuvant chemotherapy in women younger or older than 35 years, but with at least one high-risk factor for recurrence.

However, the lack of clear criteria for evaluating the ovarian function after gonadotoxic chemotherapy, especially in women in the perimenopause, significantly complicates the choice of the right tactics for endocrine therapy. Despite proven efficacy of aromatase inhibitors as part of the adjuvant breast cancer therapy in women with preserved ovarian function in SOFT and TEXT trials, this tactic requires a more differentiated approach, according to many experts.

The relative factors (STRAW criteria, age, gonadotoxicity of chemotherapy) for determining the probability of restoration of ovarian function after the chemotherapy were determined using the characteristics of the menstrual cycle in women with hormone-sensitive breast cancer based on the international trials available in the literature. The introduction of these methods for evaluating the ovarian function after chemotherapy in premenopausal women into the clinical guidelines for the adjuvant management of early breast cancer may make the choice of ovarian suppression more appropriate not only from the clinical, but also from the physiological point of view.

Keywords: breast cancer, premenopause, ovarian suppression, aromatase inhibitors.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частое онкологическое заболевание у женщин во многих странах мира. Примерно 40–50% опухолей диагностируется до наступления менопаузы или в репродуктивном возрасте [1, 2].

Выбор оптимальной адъювантной эндокринотерапии у таких женщин зависит не только от клинических и биологических характеристик опухоли, но и от состояния овариальной функции [3]. Поэтому оценка менструального статуса у пациенток репродуктивного возраста, получающих противоопухолевую химио- или гормонотерапию, очень важна. Однако многолетние дискуссии о

необходимости дополнительной овариальной супрессии (ОС) женщинам моложе 50 лет оставляют больше вопросов, чем ответов.

После включения химиотерапии с последующим назначением тамоксифена в стандарты адъювантного лечения РМЖ роль дополнительной ОС оказалась не ясна. Применение этих методов ассоциируется с прекращением менструации и часто – выключением функции яичников (ВФЯ) [4, 5]. Два крупных метаанализа 2007 и 2009 гг., включающих 30 исследований и 25 000 пациенток, а также итоговый обзор группы Cancer Care Ontario, не продемонстрировали преимущества по эффективности от добавления овариальной супрессии к стандартным

методам адъювантной терапии (тамоксифен ± химиотерапия) [6, 7]. В результате авторитетные экспертные группы признали прием тамоксифена в течение 5 лет оптимальным методом адъювантной эндокринотерапии для женщин в перименопаузе [8, 9]. Однако большинство экспертов полагают, что полученные данные недостаточно объективны для окончательных выводов, так как исследования имели различный дизайн и критерии оценки менструального статуса [6, 10].

В 2014 г. были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований III фазы TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) и SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial), оценивающих роль добавления ОС к адъювантной гормонотерапии у пациенток с сохраненной овариальной функцией. Комбинированный анализ исследований TEXT и SOFT продемонстрировал абсолютное преимущество в отношении безрецидивной выживаемости, риска рецидива и времени до отдаленных метастазов при добавлении ОС и к тамоксифену, и к ингибиторам ароматазы. [11]. Принимая во внимание полученные результаты и клиническую значимость исследований TEXT и SOFT, на 14-й Международной конференции по РМЖ в Санкт-Галлене большинство экспертов проголосовали в пользу добавления овариальной супрессии к тамоксифену или к ингибиторам ароматазы после адъювантной химиотерапии пациенткам в возрасте моложе 35 лет. Для женщин ≥ 35 лет назначение овариальной супрессии целесообразно при сохранении пременопаузального уровня эстрадиола после адъювантной химиотерапии, а также пациенткам с неблагоприятными факторами прогноза – метастатическое поражение ≥ 4 подмышечных лимфатических узлов, высокая степень злокачественности первичной опухоли (G3) [12]. Теоретически эти рекомендации позволяют выбрать целевую популяцию больных для исключения функции яичников. Однако, как и ранее, в этих исследованиях не представлены четкие критерии оценки овариальной функции после химиотерапии, а это имеет принципиальное значение.

АМЕНОРЕЯ И МЕНОПАУЗА, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ХИМИОТЕРАПИЕЙ (АИХ И МИХ)

Нарушение функции яичников на фоне химиотерапии, прежде всего, связано с цитотоксическим повреждением – воздействием на гормонопродуцирующие клетки (гранулезные и тека-клетки) [13, 14]. Кроме того, химиотерапия оказывает не прямое воздействие на гипоталамо-гипофизарную систему и способствует развитию гипогонадизма [15]. В результате нарушается менструальный цикл или развивается аменорея [14, 16].

Существуют различные временные интервалы определения аменореи. Общепринятым считается отсутствие менструального цикла в течение 3 и более месяцев на фоне химиотерапии и менее 12 месяцев после окончания у женщин с нормальным менструальным циклом до начала лечения [15, 17].

В ряде случаев аменорея может быть необратимой, что расценивается как наступление менопаузы.

Менопауза – это фиксированное во времени событие, свидетельствующее о прекращении функции яичников. Средний возраст наступления менопаузы для здоровой популяции составляет 52 года [18]. Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно – спустя 12 месяцев отсутствия менструации [19]. По терминологии ВОЗ, менопауза, индуцированная химиотерапией, – это аменорея продолжительностью более 12 месяцев после окончания химиотерапии [20]. Однако к данному определению следует относиться с осторожностью, поскольку отсутствие менструации и менопаузальный уровень половых гормонов, определяемый через 12 и более месяцев от последней менструации у пациенток, получавших химиотерапию, может быть только суррогатным маркером истинной менопаузы. Оставшиеся жизнеспособные фолликулы могут выходить из примордиального пула иногда и через годы после окончания химиотерапии с восстановлением уровня гонадотропинов до пременопаузальных значений и менструального цикла [16, 21].

Выбор оптимальной адъювантной эндокринотерапии у таких женщин зависит не только от клинических и биологических характеристик опухоли, но и от состояния овариальной функции

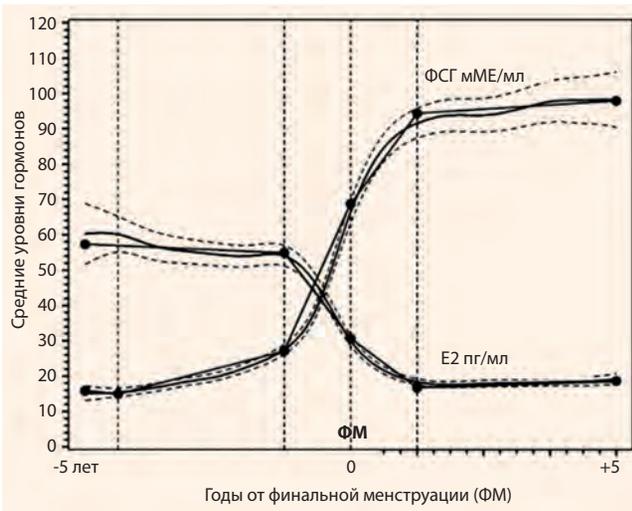
К сожалению, абсолютные пограничные значения гормонов, гарантирующие необратимость процесса, не установлены, поэтому оценить истинный менструальный цикл непосредственно после химиотерапии бывает затруднительно [22, 23].

ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЯИЧНИКОВ

Существует три физиологически важных эстрогена: эстрон (Е1), эстрадиол (Е2) и эстриол (Е3). Яичники секретируют вдвое больше эстрадиола, который характеризуется наивысшей биологической активностью по сравнению с эстроном. Последний обладает лишь 10%-ной эстрогенной активностью по сравнению с эстрадиолом и поэтому не является клинически значимым. Эстриол – наименее активный из трех указанных эстрогенов. Синтез эстрогенов в гранулезных клетках яичников контролируется фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим гормоном (ЛГ) гипофиза по принципу обратной связи.

Возрастные изменения в репродуктивной системе в основном определяются процессами, происходящими в гипоталамусе, гипофизе и яичниках. К концу репродуктивного периода логарифмическое снижение числа гранулезных клеток сопровождается истощением запаса ооцитов, прекращением фолликулогенеза и снижением продукции эстрадиола, что соответствует периоду перехода в менопаузу. После наступления финальной менструации (ФМ) и в период менопаузы уровень эстрадиола стабильно низкий (< 20 пг/мл) и сопровождается стойким повышением уровня ФСГ (рис. 1) [24].

Рисунок 1. Средние популяционные изменения гормональной активности у женщин



Для определения этапа менопаузального перехода (МП) у здоровых женщин наиболее информативными биомаркерами являются эстрадиол, ФСГ, антимюллеров гормон (АМГ). Другие репродуктивные гормоны, включая лютеинизирующий гормон, прогестерон также изучались, но оказались недостаточно информативны [25]. Уровень половых гормонов обычно коррелирует с возрастом женщины, но не всегда такая закономерность является абсолютной. Например, у женщин в постменопаузе с ожирением эстрадиол может быть высоким из-за повышенной ароматазной активности клеток жировой ткани, в то время как никотин и его метаболит котинин, ингибирующий ароматазу, приводит к снижению уровня эстрадиола у молодых курящих женщин [26, 27].

Химиотерапия является одним из факторов, негативно влияющих на определение истинной гормональной активности яичников. В результате прямого цитотоксического повреждения яичников часто наблюдается снижение эстрадиола, АМГ и, как следствие, повышение уровня ФСГ независимо от возраста женщины. Практическая ценность определения АМГ доказана для оценки прогноза сохранения фертильности, поскольку этот гормон строго коррелирует с числом антральных фолликулов и его снижение наблюдается уже за 3–6 лет до менопаузы [28, 29].

Для определения гормональной активности яичников на фоне противоопухолевой лекарственной терапии наибольшее значение имеет оценка уровня эстрадиола и ФСГ. Однако определение этих гормонов в сыворотке крови и интерпретация полученных результатов в клинической практике оказались непростой задачей. Чувствительность традиционного иммуногистохимического (ИГХ) метода оценки недостаточно высока, и частота ложных результатов может достигать 25–40% [27]. Наиболее современным методом определения уровня биомаркеров является технология масс-спектрометрии в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией, которая обеспечивает практически 100%-ную специфичность,

необходимую чувствительность и не требует трудоемкой процедуры подготовки исследуемого биологического материала. Но доступность этого метода ограничена, и не все лаборатории оснащены таким оборудованием.

К тому же не установлены пограничные количественные значения маркеров репродуктивной системы, отражающие истинное состояние овариальной функции после химиотерапии.

Поэтому при отсутствии точных методов оценки гормональной активности яичников после химиотерапии у женщин в перименопаузе существует необходимость изучения других предикторов состояния овариальной функции [30, 31].

ПРЕДИКТОРЫ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Оценка состояния репродуктивной системы до начала химиотерапии, особенно у пациенток в перименопаузе, имеет важное клиническое значение.

В 2001 г. рабочей группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop STRAW) разработана система критериев, оценивающих разные возрастные периоды функционирования репродуктивной системы. Согласно последнему пересмотру в 2011 г. (STRAW+10), жизнь взрослой женщины делится на три долгосрочных периода: репродуктивная стадия, переходный период, т. е. этап перехода в менопаузу, и постменопауза. Эти три стадии в целом включают семь этапов, при этом нулевой точкой является финальная менструация (рис. 2) [24]. Для характеристики этих этапов учитывают менструальный цикл, биохимические показатели и клинические симптомы.

Комбинированный анализ исследований TEXT и SOFT продемонстрировал абсолютное преимущество в отношении безрецидивной выживаемости, риска рецидива и времени до отдаленных метастазов при добавлении ОС и к тамоксифену, и к ингибиторам ароматазы

Отсутствие стандартизированных аналитических методов определения количественных значений биомаркеров ограничило их включение в критерии STRAW+10, за исключением уровня ФСГ, определяемого в поздней переходной стадии. По статистике, большинство женщин с гормонопозитивным РМЖ находятся в состоянии менопаузального перехода, который характеризуется вариабельностью продолжительности менструальных циклов и колебаниями уровня половых гормонов. Определение состояния овариальной функции у таких женщин после проведения адъювантной химиотерапии крайне затруднено. Состояние репродуктивной системы женщины до начала химиотерапии может быть одним из предикторов овариальной функции после химиотерапии. Особенно важно идентифицировать поздний этап менопаузального перехода (аменорея ≥ 60 дней, вариабельность менструальных циклов и уровня гормонов).

Назначение таким женщинам овариальной супрессии нецелесообразно, так как вероятность восстановления овариальной функции яичников после химиотерапии у них очень низка [25].

Важным предиктором овариальной функции является возраст [30, 31].

Коррелирующей с ним фолликулярный пул предопределяет чувствительность яичников к цитотоксическому повреждению и предрасположенность оставшихся ооцитов к апоптозу [32].

По данным литературы, риск развития аменореи, индуцированной химиотерапией у женщин моложе 40 лет, варьирует от 0 до 60%, а в возрасте 40 лет и старше – от 40 до 100% [33]. Восстановление менструации после химиотерапии чаще наблюдается у женщин более молодого возраста и реже после 40 лет [16].

В исследовании IBCSGIV проведено наиболее гонадотоксичного адъювантного режима CMF (3–9 циклов) ассоциировалось с развитием аменореи у большинства женщин. Восстановление менструации отмечалось у 43% пациенток моложе 40 лет и лишь у 9% в возрасте старше 40 лет [34].

В другом исследовании NSABPB30 проанализировано 708 пациенток РМЖ, которым проводилась адъювантная химиотерапия антрациклинами и доцетакселом. Восстановление менструации в течение 24 месяцев после химиотерапии наблюдалось у 45,3, 10,9 и 3,2% пациенток в возрасте моложе 40 лет, 40–50 и старше 50 лет соответственно [35].

В проспективном исследовании Jeanne A. Petrek с соавтор. [36] оценили овариальную функцию после адъювантной химиотерапии у 595 женщин РМЖ в возрасте

от 20 до 45 лет. В течение года после окончания химиотерапии менструация восстановилась у 87% пациенток моложе 35 лет и лишь у 28% в возрасте 40 лет и старше. В исследовании возраст женщин достоверно коррелировал с менструальным циклом ($p < 0,001$). На рисунке 3 представлена корреляция возраста и менструального цикла.

Наиболее современным методом определения уровня биомаркеров является технология масс-спектрометрии в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией, которая обеспечивает практически 100%-ную специфичность, необходимую чувствительность и не требует трудоемкой процедуры подготовки исследуемого биологического материала

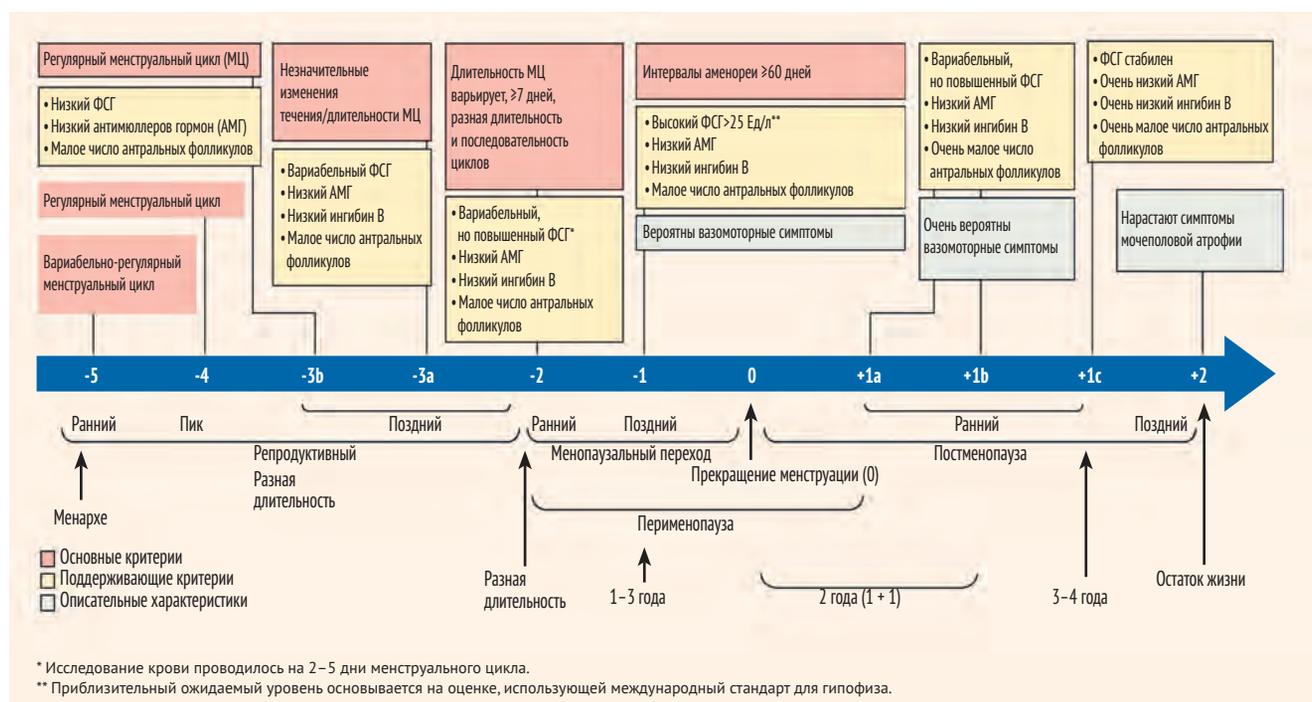
Проникновение противоопухолевых препаратов через гематофолликулярный барьер и повреждающее воздействие на гормонопродуцирующие клетки яичников зависит от вида цитостатика и дозы [30].

Эффективность современных режимов химиотерапии обусловлена включением в схему двух и более противоопухолевых агентов, что достоверно коррелирует со степенью нарушения функции яичников [37].

Vines J. с соавт. показали, что более длительная аменорея ассоциируется с режимами CMF, CEF/CAF по сравнению с режимом AC [15].

Гонадотоксичность таксанов, входящих в стандарты адъювантной химиотерапии, четко не установлена. Частота аменореи отличается в разных исследованиях.

Рисунок 2. STRAW+10: этапы старения репродуктивной системы женщин



Возможно, это связано с тем, что в адъювантном режиме таксаны применяются конкурентно или последовательно с антрациклинами и циклофосфаном [38]. Сравнение комбинации АС с последующим доцетакселом, ТАС или АТ показало, что последний режим ассоциируется с меньшим риском развития аменореи: 69,8%, 57,7%, 37,9% соответственно. Аменорея, индуцированная таксанами, обычно носит обратимый характер, и менструальный цикл восстанавливается в течение 12 месяцев после химиотерапии [39].

Интересные данные были получены в исследовании Jeanne A. Petrek. Оказалось, что после режима CMF, признанного наиболее гонадотоксичным, менструальный цикл восстанавливается в течение месяца у половины женщин (48%). Однако к 3 годам наблюдения в этом исследовании количество менструирующих женщин снизилось до 18%. В то же время после антрациклинов и таксанов отмечена другая тенденция: через месяц лишь у 20% восстановилась менструация, однако к концу наблюдения количество менструирующих женщин увеличилось практически 3 раза (рис. 4) [36, 40]. Полученные данные могут представлять практическую ценность при оценке перспективы овариальной функции после различных режимов химиотерапии.

В 2007 г. Mark Clemons выделил группы риска развития менопаузы в зависимости от возраста и режима химиотерапии (табл.) [41, 42].

При отсутствии идеальных методов определения гормональной активности яичников у женщин в перименопаузе после химиотерапии относительные факторы (критерии STRAW, возраст, гонадотоксичность химиотерапии) могут помочь онкологу при выборе эндокринотерапии.

Рисунок 3. Менструальный цикл в зависимости от возраста

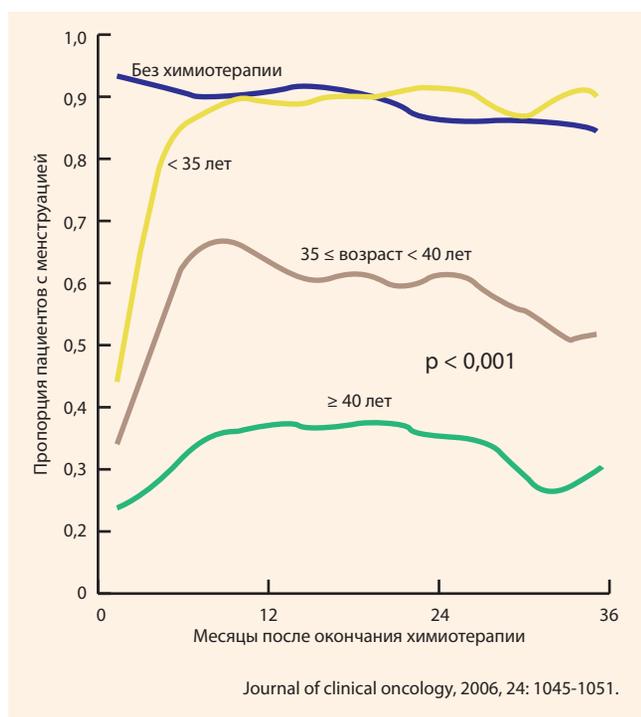


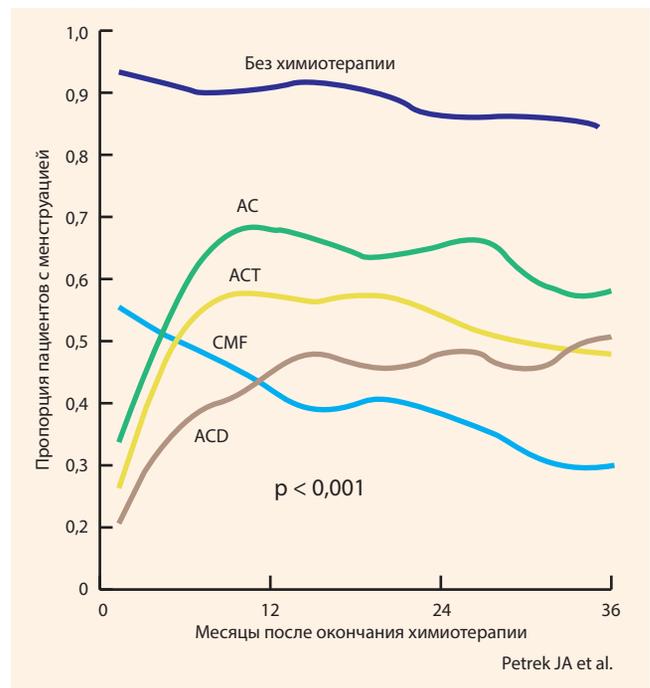
Таблица. Риск развития цитостатической менопаузы

Риск	Режим	Возраст
Высокий > 80%	CMF FEC FAC × 6 циклов	Возраст ≥40 лет
Промежуточный риск	CMF FEC FAC × 6 циклов	30–39 лет
	AC, EC × 4 Режимы с таксанами	≥40 лет
Низкий риск < 20% Отсутствие риска	CMF FEC FAC × 6 циклов AC, EC × 4	<30 лет <40 лет

ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМенопаузе

Успехи адъювантной эндокринотерапии в последние годы связаны с применением ингибиторов ароматазы (ИА) [43, 44]. У пациенток в постменопаузе ингибирование ароматизации андростендиона в надпочечниках, жировой, мышечной ткани, коже, печени обеспечивает снижение синтеза 80–95% эстрогенов. Однако у женщин репродуктивного возраста или в период перименопаузы снижение концентрации эстрогенов в крови таким путем приводит к увеличению продукции ФСГ, стимуляции функционирующих яичников и, как следствие, повышению продукции эстрадиола за счет механизма обратной связи [45].

Рисунок 4. Влияние режима химиотерапии на менструальный цикл



На *рисунке 5* представлен эффект стимуляции яичников ингибиторами ароматазы у женщин репродуктивного возраста и в перименопаузе.

В связи с тем, что прием ИА ассоциируется с риском восстановления менструального цикла и нежелательной беременностью, назначение ИА женщинам репродуктивного возраста или в перименопаузе не рекомендовано [45, 46].

Более надежной тактикой гормонотерапии для таких пациенток оказалось применение ингибиторов ароматазы в комбинации с синтетическим аналогом природного лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг гормона (ЛГРГ) гипофиза (гозерелин, трипторелин, бусерелин). Позитивные результаты такой комбинации были продемонстрированы в исследованиях SOFT и TEXT [11]. Применение экземестана на фоне овариальной супрессии у пременопаузальных пациенток после проведения химиотерапии в исследовании SOFT позволило добиться 5%-ного абсолютного выигрыша в 5-летней безрецидивной выживаемости, а в группе промежуточного и высокого риска рецидива этот показатель составил от 10% до 15%. Аналогичные результаты были получены и в исследовании TEXT [11, 47].

Исследования SOFT и TEXT послужили основанием для включения ингибиторов ароматазы в сочетании с овариальной супрессией практически во все международные рекомендации по адъювантной гормонотерапии рака молочной железы [48–50].

Однако многие эксперты считают, что назначение такой терапии женщинам репродуктивного возраста требует дальнейшего изучения [50–52].

С этой целью в рамках исследования SOFT выполнен дополнительный анализ SOFT-EST. У 116 пациенток были взяты образцы крови для оценки уровня фракций эстрогенов (эстрадиол E2, эстрон E1, эстрон сульфат E1S) в течение 48 месяцев терапии экземестаном + трипторелин или тамоксифеном + трипторелин [53]. Авторами были представлены результаты первых 12 месяцев наблюдения, включающие оценку эстрадиола, ФСГ, ЛГ (*рис. 6*). По

результатам предварительного анализа в группе экземестан + трипторелин 66% пациенток имели более значимую редукцию (>95%) E2 по сравнению с применением тамоксифена + ОС. Однако у 34% женщин, получавших экземестан и трипторелин, уровень E2 был выше допустимого для назначения ИА (>2,72 пг/мл (> 10 пмоль/л)), что расценивалось как неоптимальная овариальная супрессия. Результаты представлены на *рисунке 6* [54].

Наиболее часто уровень эстрадиола более 2,72 отмечался у пациенток моложе 35 лет, или не получавших ХТ, или с низким уровнем ФСГ и ЛГ до лечения (для каждого $p < 0,01$), а также с высоким индексом массы тела ($p = 0,05$). Поскольку финальный анализ исследования SOFT-EST будет представлен после 4 лет наблюдения, судить о влиянии неоптимальной супрессии эстрадиола на отдаленные результаты пока затруднительно.

В связи с тем, что прием ИА ассоциируется с риском восстановления менструального цикла и нежелательной беременностью, назначение ИА женщинам репродуктивного возраста или в перименопаузе не рекомендовано

Однако негативное влияние высокого индекса массы тела (ИМТ) у пременопаузальных пациенток на результаты терапии анастрозолом + гозерелин было продемонстрировано в исследовании ABCSG12. У этих женщин отмечался более высокий риск рецидива и риск смерти по сравнению с такой же группой больных, но получавших тамоксифен + гозерелин [55]. По мнению авторов, такие результаты могли быть обусловлены неоптимальной супрессией эстрадиола, что наиболее часто наблюдалось у женщин с превышением веса на фоне терапии анастрозолом [55].

Необходимо проведение крупномасштабных исследований с целью получения более точных данных о динамике маркеров овариальной супрессии на фоне ингиби-

Рисунок 5. Стимуляция яичников ингибиторами ароматазы у женщин репродуктивного возраста и в перименопаузе

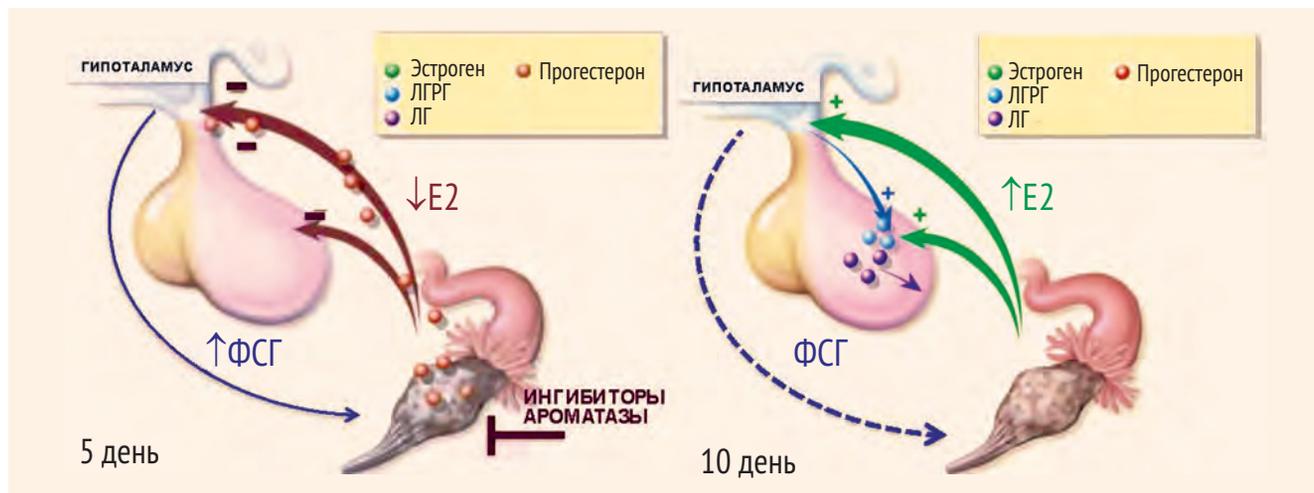
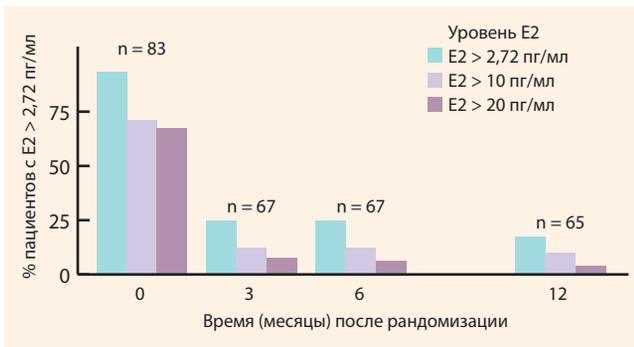


Рисунок 6. Пациенты с уровнем E2 > 2,72 пг/мл в группе экземестан + трипторелин



торов ароматазы в зависимости от демографических и клинических характеристик женщин и влияния этих показателей на отдаленные результаты лечения.

С этой целью в отделении амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проводится пилотное исследование, включающее пременопаузальных женщин с гормонопозитивным раком молочной железы с показанием к «выключению» функции яичников и назначению тамоксифена или ингибиторов ароматазы. Критерии включения: пациентки, не достигшие менопаузального значения эстрадиола и ФСГ после проведения нео- или адъювантной химиотерапии. Для достижения овариальной супрессии мы выбрали агонист ГнРГ – Бусерелин-депо. При выборе учитывалась высокая биологическая активность этого препарата по сравнению с другими аналогами ГнРГ [56, 57].

Уникальная модификация молекулы обеспечивает более высокое связывающее сродство с рецепторами

ГнРГ. В рамках исследования проводится мониторинг биохимических маркеров овариальной функции в определенные временные интервалы (до начала всех курсов химиотерапии, после ее завершения, после 3 введений Бусерелин-депо и на фоне терапии ингибиторами ароматазы). Результаты исследования будут опубликованы после завершения статистической обработки полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндокринотерапия раннего гормонопозитивного рака молочной железы является важным компонентом адъювантного лечения. Доказана клиническая значимость добавления овариальной супрессии к тамоксифену или к ингибиторам ароматазы для женщин в перименопаузе после адъювантной химиотерапии. Однако выбор оптимальной терапии для пациенток старше 35 лет далеко не прост, поскольку эта группа неоднородна по менструальному статусу. Ситуацию усложняет отсутствие четких критериев оценки функции яичников после проведения гонадотоксичной химиотерапии. Тем не менее такие факторы, как возраст, вид и режим химиотерапии, а также показатели эстрадиола и ФСГ, позволяют определить вероятность восстановления функции яичников и назначать овариальную супрессию более обоснованно с физиологической точки зрения.

Выбор ингибиторов ароматазы в адъювантной терапии рака молочной железы у женщин с сохраненной функцией яичников, несмотря на доказанную эффективность в исследованиях SOFT и TEXT, по мнению многих экспертов, требует более дифференцированного подхода. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

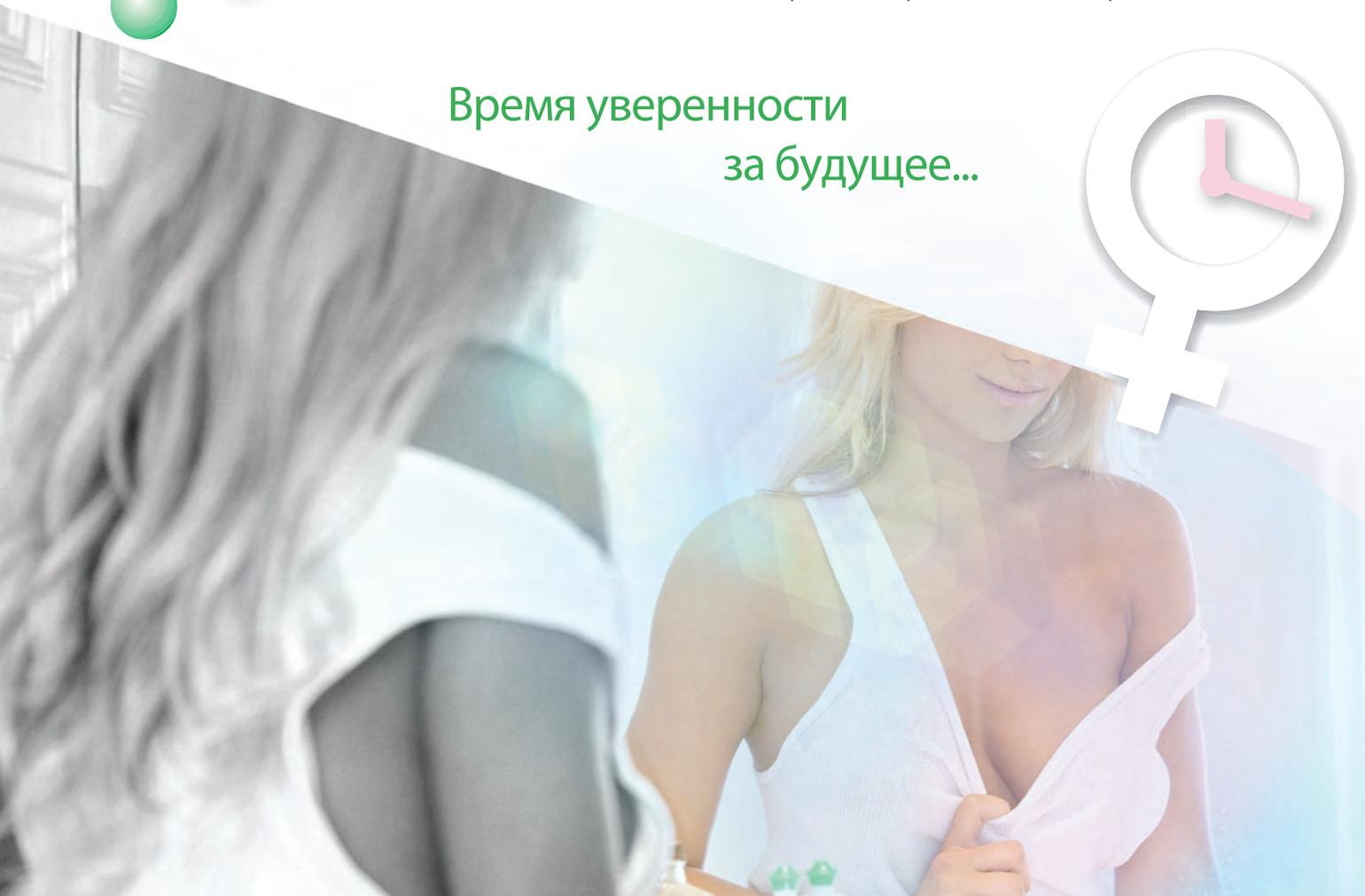
- Berliere M, Galant Ch, Dalenc F, Duhoux FP, Leconte I, Baurain JF, Machiels JP, Dellvigne L, Fellah L, and Piette P. Chemotherapy-Related Amenorrhoea in Breast Cancer: Review of the Main Published Studies, Biomarkers of Ovarian Function and Mechanisms Involved in Ovarian Toxicity. INTECH Open Access Publisher, 2011.
- Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Orecchia R, Catalano G, Galimberti V, Nole F, Martinelli G and Goldhirsch A. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Annals of Oncology*, 2002, 13(2): 273-279.
- Goldhirsch A, Wood W, Coates A, Gelber R, Thurlimann B and Senn H. 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. *Annals of Oncology*, 2011, 22(8): 1736-1747.
- Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 2005, 365(9472): 1687-1717.
- Yan S, Li K, Jiao X and Zou H. Tamoxifen with ovarian function suppression versus tamoxifen alone as an adjuvant treatment for premenopausal breast cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *OTT*, 2015, p. 1433.
- Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *The Lancet*, 2007, 369(9574): 1711-1723.
- Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009 Oct 7, (4): CD004562. doi: 10.1002/14651858.
- Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S and Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2015, 26(suppl 5): v8-v30.
- Burstein H, Temin S, Anderson H, Buchholz T, Davidson N, Gelmon K, Giordano S, Hudis C, Rowden D, Solky A, Stearns V, Winer E and Griggs J. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(21): 2255-2269.
- Eisen A, Trudeau M, Shelley W, Messersmith H and Pritchard K. Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, 2008, 34(2): 157-174.
- Pagani O, Regan M, Wallely B, Fleming G, Colleoni M, Lång I et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2014, 371(2): 107-118.
- Esposito A. Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *ecancermedicallscience*, 2015, 9.
- Yeo W. Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese women. *World Journal of Clinical Oncology*, 2014, 5(5): 1097.
- De Vos F, van Laarhoven H, Laven J, Themmen A, Beex L, Sweep C, Seynaeve C and Jager A. Menopausal status and adjuvant hormonal therapy for breast cancer patients: A practical



Бусерелин•депо

* Первый российский аналог
гонадотропин-рилизинг гормона

Время уверенности
за будущее...



РУ №002378/01-2003

Реклама

Бусерелин•депо

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ
ТЕРАПИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:
рака молочной железы



1 инъекция в 28 дней

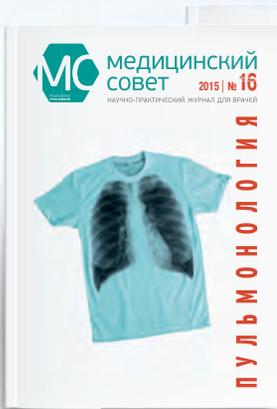
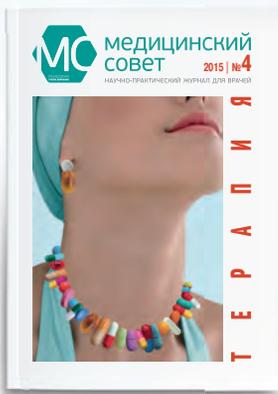


Настоящая забота о Вашем будущем

121357, г. Москва, ул. Верейская, д.29, стр.134
Тел.: +7(495)796-94-33
Факс: +7(495)796-94-34
www.pharm-sintez.ru

- guideline. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2012, 84(2): 252-260.
15. Bines J, Oleske D and Cobleigh M. 96137544 Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Maturitas*, 1996, 25(2): 156-157.
 16. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, Sini V, Schittulli F, Marchetti P and Corsello S. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2014, 89(1): 27-42.
 17. Liem G, Mo F, Pang E, Suen J, Tang N, Lee K, Yip C, Tam W, Ng R, Koh J, Yip C, Kong G and Yeo W. Chemotherapy-Related Amenorrhoea and Menopause in Young Chinese Breast Cancer Patients: Analysis on Incidence, Risk Factors and Serum Hormone Profiles. *PlosONE*, 2015, 10(10): e0140842.
 18. Риз М., Стивенсон Дж., Хоуп С., Розенберг С., Паласио С. Менопауза. Пер. с англ. В. В. Пожарского. Под ред. В.П. Сметник. М. ГЭОТАР-Медиа, 2011. 240 с./ Reese M, Stevenson J, Hope S, Rozenberg S, Palacios S. Menopause. Trans. from English. Pozharsky VV. Edited by Smetnik VP. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 240 p.
 19. Harlow S, Gass M, Hall J, Lobo R, Maki P, Rebar R, Sherman S, Sluss P and de Villiers T. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertility and Sterility*, 2012, 97(4): 843-851.
 20. World Health Organization. Technical Report Series 1981: Research on the Menopause. Geneva, Switzerland: WHO Technical Report Series No. 670.
 21. Oktay K. Measuring the Impact of Chemotherapy on Fertility in Women With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(24): 4044-4046.
 22. Henry N, Banerjee M, Hayden J, Yakim E, Schott A, Stearns V, Partridge A and Hayes D. PD04-01: Predictors of Recovery of Ovarian Function during Aromatase Inhibitor (AI) Therapy. *Cancer Research*, 2011, 71(24 Supplement): PD04-01-PD04-01.
 23. Folkert E, Lonning P and Dowsett M. Interpreting Plasma Estrogen Levels in Breast Cancer: Caution Needed. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(14): 1396-1400.
 24. Harlow S, Gass M, Hall J, Lobo R, Maki P, Rebar R, Sherman S, Sluss P and de Villiers T. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. *Menopause*, 2012, 19(4): 387-395.
 25. Su H, Sammel M, Green J, Velders L, Stankiewicz C, Matro J, Freeman E, Gracia C and DeMichele A. Antimüllerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors. *Cancer*, 2010, 116(3): 592-599.
 26. Cleland W, Mendelson C and Simpson E. Effects of Aging and Obesity on Aromatase Activity of Human Adipose Cells *. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1985, 60(1): 174-177.
 27. MacNaughton J, Banah M, McCloud P, Hee J and Burger H. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clin Endocrinol*, 1992, 36(4): 339-345.
 28. Sowers M, Eyvazzadeh A, McConnell D, Yosef M, Jannausch M, Zhang D, Harlow S and Randolph J. Anti-Müllerian Hormone and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93(9): 3478-3483.
 29. van Rooij J, Broekmans F, Scheffer G, Looman C, Habbema J, de Jong F, Fauser B, Themmen A and de Velde E. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: A longitudinal study. *Fertility and Sterility*, 2005, 83(4): 979-987.
 30. De Vos M, Devroey P and Fauser B. Primary ovarian insufficiency. *The Lancet*, 2010, 376(9744): 911-921.
 31. Stearns V, Schneider B, Henry N, Hayes D and Flockhart D. Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6(11): 886-893.
 32. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru J and Tilly J. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature*, 2004, 428(6979): 145-150.
 33. Parulekar W. Incidence and Prognostic Impact of Amenorrhoea During Adjuvant Therapy in High-Risk Premenopausal Breast Cancer: Analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study-NCIC CTG MA.5. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(25): 6002-6008.
 34. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M, Gelber R, Goldhirsch A, Rudenstam C, Lindtner J, Collins J, Crivellari D, Coates A, Cavalli F, Thürlimann B, Simoncini E, Fey M, Price K and Senn H. (1998). Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the international Breast Cancer Study Group (IBCSG) trial VI. *European Journal of Cancer*, 34(5): 632-640.
 35. Swain S, Land S, Ritter M, Costantino J, Cecchini R, Mamounas E, Wolmark N and Ganz P. Amenorrhoea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 113(2): 315-320.
 36. ukumvanich P, Case L, Van Zee K, Singletary S, Paskett E, Petrek J, Naftalis E and Naughton M. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhoea after breast cancer treatment. *Cancer*, 2010, 116(13): 3102-3111.
 37. Del Mastro L, Giraudi S, Levaggi A and Pronzato P. Medical approaches to preservation of fertility in female cancer patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2011, 12(3): 387-396.
 38. Davis A, Klitus M and Mintzer D. Chemotherapy-Induced Amenorrhoea from Adjuvant Breast Cancer Treatment: The Effect of the Addition of Taxanes. *Clinical Breast Cancer*, 2005, 6(5): 421-424.
 39. Ganz P, Land S, Geyer C, Costantino J, Pajon E, Fehrenbacher L, Atkins J, Polikoff J, Vogel V, Erban J, Livingston R, Perez E, Mamounas E, Wolmark N and Swain S. NSABP B-30: definitive analysis of quality of life (QOL) and menstrual history (MH) outcomes from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. *Cancer Research*, 2009, 69(2 Supplement): 76.
 40. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, Sukumvanich P. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 1045-1051.
 41. Clemons M and Simmons C. Identifying menopause in breast cancer patients: considerations and implications. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 104(2): 115-120.
 42. Su H, Sammel M, Velders L, Horn M, Stankiewicz C, Matro J, Gracia C, Green J and DeMichele A. Association of cyclophosphamide drug-metabolizing enzyme polymorphisms and chemotherapy-related ovarian failure in breast cancer survivors. *Fertility and Sterility*, 2010, 94(2): 645-654.
 43. Goldhirsch A, Winer E, Coates A, Gelber R, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*, 2013, 24(9): 2206-2223.
 44. Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan M, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L et al. Analyses Adjusting for Selective Crossover Show Improved Overall Survival With Adjuvant Letrozole Compared With Tamoxifen in the BIG 1-98 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(9): 1117-1124.
 45. Rabaglio M, Aebi S and Castiglione-Gertsch M. Controversies of adjuvant endocrine treatment for breast cancer and recommendations of the 2007 St Gallen conference. *The Lancet Oncology*, 2007, 8(10): 940-949.
 46. Smith I. Adjuvant Aromatase Inhibitors for Early Breast Cancer After Chemotherapy-Induced Amenorrhoea: Caution and Suggested Guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(16): 2444-2447.
 47. Regan M, Francis P, Pagani O, Fleming G, Walley B, Viale G, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(19): 2221-2231.
 48. Burstein H, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz T, Davidson N, Gelmon K, Giordano S, Hudis C, Solky A, Stearns V, Winer E and Griggs J. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(14): 1689-1701.
 49. Coates A, Winer E, Goldhirsch A, Gelber R, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B and Senn H. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1533-1546.
 50. Gnant M, Thomssen C and Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*, 2015, 10(2): 124-130.
 51. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 1.2016 MS-32.
 52. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S and Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2015, 26(suppl 5): v8-v30.
 53. Bellet M, Gray K, Francis P, Lang I, Ciruelos E, Lluch A, et al. Twelve-Month Estrogen Levels in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Triptorelin Plus Exemestane or Tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(14): 1584-1593.
 54. Smith I. Adjuvant Aromatase Inhibitors for Early Breast Cancer After Chemotherapy-Induced Amenorrhoea: Caution and Suggested Guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(16): 2444-2447.
 55. Dowsett M, Lonning P and Davidson N. Incomplete Estrogen Suppression With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists May Reduce Clinical Efficacy in Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(14): 1580-1583.
 56. Clinical IVF forum: current views in assisted reproduction. Eds PL Matson, Lieberman BA. Manchester: Manchester University Press, 1990: 140-150.
 57. Good Clinical Practice in Assisted Reproduction. Eds Serhal P, Overton C. Cambridge University Press, 2004, online publication date: October 2009. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511550768>.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.

Подписка на II полугодие 2018 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Пресса России»

индекс **88144**

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс **П5802**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

РМБС-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-11

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ООО «Руспресса»,
тел. (495) 369-11-22

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-18				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №9-18 (июль – декабрь) 2018 год	комплект	1	3 630,00
			Итого	3 630,00
			В том числе НДС	330,00
			Всего к оплате	3 630,00
К оплате: три тысячи шестьсот тридцать рублей 00 коп.				
			Руководитель предприятия	 (Макарова Е.Н.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO



Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА^{1,2}, д.м.н., Н.А. БРИШ¹, Т.Ю. ГАЛУНОВА¹, А.С. БЕРНАЦКИЙ¹, В.В. СЕМИГЛАЗОВ^{1,3}, д.м.н.¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ОТВЕТА НА ИММУНОТЕРАПИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ:

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Современная концепция симбиотических взаимоотношений между макроорганизмом и микробиотой кишечника не вызывает сомнений. На состав микробиоты прежде всего влияют факторы окружающей среды, генетические и иммунные факторы организма хозяина. Дисбиоз кишечника может привести к доминированию некоторых видов бактерий, способствующих активации механизмов канцерогенеза и развитию злокачественных опухолей толстой кишки за счет хронического воспаления или местной иммуносупрессии. В эру иммуноонкологии роль кишечной микробиоты в формировании ответа на иммунотерапию злокачественных новообразований представляет большой интерес для медицинского сообщества. Учитывая, что состав кишечной микробиоты является индивидуальным для каждого человека, ее исследование как нельзя лучше вписывается в набирающую силу концепцию персонализированного медицинского подхода.

Ключевые слова: кишечная микробиота, иммунотерапия, checkpoint-ингибиторы, антибиотикотерапия.

T.Yu. SEMIGLAZOVA^{1,2}, N.A. BRISH¹, T.Yu. GALUNOVA¹, A.S. BERNATSKIY¹, V.V. SEMIGLAZOV^{1,3}¹ N.N.Petrov National Medical Research Centre of Oncology the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, St.Petersburg³ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

THE ROLE OF GUT MICROBIOTA IN FORMING A RESPONSE TO IMMUNOTHERAPY OF MALIGNANT NEOPLASMS: PROBLEM STATE

The modern concept of symbiotic relationship between the macroorganism and the gut microbiota is practically assured. The microbiota composition is primarily influenced by environmental factors, genetic and immune factors of the host organism. The gut dysbiosis can lead to the dominance of certain types of bacteria that promote the activation of carcinogenesis mechanisms and the development of malignant tumours of the colon due to chronic inflammation or local immunosuppression. The role of the intestinal microbiota in forming a response to the immunotherapy of malignant neoplasms is of great interest to the medical community in the era of immunooncology. Given that the gut microbiota composition is individual for each person, its examination fits nicely into the up-and-coming concept of a personalized medical approach.

Keywords: intestinal microbiota, immunotherapy, checkpoint-inhibitors, antibiotic therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к кишечной микробиоте и ее роли в терапевтическом лечении различных заболеваний с каждым годом возрастает. Это можно оценить по количеству научных публикаций на данную тему на ресурсе PubMed: в начале 2000-х годов по запросу «gut microbiota» имелось менее 10 статей, более 500 публикаций – в 2011 году и уже более 10 000 статей – к 2017 году. При поиске работ, которые бы содержали указания на связь микробиома со злокачественными новообразованиями, представлено более 1 500 статей. Бурно развиваются новые идеи использования микроорганизмов как точки приложения в диагностике, лечении и определении прогноза отдельных злокачественных новообразований. Появляется все больше исследований, связанных с изучением роли количественного и качественного состава

микрофлоры в формировании ответа на те или иные терапевтические агенты. Отдельный интерес представляют работы, посвященные исследованию в области иммунотерапии онкологических заболеваний. Определение количественного и качественного состава кишечной микробиоты в настоящее время является одним из перспективных направлений в медицине, который позволяет прогнозировать клинический ответ на применение таргетных препаратов.

КОНЦЕПЦИЯ СИМБИОТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МЕЖДУ МАКРООРГАНИЗМОМ И МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА

Микробиота пищеварительного тракта в современном представлении рассматривается как качественно и количественно гетерогенное соотношение разнообраз-

ных микроорганизмов, играющее значимую роль в поддержании биохимического, метаболического и иммунного равновесия макроорганизма, представляющей собой неспецифический барьер от патогенных бактерий и других экзогенных факторов агрессии. В толстой кишке условия среды благоприятны для жизнедеятельности микроорганизмов, поэтому в этом отделе кишечника численность 36 000 видов бактерий достигает пиковых значений – 10^{10} – 10^{13} КОЕ/мл (1011 бактерий на грамм кишечного содержимого), что составляет примерно 5–8% от массы тела [1–3]. Анаэробы превалируют над аэробами в соотношении 1000:1 [1–3]. По результатам исследования популяций в Европе (клиническое исследование MetaHIT) и в Америке (клиническое исследование HMP) было установлено, что в составе микробиоты доминируют микроорганизмы типов Bacteroidetes и Firmicutes [4–6]. Общеизвестным считается факт, что колонизация бактериями кишечника начинается сразу после рождения, при прохождении плода через родовые пути матери [7–9]. Хотя на состав кишечной микробиоты влияет множество факторов, таких как диета, пол, географическое местоположение и этническая принадлежность [10–14], вид родоразрешения является самым важным фактором приобретения новорожденным первичной микробиоты. Несколько исследований предполагают корреляцию между кесаревым сечением и развитием различных аутоиммунных заболеваний в связи с доказанной существенной ролью микробиома матери в становлении перинатальной иммунной системы [15–18]. Это дает основание полагать, что определенный состав комменсальной микрофлоры играет важную роль в формировании иммунного ответа и, следовательно, определяет степень подверженности организма различным заболеваниям [8, 19].

В некоторых исследованиях было обнаружено, что микробиота кишечника является основным фактором, влияющим на распространенность опухоли и продолжительность жизни пациентов за счет воздействия на процессы молекулярного окислительного стресса и системную генотоксичность периферических лейкоцитов, ведущих к снижению активности системного воспаления, которое играет достаточно важную роль в механизмах развития злокачественных опухолей

В настоящее время является доказанным, что дисбиоз кишечника, который является проявлением нарушения равновесия в бактериальной экосистеме, может привести к доминированию некоторых видов бактерий, что способствует активации механизмов канцерогенеза и развитию злокачественных опухолей толстой кишки за счет хронического воспаления или местной иммуносупрессии [20–24].

Учитывая, что кишечная микробиота является потенциально модифицируемой единицей, вмешательство для восстановления благоприятного микробиоценоза у

больных различными онкологическими заболеваниями может иметь хорошие результаты. В настоящее время все чаще применяются методы иммунотерапии злокачественных опухолей. Развитие этой области представляет большой интерес для медицинского сообщества, и в последние годы стал рассматриваться вопрос о ключевой роли кишечной микробиоты в формировании ответа на воздействие противоопухолевых препаратов. Имеется достаточно много исследований, по результатам которых было показано, что при введении образцов микробиоты от доноров в организм пациентов, получающих терапию по поводу различных онкологических заболеваний, стимулируется рост собственных микроорганизмов у реципиентов, что повышает активность антиканцерогенных иммунных механизмов, а также происходит стимуляция различных звеньев иммунитета [25–31]. Это дает повод для дальнейшего исследования связи между применением иммунотерапии в лечении злокачественных новообразований и ролью резидентных микроорганизмов в течении онкологических заболеваний. В некоторых исследованиях было обнаружено, что микробиота кишечника является основным фактором, влияющим на распространенность опухоли и продолжительность жизни пациентов за счет воздействия на процессы молекулярного окислительного стресса [32–33] и системную генотоксичность периферических лейкоцитов [31], ведущих к снижению активности системного воспаления, которое играет достаточно важную роль в механизмах развития злокачественных опухолей.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ОТВЕТ НА ИММУНОТЕРАПИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Во многих работах на мышинных моделях была определена ключевая роль микробиоты кишечника в ответе опухоли на химиотерапию и иммунотерапию check-point-ингибиторами (ингибиторами иммунных «точек контроля» или регуляторными молекулами ключевых этапов иммунного ответа) [25, 34–38], что было связано с опухолеспецифическими Т-клеточными ответами и накоплением Т-клеток CD8 + [37, 39–41]. Также в некоторых исследованиях было показано, что механизм данного взаимодействия опосредован дендритными клетками, увеличивающими прайминг и накопление CD8+ Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли [37, 42].

Многие исследователи расходятся во мнениях о том, бактерии какого именно рода могут быть посредниками для лучшего ответа на противоопухолевую иммунотерапию. Есть сведения о том, что эффективность анти-PD-1-терапии значительно выше у пациентов, в составе микробиоты которых обнаруживается относительное преобладание бактерий рода Ruminococcaceae [43]. Другие исследователи предполагают, что относительное увеличение содержания Clostridiales в фекальных образцах [38] коррелирует с более выраженным ответом на проводимую терапию, а также имеются данные о значительном

увеличении выживаемости без прогрессирования (PFS) у групп пациентов с высоким содержанием Faecalibacterium [44]. И наоборот, пациенты с высоким содержанием Bacteroidales в составе микрофлоры имели меньшую PFS по сравнению с теми, у кого количество этих бактерий было снижено.

Однако в противовес данному заключению существует мнение о том, что противоопухолевый эффект анти-CTLA-4-препаратов как раз может иметь взаимосвязь с присутствием в составе кишечной нормобиоты различных видов микроорганизмов рода Bacteroidales. Для того чтобы установить причинно-следственную связь между доминированием отдельных Bacteroides spp. и противоопухолевой эффективностью анти-CTLA-4-терапии, на основе мышинных моделей были проведены реколонизации желудочно-кишечного тракта фекальными образцами, содержащими различные изоляты представителей данного рода бактерий. Было доказано, что заселение кишечника комбинацией *V. fragilis* и *Burkholderia ceracia*, в отличие от всех других изолятов, было связано с более выраженным противоопухолевым ответом на анти-CTLA-4-препараты [38]. По мнению авторов, это могло быть связано с ролью микроорганизмов *Akkermansia muciniphila* в формировании ответа на иммунотерапию как комменсала, который был наиболее часто связан с благоприятным клиническим исходом (как в случаях НМРЛ, так и при наличии почечно-клеточной карциномы) [38].

Доказано, что дисбиоз кишечника может привести к доминированию некоторых видов бактерий, способствующих активации механизмов канцерогенеза и развитию злокачественных опухолей толстой кишки за счет хронического воспаления или местной иммуносупрессии

Несколько проведенных исследований показали, что увеличение относительной численности микроорганизмов рода *Bifidobacterium* в микробиоте кишечника определяет противоопухолевый ответ Т-клеток [37, 39, 40]. Результаты показали, что наличие комменсальной флоры с преобладанием рода *Bifidobacterium* может способствовать увеличению активности противоопухолевого иммунитета, тем самым увеличивая эффективность анти-PD-L1-терапии [37]. Также большое количество работ в настоящее время оценивают взаимосвязи количественного и качественного состава микробиоты с ответом на анти-CTLA-4-препараты. Анализ показал, что уже после начала лечения CTLA-4-ингибиторами происходят изменения на уровне рода микроорганизмов. Так, использование ипилимумаба вызывает достоверно быстрое снижение представительства как Bacteroidales, так и Burkholderiales с относительным увеличением содержания Clostridiales в фекальных образцах [38]. После проведения переноса фекальных образцов от доноров к реципиентам было установлено, что заселе-

ние кишечника комбинацией *V. fragilis* и *Burkholderia ceracia*, в отличие от всех других выделенных изолятов, было связано с более выраженным противоопухолевым ответом на анти-CTLA-4-препараты [38]. Возможно, это обусловлено активацией пирин-каспазы-1 [45] и прямым взаимодействием с сигнальными путями Tlr2 /Tlr4, индукцией активации Т-хелперов-1 при поражении лимфатических узлов, что способствует созреванию дендритных клеток, а следовательно, и улучшению терапевтического ответа опухоли на анти-CTLA-4-терапию [38, 46]. Следовательно, можно сделать вывод, что ипилимумаб может модифицировать численность иммуногенных микроорганизмов рода *Bacteroides* spp. в кишечнике, что, в свою очередь, влияет на его противоопухолевую активность. Все эти факторы могли бы объяснить механизмы иммуномодулирующих эффектов CTLA-4-ингибиторов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЮ, В КОНТЕКСТЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

На основании изученных данных можно сделать вывод о том, что более высокую эффективность от применения иммунологических препаратов в лечении онкологических заболеваний следует ожидать у пациентов, которые имеют более разнообразное представительство микроорганизмов в составе кишечной микробиоты. Это подводит к логичному заключению о необходимости исследования влияния антибиотиков на эффективность проведения иммунотерапии при онкологических заболеваниях, в частности при применении checkpoint-ингибиторов. Определенные изменения состава микробиоты кишечника человека при применении антибиотиков оценить практически невозможно, потому что ответ каждого человека на антибактериальную терапию уникален [47, 48]. Во многих отечественных и зарубежных исследованиях было доказано, что при использовании антибиотиков в терапии различных заболеваний резко изменяется количественный и качественный состав микрофлоры, как патогенной, так и комменсальной [47–49]. Как пероральное, так и парентеральное использование антибактериальных препаратов оказывает воздействие и изменяет количественный и качественный состав микробиоты кишечника [50, 51], существенно влияя на метаболизм всей совокупности микроорганизмов. Были получены новые данные, свидетельствующие о том, что микроорганизмы могут влиять на популяции стволовых клеток, регулируя их дифференцировку. В свою очередь, антибиотики, изменяя состав кишечной микробиоты, влекут за собой изменения в путях развития клеток и отдаленные нарушения физиологии на всех уровнях функционирования макроорганизма [52].

Поскольку микробиота кишечника важна для формирования и поддержания иммунной системы хозяина, изменения в ее составе, обусловленные применением антибиотиков, могут иметь негативные последствия для

макроорганизма [53]. Так, было доказано, что в зависимости от количества и качества микробиоты человек подвержен более высокому риску развития различных аутоиммунных заболеваний [53–55]. Доклинические исследования показали, что микробиота модулирует активность ингибиторов иммунных контрольных точек, а применение антибиотиков широкого спектра действия снижает эффективность от их использования [56, 57]. При этом указывается, что результаты терапии определенно не коррелируют с такими факторами, как возраст, пол и характеристика опухолевого процесса [56]. По мнению исследователей, отрицательный эффект применения антибиотиков при терапии checkpoint-ингибиторами напрямую связан с элиминацией комменсальной флоры.

Доклинические исследования показали, что микробиота модулирует активность ингибиторов иммунных контрольных точек, а применение антибиотиков широкого спектра действия снижает эффективность их использования

В феврале 2017 г. состоялся международный урологический симпозиум (Орlando, Флорида), на котором были представлены первые данные о взаимосвязи между антибиотикотерапией и ответом на иммунотерапию ингибиторами иммунных «точек контроля» у онкологических больных. По данным ретроспективного анализа (Lisa Derosa et al., 2017 [56]) впервые выявлено снижение эффективности иммунотерапии ингибиторами точек иммунного контроля у больных почечно-клеточным раком, получавших антибактериальную терапию за месяц до начала противоопухолевого лечения. Проанализированы данные о 80 пациентах с метастатическим почечно-клеточным раком, получавших иммунотерапию checkpoint и антибактериальную терапию за месяц до начала противоопухолевого лечения.

Больные метастатическим почечно-клеточным раком получали иммунотерапию на основе ингибиторов иммунных «точек контроля»: монотерапию PD-1 или PD-L1-ингибиторами (n = 67); комбинированную терапию PD-1 и CTLA-4-ингибиторами (n = 10); комбинацию PD-L1 и бевацизумаба (n = 3). Из 80 пациентов с почечно-клеточным раком (65% мужчины) за месяц до начала иммунотерапии 16 больных (20%) получали антибактериальную терапию, в основном антибиотиками широкого спектра действия (бета-лактамы антибиотиками и фторхинолоны). Большинству больных ПКР (80%) была ранее выполнена нефрэктомия. В исследовании показано, что более агрессивное течение почечно-клеточного рака после лечения ингибиторами точек иммунного контроля наблюдается у больных, подвергшихся антибактериальной терапии, в сравнении с пациентами, не получавшими антибактериальные препараты (медиана времени до прогрессирования составила 2,3 и 8,1 месяцев соответственно, $p < 0,001$) [55].

В марте 2018 года в журнале Annals of Oncology были опубликованы данные о влиянии антибиотикотерапии, проводимой до начала checkpoint-ингибиторов, на общую выживаемость у больных почечно-клеточным раком (ПКР) и немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Были проанализированы когорты пациентов с распространенной формой почечно-клеточной карциномы (n = 121) и пациенты с НМРЛ (n = 239). В когорте ПКР 88% пациентов получали монотерапию анти-PD-1 или анти-PD-L1-препаратами. Остальные пациенты получали анти-PD-1 или анти-PD-L1-терапию в комбинации с анти-CTLA-4-препаратами (8%) или бевацизумабом (4%). В когорте пациенты НМРЛ получали либо только анти-PD-1 или анти-PD-L1-терапию (86%) или в комбинации с анти-CTLA-4-терапией (14%). Шестнадцать пациентов (13%) в группе ПКР и 48 (20%) в группе НМРЛ получали антибиотики в течение 30 дней после начала специального лечения. По сравнению с пациентами с ПКР, которые не получали антибиотики, пациенты, получившие курс антибиотикотерапии, имели более низкие показатели выживаемости: общей выживаемости (17,3 против 30,6 месяцев, ОР 3,5 [95% ДИ 1,1–10,8], $p = 0,03$) и выживаемости без прогрессирования (1,9 против 7,4 месяца, ОР 3,1 [95% ДИ, 1,4–6,9], $p < 0,01$) соответственно. В группе пациентов с НМРЛ, которые получали антибиотики, также отмечалась более низкая медиана общей выживаемости (7,9 против 24,6 месяцев, ОР 4,4 [95% ДИ 2,6–7,7], $p < 0,01$), а также была низкой и медиана выживаемости без прогрессирования (1,9 против 3,8 мес, ОР 1,5 [95% ДИ, 1,0–2,2], $p = 0,03$) соответственно [56].

Предполагается, что негативное влияние антибактериальных препаратов на противоопухолевый ответ обусловлено их способностью угнетать «эссенциальную» микрофлору кишечника. Ранее проведенные исследования на мышах подтвердили, что благодаря взаимодействию части микроорганизмов кишечника с иммунной системой может усиливаться терапевтический эффект checkpoint-ингибиторов [53–55].

Наличие комменсальной флоры с преобладанием рода *Bifidobacterium* может способствовать увеличению активности противоопухолевого иммунитета, тем самым увеличивая эффективность анти-PD-L1-терапии

В перспективе подобные исследования могут подтвердить эффективность определения дефицитных энтеротипов, а также доказать необходимость фекальной микробной трансплантации для улучшения противоопухолевого ответа различных злокачественных заболеваний на иммунотерапию checkpoint-ингибиторами.

РАЗРАБОТКА СТАНДАРТОВ ИЗУЧЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Определение состава кишечной микробиоты у онкологических больных сопряжено с рядом нерешенных вопросов:

- определение наиболее информативного локуса забора биоматериала;
- разработка методов забора, хранения, транспортировки биоматериала;
- разработка «банка микробиоты» (методы консервации культивируемых микроорганизмов, их последующее восстановление);
- синтезирование продуктов жизнедеятельности бактерий;
- изучение микробиоты после различных вмешательств, определение наиболее страдающего звена;
- донация макроорганизма.

Существующие методы изучения толстокишечной микробиоты (табл.) также разнятся по точности, чувствительности, специфичности, трудоемкости, стоимости и доступности выполнения метода в рутинной клинической практике [58–62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кишечная микробиота является потенциально модифицируемой единицей, поэтому различного рода вмешательства для восстановления благоприятной микрофлоры у онкологических больных будут благоприятно сказываться на прогнозе заболевания. Для этого в скором будущем научному медицинскому сообществу предстоит разрешить ряд важных задач, в том числе:

- Разработать стандарты изучения кишечной микробиоты.
- Оценить факторы риска развития онкологических заболеваний (качественный и количественный состав кишечной микрофлоры) при нарушениях функционирования кишечной микрофлоры.
- Обеспечить донацию «здоровой» (полноценной) микрофлоры кишечника с целью повышения эффективности иммунотерапии checkpoint-ингибиторами, особенно

Таблица. Сравнительная оценка существующих методов изучения толстокишечной микробиоты

Метод	Достоинства	Недостатки
Культуральный [58–62]	Распространенность, относительная доступность, выделение чистой культуры	Трудоемкость, долговременность, изучаемый спектр 2–4% от общего количества микроорганизмов
ПЦР [58–62]	Высокая чувствительность и специфичность, автоматизация, быстрый результат	Высокая вероятность ложноположительных/ложноотрицательных результатов, констатация присутствия/отсутствия микробных тел
RT-Q-PCR [58–62]	Высокая точность, быстрый результат	Отсутствие полных баз данных для сравнения, дороговизна
Секвенирование 16S рРНК [58–62]	Простота выполнения, возможность проследить путь эволюции, наличие баз данных	Широкий разброс разнообразия видов, невозможность оценить биологические функции
Полногеномное секвенирование [58–62]	Определение биологических функций, качественно-количественное соотношение микроорганизмов	Высокая стоимость, сложность выполнения, отсутствие баз данных
Изучение метаболома [58]	Высокая чувствительность, быстрота	Высокая стоимость, многократные повторения, оценка только ранее секвенированных микроорганизмов

у онкологических пациентов после применения антибиотикотерапии.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Hawrelak JA, Myers SP. The causes of intestinal dysbiosis: a review *Altern Med Rev*, 2004, 9: 180–197.
- Stark PL, Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J Med Microbiol*, 1982 May, 5(2): 189–203, Walker & Duffy, 1998.
- Tuohy K, Del Rio D. Diet-microbe interactions in the gut. *Elsevier Science*, 2014: 268.
- Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Тяхт А.В., Перфильев А.В., Драпкина О.М. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *PMЖ*, 2017, 17: 1244–1247./ Kozhevnikov AA, Raskina KV, Martynova EYu, Tahht AV, Perfiliev AV, Drapkina OM et al. Gut microbiota: modern concepts of the species composition, functions and methods of investigation. *RMJ*, 2017, 17: 1244–1247.
- Arora T, Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J Intern Med*, 2016, 280(4): 339–349.
- Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault M-C, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr*, 1998, 80(suppl1).
- Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет. *PMЖ*, 2003, 3(11): 122–125./ Khavkin AI. Microbiocenosis of the intestine and immunity. *RMJ*, 2003, 3 (11): 122–125
- Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, Knight R. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology*, 2011, 140: 1713–1719.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*, 2010. 90.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 2011, 473(7346): 174–180.
- Iizumi T, Battaglia T, Ruiz V, Perez Perez GI. Gut Microbiome and Antibiotics. *Arch Med Res*, 2017 Nov, 48(8): 727–734
- Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT et al. Succession of microbial consortia in the devel-

- oping infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011 Mar 15, 108(Suppl 1): 4578-85.
13. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010 Mar 4, 464(7285): 59-65.
 14. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012 May 9, 486(7402): 222-227.
 15. Bager P, Melbye M, Rostgaard K, Benn CS, Westergaard T. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2003 Jan, 111(1): 51-56.
 16. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*, 2008 May, 51(5): 726-735.
 17. Debley JS, Smith JM, Redding GJ, Critchlow CW. Childhood asthma hospitalization risk after cesarean delivery in former term and premature infants. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005 Feb, 94(2): 228-233.
 18. Phillips J, Gill N, Sikdar K, Penney S, Newhook LA. History of cesarean section associated with childhood onset of T1DM in Newfoundland and Labrador, Canada. *J Environ Public Health*, 2012, 2012: 635097.
 19. Zeissig S, Blumberg R.S. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nat Immunol*, 2014 Apr, 15(4): 307-310.
 20. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника. *PMЖ*, 2004, 3(12): 148-151. /Belmer SV. Antibiotic-associated intestinal dysbacteriosis. *RMJ*, 2004, 3 (12): 148-151.
 21. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления. К.: Эксперт ЛТД, 2005. С. 362. /Yankovsky DS. Microbial human ecology: modern possibilities of its maintenance and restoration. K.: Expert of LTD., 2005. C. 362.
 22. Burns AJ, Rowland IR. Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics. *Curr Issues Intest Microbiol*, 2000 Mar, 1(1): 13-24.
 23. Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature*. 2012 Nov 8, 491(7423): 254-258.
 24. Wu S, Rhee KJ, Abbesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR. et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med*, 2009 Sep, 15(9): 1016-1022.
 25. Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C. et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *Eur J Immunol*, 2004 Feb, 34(2): 336-344.
 26. Noriho Iida, AmiranDzusev, C. Andrew Stewart, Loretta Smith, Nicolas Bouladoux, Rebecca A. W. et al. Commensal Bacteria Control Cancer Response to Therapy by Modulating the Tumor Microenvironment. *Science*, 2013 Nov 22, 342(Issue 6161): 967-970.
 27. Pochard P, Gosset P, Grangette C, Andre C, Tonnel AB, Pestel J. et al. Lactic acid bacteria inhibit TH2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2002 Oct, 110(4): 617-623.
 28. Viaud S, Flament C, Zoubir M, Pautier P, LeCesne A, Ribrag V. et al. Cyclophosphamide induces differentiation of Th17 cells in cancer patients. *Cancer Res*, 2011 Feb 1, 71(3): 661-665.
 29. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Dalil H et al. The Intestinal Microbiota Modulates the Anticancer Immune Effects of Cyclophosphamide. *Science*, 2013 Nov 22, 342(Issue 6161): 971-976.
 30. Vicari AP, Chiodoni C, Vaure C, Ait-Yahia S, Dercamp C, Matsos F et al. Reversal of tumor-induced dendritic cell paralysis by CpG immunostimulatory oligonucleotide and anti-interleukin 10 receptor antibody. *J Exp Med*, 2002 Aug 19, 196(4): 541-549.
 31. Yamamoto ML, Maier I, Dang AT, Berry D, Liu J, Ruegger PM et al. Intestinal bacteria modify lymphoma incidence and latency by affecting systemic inflammatory state, oxidative stress, and leukocyte genotoxicity. *Cancer Research*, 2013, 73: 4222-4232.
 32. Joo HM, Hyun YJ, Myoung KS, Ahn YT, Lee JH, Huh CS et al. Lactobacillus johnsonii HY7042 ameliorates Gardnerella vaginalis-induced vaginosis by killing Gardnerella vaginalis and inhibiting NF- κ B activation. *Int Immunopharmacol*, 2011 Nov, 11(11): 1758-1765.
 33. Valladares R, Sankar D, Li N, Williams E, Lai K, Abdelgelie A et al. Lactobacillus johnsonii N6.2 Mitigates the Development of Type 1 Diabetes in BB-DP Rats. *PLoS One*, 2010, 5: e10507.
 34. Pardoll D. Cancer and the Immune System: Basic Concepts and Targets for Intervention. *Semin Oncol*, 2015 Aug, 42(4): 523-538.
 35. Peled JU, Devlin SM, Staffas A, Lumish M, Khanin R, Littmann ER et al. Intestinal Microbiota and Relapse After Hematopoietic-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*, 2017 May 20, 35(15): 1650-1659.
 36. Routy B, Chatelier E, Derosa L, Duong C, Tidjani Alou M, Daillère R et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 2017, Nov 02, pii: eaan3706. doi: 10.1126/science.aan3706.
 37. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Keston Aquino-Michaels, Zachary M Earley et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 2015 Nov 27, 350(6264): 1084-1089.
 38. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*, 2015 Nov 27, 350(6264): 1079-1084.
 39. Dong P, Yang Y, Wang WP. The role of intestinal bifidobacteria on immune system development in young rats. *Early Hum Dev*, 2010 Jan, 86(1): 51-58.
 40. López P, Gueimonde M, Margolles A, Suárez A: Distinct Bifidobacterium strains drive different immune responses in vitro. *Int J Food Microbiol*, 2010, 138: 157-165.
 41. Ménard O, Butel MJ, Gaboriau-Routhiau V, Waligora-Dupriet AJ. Gnotobiotic mouse immune response induced by Bifidobacterium sp. strains isolated from infants. *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74: 660-666.
 42. Spranger S, Spaepen RM, Zha Y, Williams J, Meng Y, Ha TT, Gajewski TF. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells. *Sci Transl Med*, 2013 Aug 28, 5(200): 200ra116.
 43. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinetz TV, Prieto PA et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 2018 Jan 05, 359(Issue 6371): 97-103.
 44. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*, 2017 Jun 1, 28(6): 1368-1379.
 45. Xu H, Yang J, Gao W, Li L, Li P, Zhang L. et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the PIRIN inflammasome. *Nature*, 2014 Sep 11, 513(7517): 237-241.
 46. Huang JY, Lee SM, Mazmanian SK. The human commensal *Bacteroides fragilis* binds intestinal mucin. *Anaerobe*, 2011 Aug, 17(4): 137-141.
 47. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*, 2008 Nov 18, 6(11): e280.
 48. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011 Mar 15, 108(Suppl 1): 4554-61.
 49. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*, 2007 May, 1(1): 56-66.
 50. Bartosch S, Fite A, Macfarlane GT, McMurdo ME. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol*, 2004 Jun, 70(6): 3575-81.
 51. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*, 2007 Jul, 5(7): e177.
 52. <http://www.ascopost.com/News/48357>.
 53. Kamada N, Núñez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology*, 2014 May, 146(6): 1477-1488.
 54. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013 May, 13(5): 321-335
 55. Derosa L, Routy B, Enot D, Baciarello G, Massard C, Loriot Y et al. Impact of antibiotics on outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol*, 2017, 35(suppl 6S, abstract 462).
 56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC44896221/>.
 57. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, Halpenny D, Fidelle M, Rizvi H et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2018 Mar 30, pii: 4956695. doi: 10.1093.
 58. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Шифрин О.С. и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. *РЖГТК*, 2014, 2: 85-91. / Poluektova EA, Lyashenko OS, Shifrin OS. Modern methods for studying the microflora of the human gastrointestinal tract. *RZHGGK*, 2014, 2: 85-91.
 59. Blaut M, Collins MD, Welling GW et al. Molecular biological methods for studying the gut microbiota: The EU human gut flora project. *Br J Nutr*, 2002, 87(suppl. 2): 203-211.
 60. Dennemont J, Roupas A, Heitz M. Differentiation of *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, *C. lari* and *C. fetus* fatty acid profiles obtained by gas chromatography – mass spectrometry and by their hippurate hydrolysis. *Mitt Geb Lebensmittellunters Hyg*, 1992, 83(2): 142-150.
 61. Morgan XC, Huttenhower C. Chapter: Human microbiome analysis. *PLoS Comput Biol*, 2012, 8(suppl. 12).
 62. Prakash S et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics*, 2011, 5: 71-86.

РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНОВ

В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Анемия является распространенным гематологическим осложнением у онкологических пациентов, получающих химиотерапию. Снижение уровня гемоглобина сопровождается значительным ухудшением качества жизни пациентов. В случае развития симптомной анемии с целью быстрого увеличения уровня гемоглобина применяется переливание эритроцитарной массы. Однако большое число рисков ограничивает широкое применение гемотрансфузий. Препаратами, которые позволяют снизить потребность в гемотрансфузиях, являются эритропоэзстимулирующие протеины. Эритропоэтины обеспечивают плавный и пролонгированный подъем уровня гемоглобина, выход в кровь функционально полноценных эритроцитов. Использование эритропоэтинов позволяет значительно улучшить качество жизни онкологических больных, не снижая эффективности проводимой химиотерапии.

Ключевые слова: анемия, эритропоэтины, гемоглобин, химиотерапия, качество жизни.

O.E. KONDRATIEVA, M.E. ABRAMOV, G.V. VYSHINSKAYA, S.L. GUTOROV, E.I. BORISOVA, E.V. CHERNIGLAZOVA
N.N.Blokhin National Medical Research Cancer Centre of Oncology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

THE ROLE OF ERYTHROPOIETINS IN CANCER THERAPY

Anemia is a common hematological complication in cancer patients receiving chemotherapy. Reduction of hemoglobin level is accompanied by a significant deterioration in the patients' life quality. A transfusion of erythrocyte mass is used to rapidly increase the hemoglobin level in case of development of a symptomatic anemia. However, a large range of risks limit the wide use of blood transfusions. Erythropoiesis-stimulating proteins are the drugs that reduce the need for blood transfusions. Treatment with erythropoietins provides a smooth and prolonged rise in the hemoglobin level, the release of fully functional red blood cells into the blood. The use of erythropoietins can significantly improve the quality of life of cancer patients without reducing the effectiveness of chemotherapy.

Keywords: anemia, erythropoietins, hemoglobin, chemotherapy, quality of life.

Анемия определяется как снижение концентрации гемоглобина ниже нормального значения и является наиболее распространенным гематологическим осложнением у онкологических пациентов, получающих химиотерапию. В европейском исследовании анемии у онкологических больных (ECAS) было проанализировано 15367 пациентов из 24 стран Европы, среди которых анемия различной степени выраженности на момент постановки первичного диагноза диагностирована у 35%, в процессе лечения у 49% и в период ремиссии у 31% больных [1].

Снижение уровня гемоглобина сопровождается значительным ухудшением качества жизни пациентов, что проявляется в развитии повышенной утомляемости, снижении трудового потенциала, снижении толерантности к физическим нагрузкам, развитии депрессии и, как следствие, приводит к нарушению социализации больного.

Анемия не только меняет общее состояние пациента и переносимость проводимой терапии, но также может приводить к снижению эффективности лечения [2]. Гипоксия опухоли, вследствие индуцированной анемии, вызывает ингибирование апоптоза и стимуляцию неоангиогенеза, что может способствовать прогрессированию заболевания. Таким образом, анемия является самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором.

В зависимости от механизма развития анемии, подходы к ее лечению отличаются (*рис.*) [3].

Основными причинами снижения уровня гемоглобина у онкологических больных являются: нутритивная недостаточность (железа и витаминов), хроническая кровопотеря, применение цитотоксической химиотерапии (особенно производных платины), непосредственное поражение костного мозга и подавление кроветворения, гиперпродукция провоспалительных цитокинов [4]. Среди провоспалительных цитокинов изучен вклад в развитие анемии фактора некроза опухолей, который разрушает мембрану эритроцитов и укорачивает период их жизни.

Анемия определяется как снижение концентрации гемоглобина ниже нормального значения и является наиболее распространенным гематологическим осложнением у онкологических пациентов, получающих химиотерапию

Значимая роль принадлежит интерлейкину-6, который в свою очередь приводит к избыточному образованию печенью полипептида гепсидина [5]. Гепсидин, связываясь с ферропортином, белком, осуществляющим транспорт железа через мембрану энтероцитов и макрофагов, приводит к интернализации комплекса «гепсидин – ферропортин», способствуя уменьшению концентрации железа в плазме. Таким образом, несмотря на достаточ-

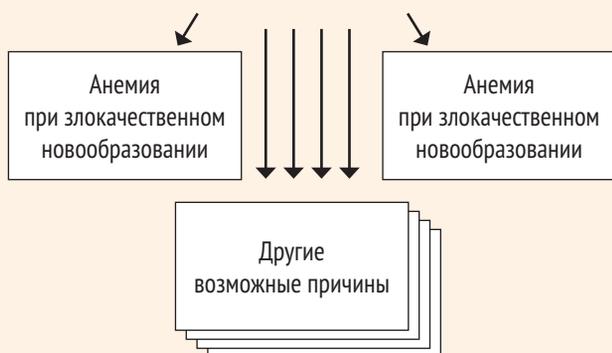
Рисунок. Алгоритм обследования онкологических пациентов с анемией. Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии (RUSSCO-2017)

Гемоглобин ≤ 120 г/л или снижение на ≥ 20 г/л от базового уровня

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ АНЕМИИ

- общий анализ крови с определением концентрации Hb, гематокрита (Hct), количества эритроцитов и ретикулоцитов, среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания Hb в эритроците (MCH) и средней концентрации Hb в эритроците (MCHC); кровотечение (кал на скрытую кровь, эндоскопическое обследование);
- гемолиз (проба Кумбса, ДВС-панель, гаптаглобин, непрямой билирубин, ЛДГ);
- алиментарная анемия (сывороточное железо, ОЖСС, ферритин, витамин В12, фолиевая кислота);
- наследственность (семейный анамнез);
- почечная дисфункция (клубочковая фильтрация);
- миелосупрессия, вызванная противоопухолевой терапией (ЛТ, ХТ);
- метастатическое поражение костного мозга

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОМИНИРУЮЩЕЙ ПРИЧИНЫ



если те имеют место. В случае симптомной анемии, которая проявляется тахикардией, тахипноэ, болью за грудной и выраженной слабостью, с целью быстрого увеличения уровня гемоглобина и устранения симптомов, как основной метод применяется переливание эритроцитарной массы. Показаниями к гемотрансфузии являются: асимптомная анемия в случае снижения уровня Hb ниже 70 г/л или симптомная анемия. Однако большое число рисков ограничивает широкое применение гемотрансфузий. К таким рискам относятся трансфузионные реакции, вероятность передачи инфекционных заболеваний, аллоиммунизация, гемосидероз (табл. 1) [7].

Основными причинами снижения уровня гемоглобина у онкологических больных являются: нутритивная недостаточность (железа и витаминов), хроническая кровопотеря, применение цитотоксической химиотерапии (особенно производных платины), непосредственное поражение костного мозга и подавление кроветворения, гиперпродукция провоспалительных цитокинов

Препаратами, позволяющими снизить потребность в гемотрансфузиях среди онкологических пациентов, являются эритропоэстимулирующие протеины. Что важно, в отличие от переливаний эритроцитарной массы, эритропоэтины обеспечивают плавный и пролонгированный подъем уровня гемоглобина, выход в кровь функционально полноценных эритроцитов. Следует отметить, что использование эритропоэтинов возможно для коррекции анемии легкой и средней степени тяжести.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы Thomas E. Witzig, Peter T. Silberstein было продемонстрировано статистически значимое повышение уровня гемоглобина и снижение количества гемотрансфузий среди пациентов, полу-

ные запасы железа в организме, необходимое его количество не поступает в костный мозг. Этот механизм известен как функциональный дефицит железа, при котором содержание сывороточного ферритина от 100 до 800 нг/мл и насыщение железом сывороточного трансферрина < 20%. Абсолютный дефицит железа характеризуется содержанием сывороточного ферритина < 100 нг/мл и насыщением железом сывороточного трансферрина < 20% [6].

Возвращаясь к способам коррекции анемии, зарубежные и российские руководства рекомендуют в первую очередь выяснить лидирующую причину снижения гемоглобина и устранить нутритивные факторы,

Таблица 1. Сравнительная характеристика эритропоэтинстимулирующих протеинов и гемотрансфузий (NCCN Guidelines версия 1.2018)

	Эритропоэтины	Эритроцитарная масса
Риски	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение частоты тромбозов • Возможное снижение уровня выживаемости • Возможное уменьшение времени до прогрессирования 	<ul style="list-style-type: none"> • Трансфузионные реакции • Циркуляторная перегрузка • Риск передачи инфекций (гепатиты, ВИЧ и др.) • Бактериальная контаминация трансфузионных сред • Гемосидероз • Увеличение частоты тромбозов • Возможное снижение уровня выживаемости • Аллоиммунизация
Преимущества	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение частоты гемотрансфузий • Постепенное уменьшение симптомов, обусловленных анемией 	<ul style="list-style-type: none"> • Быстрое увеличение уровня гемоглобина • И уменьшение симптомов, связанных с анемией

чавших эпоэтин альфа. В данное исследование было включено 344 пациента, которые были распределены в группу плацебо и группу, получавшую эпоэтин альфа еженедельно в дозе 40000 МЕ подкожно в течение 16 недель. В группе плацебо среднее значение повышения уровня Hb составило 0,9 г/дл в сравнении с 2,8 г/дл в группе, получавшей препарат ($p < 0,001$). Частота переливаний эритроцитарной взвеси в группе плацебо и в группе эпоэтина составила 39,6 и 25,3% соответственно ($p = 0,005$). Спектр и частота побочных эффектов в двух группах были одинаковы. В данном исследовании изменение качества жизни в разных группах не достигло статистически значимой разницы [8].

Однако в дальнейшем проведенные исследования показывали, что рост уровня гемоглобина достоверно улучшает качество жизни больных.

В метаанализе J. Bohlius, T. Tonia, целью которого было выявить взаимосвязь между применением эритропоэз-стимулирующих протеинов и улучшением качества жизни пациентов, было показано клинически значимое снижение выраженности симптомов анемии. В метаанализ было включено 37 рандомизированных исследований (10581 пациент), 21 исследование было плацебо-контролируемое. Для оценки качества жизни использовались опросники FACT-F (отслеживание динамики утомляемости в процессе лечения) и FACT-A (оценка выраженности симптомов анемии). Согласно опроснику FACT-F, средняя разница составила 2,41 (95% доверительный интервал 1,39–3,43, $p < 0,0001$, 23 исследования, $n = 6108$), что было ниже клинически значимого порога. Но было продемонстрировано, согласно FACT-A, клинически значимое уменьшение выраженности симптомов, связанных с анемией, средняя разница составила 4,09 (95% доверительный интервал 2,37–5,80, $p = 0,001$, 14 исследований, $n = 2765$) среди всех пациентов, а в группе пациентов, получавших химиотерапию, средняя разница была 4,50 (95% доверительный интервал 2,55–6,45, $p < 0,0001$, 11 исследований, $n = 2436$), что достигло клинически значимой границы [9].

Препаратами, позволяющими снизить потребность в гемотрансфузиях среди онкологических пациентов, являются эритропоэзстимулирующие протеины

Также был проведен ряд исследований с целью изучения зависимости ответа на терапию эритропоэтином от типа опухоли, применения химиотерапии в качестве опции лечения и выбранного режима химиотерапии.

Исследование Quirt I., Robeson C. включало две когорты пациентов: больные, которые получали химиотерапию по поводу солидных опухолей, и вторая когорта, в которой проводилось только симптоматическое лечение в течение 16 недель. На протяжении данного периода всем пациентам, включенным в исследование, проводилась терапия эпоэтином альфа в дозе 150 МЕ/кг подкожно три раза в неделю (для пациентов, которые не отвечали на

терапию, доза удваивалась через 4 недели). Авторами было продемонстрировано повышение уровня гемоглобина, значимое улучшение качества жизни и снижение потребности в гемотрансфузиях [10].

В исследовании Demetri GD, Kris M, включавшем 2370 пациентов, рост уровня гемоглобина у пациентов, получавших химиотерапию по поводу солидных опухолей, коррелировал со значительным улучшением качества жизни вне зависимости от эффективности химиотерапии [11].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы Thomas E. Witzig, Peter T. Silberstein было продемонстрировано статистически значимое повышение уровня гемоглобина и снижение количества гемотрансфузий среди пациентов, получавших эпоэтин альфа

Эффективность эпоэтина альфа не зависит от выбранного режима химиотерапии, что было показано в поданализе двух объединенных исследований (Glaspy, $n = 2342$ и Demetri, $n = 2370$). Всего в поданализ было включено 4298 пациентов (1601 из них получал лечение препаратами платины, 2697 больным проводилась терапия бес-платиновыми режимами). В обеих группах наблюдалось повышение уровня гемоглобина, снижение количества требуемых гемотрансфузий и улучшение качества жизни, независимо от применения препаратов платины [12].

Согласно рекомендациям FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США), в настоящее время эритропоэтины активно используются для коррекции анемии только среди пациентов, получающих химиотерапию с паллиативной целью. Однако указывается, что нет достоверных данных, подтверждающих вред их использования у больных, получающих неоадьювантную химиотерапию [6].

В рандомизированном исследовании третьей фазы Jens-Uwe Blohmer, Stefan Paerke and et al. продемонстрировали возможность безопасного применения эритропоэтина альфа при проведении адьювантной химиотерапии с последовательной лучевой терапией. В исследование были включены пациенты с IB до II стадии рака шейки матки, которым была проведена радикальная гистерэктомия. Всего 257 пациентов были распределены в две группы: группа химиолучевой терапии (ХЛТ – 4 курса карбоплатин + ифосфомид с последовательной лучевой терапией) и группа химиолучевого лечения + эритропоэтин альфа (ХЛТ + ЭПО). Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость. Вторичными конечными точками являлись: общая выживаемость, изменения уровня гемоглобина на фоне лечения и безопасность применения (включая тромбозы).

При оценке 5-летней безрецидивной выживаемости получены следующие результаты – 78% в группе ХЛТ + ЭПО и 70% в группе только ХЛТ. Результаты не достигли статистически значимой разницы, однако в группе ХЛТ +

ЭПО наблюдалась тенденция к повышению безрецидивной выживаемости (относительный риск 0,66, 95% доверительный интервал, 0,39–1,12, $p = 0,06$). Общая выживаемость была одинакова в обеих группах ($p = 0,63$). Однако пациенты, которые получали терапию эритропоэтином в процессе лечения, имели более высокий уровень гемоглобина. Также следует отметить: частота возникновения побочных эффектов, в том числе тромбозов (2%), в обеих группах была одинаковой [13].

Также безопасность применения эритропоэтинов, относительно безрецидивной и общей выживаемости, была показана при адъювантной терапии рака молочной железы. В исследование Volker Moebus, Christian Jackisch было включено 1284 пациента, которые были распределены в две группы: дозоуплотненной адъювантной химиотерапии в режиме эпирубицин + паклитаксел + циклофосфамид каждые 2 недели или в группу стандартной терапии в режиме эпирубицин + циклофосфамид с последующим применением паклитаксела (каждые 3 недели). В свою очередь, пациенты ($n=658$) из группы дозоуплотненной химиотерапии были рандомизированы на две когорты: первая – адъювантное лечение сопровождалось терапией эпоэтином альфа ($n=324$), во второй не получали эритропоэтин на фоне лечения ($n=319$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость, общая выживаемость и частота местных рецидивов была одинакова в обеих группах, что демонстрирует отсутствие влияния эритропоэтинов на прогрессирование заболевания. В то же время было показано отсутствие снижения уровня гемоглобина (отсутствие снижения в группе эпоэтина в сравнении со снижением на 2,2 г/дл в контрольной группе, $p < 0,001$) и сокращение более чем в два раза частоты гемотрансфузий в группе эпоэтина (12,8% против 28,1% соответственно, $P < 0,0001$). Однако было отмечено более частое возникновение тромбозов в группе, получавшей терапию эритропоэтином (7% против 3% в контрольной группе) [14].

С целью изучения эффективности комбинированной терапии препаратами железа и эритропоэтином был проведен ряд исследований, которые показали большую эффективность комбинации в сравнении с монотерапией эритропоэтином. Данное преимущество было продемонстрировано как среди пациентов с дефицитом железа (как с абсолютным, так и с функциональным его дефицитом), так и у больных с нормальным уровнем железа [6, 15–18]. В работе Henry DH, Dahl NV [15] основными критериями включения являлись: уровень гемоглобина менее 11 г/дл, уровень ферритина больше или равен 100 нг/мл, а насыщение трансферрина более или равно 15%. Все пациенты получали в качестве основного лечения химиотерапию, а также эпоэтин альфа. Было сформировано три группы больных: первая – дополнительно получали 125 мг глюконата железа в/в еженедельно на протяжении 8 недель, вторая группа – пациенты принимали дополнительно по 325 мг сульфата железа 3 раза в день ежедневно, третья группа не получала железо.

Данное исследование продемонстрировало значимо больший рост уровня гемоглобина и ответ на лечение

эритропоэтином среди пациентов, которые получали железо парентерально. Так, среднее значение прироста уровня гемоглобина составило 2,4, 1,6 и 1,5 г/дл соответственно для трех групп. Ответ на лечение эритропоэтином (то есть увеличение уровня гемоглобина более или равное 2 г/дл) был достигнут у 73% пациентов, которые получали железо внутривенно ($p=0,009$ в сравнении с группой с пероральным применением железа, $p=0,0029$ в сравнении с группой, не получавшей железосодержащую терапию), у 46% больных в группе, получавшей препараты железа перорально ($p=0,6687$ в сравнении с группой без терапии препаратами железа) и у 41% в третьей группе. В исследовании была отмечена хорошая переносимость глюконата железа для парентерального введения. Таким образом, разница между группой пациентов, не получавших терапию препаратами железа, и группой с пероральным его применением не являлась статистически достоверной, хоть и наблюдалась тенденция к увеличению частоты ответов на терапию ЭПО в группе с пероральными препаратами железа. Данный факт можно объяснить нарушением всасывания железа, а именно нарушением его высвобождения из энтероцитов. Делая вывод, что применение препаратов железа является одним из способов повышения частоты ответа на терапию эритропоэтином, национальная сеть по изучению рака США NCCN (версия 1.2018) [7] рекомендует применение парентеральных препаратов железа при функциональном его дефиците совместно с ЭПО, оставляя место пероральным формам только при абсолютном дефиците железа.

В исследовании Demetri GD, Kris M, включавшем 2370 пациентов, рост уровня гемоглобина у пациентов, получавших химиотерапию по поводу солидных опухолей, коррелировал со значительным улучшением качества жизни вне зависимости от эффективности химиотерапии

Однако при применении парентеральных форм железа следует оценивать не только пользу, но и риски, а именно учитывать возможность развития тяжелых реакций гиперчувствительности (преимущественно с препаратами на основе декстрана железа), потенциальную способность железа стимулировать инфекционные процессы, вероятное взаимодействие с некоторыми цитостатическими средствами. Необходимо избегать одновременного назначения препаратов железа и кардиотоксичных цитостатиков, учитывая опасность развития оксидативного стресса, оставляя между ними интервал в несколько дней.

С целью определения наиболее эффективного режима введения эритропоэтина альфа было проведено несколько работ. Одна из них сравнивала эффективность дозы, фиксированной с дозой, рассчитанной на массу тела пациента. Авторы Granetto C., Ricci S. показали, что введение эпоэтина альфа в дозе 10000 МЕ или в дозе 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю является

равноэффективным, что делает применение эпоэтина более удобным как для врача, так и для пациента. В двух группах была продемонстрирована равнозначная эффективность: снижение необходимости в гемотрансфузиях, повышение уровня гемоглобина и улучшение качества жизни, которое было непосредственно связано с ростом гемоглобина [19]. В другом исследовании целью являлось сравнить два режима применения эпоэтина альфа: 80000 МЕ 1 раз в две недели со стандартным режимом 40000 МЕ еженедельно. В обеих группах была достигнута сопоставимая эффективность (повышение уровня гемоглобина) и безопасность (одинаковая частота возникновения побочных эффектов, в том числе тромбозов) [20].

Основными противопоказаниями к применению эпоэтина альфа являются: неконтролируемая артериальная гипертензия, известная гиперчувствительность к препарату или его компонентам, парциальная красноклеточная аплазия

В настоящее время выделяют три поколения эритропоэстимулирующих протеинов (табл. 2).

К первому поколению относят: эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин зета и тета. Второе поколение представлено дарбэпоэтином альфа, третье – метоксиполиэтиленгликолем эпоэтин бета. Эпоэтин альфа и эпоэтин бета биологически идентичны нативному ЭПО, имеют иден-

Таблица 2. Зарегистрированные лекарственные препараты рекомбинантных эритропоэтинов в Российской Федерации, странах ЕС, США

МНН	Торговое наименование		
	РФ	Страны ЕС (EMA)	США (FDA)
Epoetin alfa	Эпрекс Эпокомб Бинокрит Эпокрин Аэприн	Abseamed Binocrit Epoetin	Epoegen
Epoetin beta	Рекормон Эпостим Эритрогим Эритропоэтин Веро-Эпоэтин	NeoRecormon	
Epoetin theta		Biopoin Eporatio	
Epoetin zeta		Retacrit Silapo	
Darbepoetin theta	Аранесп	Aranesp	Aranesp
Methoxipolyethyleneglycol epoetin beta	Мирцера	Mircera	Aranesp

тичную аминокислотную последовательность, а разница между ними заключается в уровне ее гликозилирования. Дарбэпоэтин отличается от первого поколения двумя дополнительно присоединенными углеводородными цепями, как следствие, возросшей молекулярной массой и более длительным периодом полувыведения. При подкожном введении время полувыведения дарбэпоэтина вдвое превышает показатель эпоэтина альфа (48 против 24 часов). Однако по результатам проведенного исследования Waltzman et al. продемонстрировали статистически достоверную разницу в потребности гемотрансфузий между двумя группами, которая была значимо ниже в группе эпоэтина альфа. Пациенты были рандомизированы в две группы: первая получала лечение эпоэтином альфа 40000 МЕ 1 раз в неделю, вторая получала дарбэпоэтин 200 мкг каждые 2 недели. От базового уровня и до конца исследования средний прирост Hb был значимо выше в группе эпоэтина. Потребность в гемотрансфузиях от базового уровня к концу исследования составила 81 для эпоэтина альфа и 156 для дарбэпоэтина альфа ($p = 0,0587$) [21].

Согласно рекомендациям FDA [22] применение эпоэтина альфа у онкологических пациентов показано в случае, когда анемия вызвана применением миелосупрессивной терапии у больных с солидными опухолями. Начинать терапию эпоэтином рекомендуется в случае снижения уровня гемоглобина ниже 10 г/дл и планирования дальнейшего проведения химиотерапии на протяжении минимум двух месяцев. Прежде чем начать применение эритропоэтина, необходимо определить уровень сывороточного железа, ферритина, который должен быть не менее 100 нг/мл, и насыщение трансферрина (не менее 20%). Применение эпоэтина альфа не показано у пациентов, получающих эндокринотерапию, биотерапию и лучевую терапию, за исключением случаев сочетанного применения цитостатической терапии.

По рекомендациям RUSSCO, NCCN, FDA [3, 7, 22] начинать терапию следует в дозе 150 МЕ/кг или 12000 МЕ 3 раза в неделю подкожно на протяжении проведения химиотерапии или в дозе 40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю.

Применение эпоэтина альфа не показано у пациентов, получающих эндокринотерапию, биотерапию и лучевую терапию, за исключением случаев сочетанного применения цитостатической терапии

Лечение эритропоэтинами следует проводить под тщательным контролем уровня гемоглобина. В зависимости от скорости изменения его значений требуется модификация дозы эритропоэтинов (табл. 3).

Основными противопоказаниями к применению эпоэтина альфа являются: неконтролируемая артериальная гипертензия, известная гиперчувствительность к препарату или его компонентам, парциальная краснок-

клеточная аплазия. Также к противопоказаниям относятся: анемия вследствие кровопотери, гемолиза или дефицита витамина B12/фолиевой кислоты; недавно пере-

несенный инфаркт миокарда или инсульт. С осторожностью применять в случае высокого риска тромбозных осложнений.

Случаи парциальной красно-клеточной аплазии описаны в основном среди пациентов, получающих терапию эпоэтином в связи с хронической болезнью почек. Основным проявлением является прогрессирующее снижение уровня гемоглобина, а также уменьшающееся количество ретикулоцитов на фоне проводимого лечения эритропоэзстимулирующими протеинами. При подозрении на развитие парциальной красно-клеточной аплазии необходимо немедленно прекратить терапию, оценить уровень антител к эритропоэтину. Антитела могут быть перекрестно-реагирующими, поэтому переключение на другие препараты, стимулирующие эритропоэз, не показано [22].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Таблица 3. Модификация доз эпоэтина альфа (FDA)

Редукция дозы на 25%	<ul style="list-style-type: none"> Рост уровня гемоглобина более чем на 1 г/дл в течение 2 недель Достижение уровня гемоглобина, позволяющего избежать трансфузий эритроцитарной массы
Эскалация дозы <ul style="list-style-type: none"> До 300 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно Или 60 000 МЕ подкожно еженедельно 	В случае увеличения уровня гемоглобина менее чем на 1 г/дл, уровень гемоглобина остается ниже 10 г/дл на протяжении 4 недель терапии
Прекращение терапии по причине неэффективности	В случае отсутствия ответа на лечение в течение 8 недель (например, если повышение уровня Hb составляет < 1–2 г/дл или если потребность в трансфузионной терапии не снижается)

ЛИТЕРАТУРА

- Ludwig H, Van BS, Barrett-Lee P et al. The European Cancer Anaemia Survey: a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer*, 2004, 40: 2293-306.
- Caro JJ, Salas M, Ward A. et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*, 2001, 91(12): 2214-2221.
- RUSSCO – практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии. 2017, с. 464. /RUSSCO: practical guidelines for maintenance therapy in oncology. 2017, p. 464.
- Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT et al. Darbepoetin alpha 300 or 500 mg once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am. J. Hematol*, 2010, 85: 655–63.
- Henry DH, Dahl NV, Auerbach M et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alpha versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*, 2007, 12: 231–42.
- Птушкин В.В. Анемии и дефицит железа у онкологических больных. *Клиническая онкогематология*, 2013, 6(1): 91-96. / Ptushkin VV. Anemia and iron deficiency in cancer patients. *Clinicheskaya Oncohematologiya*, 2013, 6 (1): 91-96.
- NCCN Guidelines версия 1.2018. Cancer and chemotherapy-induced anemia.
- Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alpha compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2005 Apr 20, 23(12): 2606-17.
- Bohlius J, Tonia T, Schwarzer G. Twist and shout: one decade of meta-analyses of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. *Acta Haematol*, 2011, 125(1-2): 55-67.
- Quirt I, Robeson C, Lau CY et al. Epoetin alpha therapy increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2001 Nov 1, 19(21): 4126-34.
- Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alpha is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol*, 1998 Oct, 16(10): 3412-25.
- Glaspy J, Degos L, Dicato M, Demetri GD. Comparable efficacy of epoetin alpha for anemic cancer patients receiving platinum- and non-platinum-based chemotherapy: a retrospective subanalysis of two large, community-based trials. *Oncologist*, 2002, 7(2): 126-35.
- Jens-Uwe Blohmer, Stefan Paepke and et al. Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin Alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study. *J Clin Onco*, 2011 Oct 1, 29(28): 3791-7.
- Volker Moebus, Christian Jackisch and etc. Adding epoetin alpha to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 2013 Jul 17, 105(14): 1018-26.
- Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, Tchekmedyian S, Laufman LR. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alpha versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*, 2007 Feb, 12(2): 231-42.
- Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S and et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol*, 2008 Apr 1, 26(10): 1619-25.
- Hedenus M, Birgegård G, Näsman P and et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia*, 2007 Apr, 21(4): 627-32.
- Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR and et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alpha for patients with chemotherapy-associated anemia. *J Clin Oncol*, 2011 Jan 1, 29(1): 97-105.
- Granetto C1, Ricci S, Martoni A and et al. Comparing the efficacy and safety of fixed versus weight-based dosing of epoetin alpha in anemic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. *Oncol Rep*, 2003 Sep-Oct, 10(5): 1289-96.
- Henry DH1, Gordan LN, Charu V and et al. Randomized, open-label comparison of epoetin alpha extended dosing (80 000 U Q2W) vs weekly dosing (40 000 U QW) in patients with chemotherapy-induced anemia. *Curr Med Res Opin*, 2006 Jul, 22(7): 1403-13.
- Waltzman R, Croot C, Justice GR and et al. Randomized comparison of epoetin alpha (40,000 U weekly) and darbepoetin alpha (200 microg every 2 weeks) in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*, 2005 Sep, 10(8): 642-50.
- U.S. Food and Drug Administration.
- Spano JP, Khayat D. Treatment options for anemia, taking risks into consideration: erythropoiesis-stimulating agents versus transfusions. *Oncologist*, 2008, 13(Suppl 3): 27-32.
- Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL and et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alpha compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2005 Apr 20, 23(12): 2606-17.
- Bohlius J, Tonia T, Schwarzer G. Twist and shout: one decade of meta-analyses of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. *Acta Haematol*, 2011, 125(1-2): 55-67.
- Cabanillas ME, Kantarjian H, Thomas DA and et al. Epoetin alpha decreases the number of erythrocyte transfusions in patients with acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic lymphoma, and Burkitt leukemia/lymphoma: results of a randomized clinical trial. *Cancer*, 2012 Feb 1, 118(3): 848-55.
- Pashos CL, Larholt K, Fraser KA and et al. Outcomes of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients with chemotherapy-induced anemia. *Support Care Cancer*, 2012 Jan, 20(1): 159-65.



В.А. КОСТОРОВ¹, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА², д.м.н., А.В. ПАВЛЫШ², д.м.н.¹ ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер»² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Достижение полного патоморфологического ответа на неоадъювантную лекарственную терапию HER-позитивного рака молочной железы (HER2+ РМЖ) позволяет за короткий срок значительно улучшить долгосрочный прогноз лечения, что свидетельствует о необходимости двойной анти-HER2-блокады при проведении неоадъювантных режимов терапии. Однако высокая стоимость таргетных препаратов требует оценки фармакоэкономической целесообразности при выборе наиболее рационального подхода к лечению.

Ключевые слова: HER-позитивный рак молочной железы, неоадъювантная терапия, двойная анти-HER2-блокада, пертузумаб, трастузумаб.

V.A. KOSTOROV¹, T.Y. SEMIGLAZOVA², A.V. PAVLYSH²¹ State Budget Healthcare Institution «Leningrad regional oncology dispensary»² Federal State Budget Healthcare Institution «National Medical Research Oncology Center named after N.N. Petrov»

CLINICAL END PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF NEOADJUVANT THERAPY OF BREAST CANCER

Achievement of complete Pathomorphologic Response (pCR) after neoadjuvant therapy of breast cancer significantly improves long-term treatment outcome. Correlation between pCR and long-term treatment outcome is strongest in HER2-positive breast cancer; this data clearly supports use of double HER2-blockade in neoadjuvant breast cancer therapy. However, the high cost of targeted drugs requires pharmacoeconomic assessments for choosing of the most optimal treatment course.

Keywords: HER-positive breast cancer, neoadjuvant therapy, double anti-HER2-blockade, pertuzumab, trastuzumab.

Улучшение результатов лечения РМЖ – одна из важнейших задач современной онкологической науки. Основным методом, позволяющим улучшить отдаленные результаты лечения РМЖ, в настоящее время является усовершенствование подходов к периоперационной лекарственной терапии и разработка новых лекарственных средств. В значительной мере благодаря лекарственной терапии удалось достичь значимого прогресса в лечении РМЖ. Согласно данным Vuzdar и соавт., 10-летняя выживаемость больных с местнораспространенным РМЖ увеличилась с 16% в 1954 г. до 57% в 1994 г. и 74% в 2004 г. [1]. Однако, наряду с улучшением результатов лечения, за последние годы значительно возросла и стоимость лечения РМЖ. В США средняя стоимость лечения РМЖ 2–3-й стадии в 1994–1996 гг. составляла 12,335 долл., в 2004–2006 гг. – уже 17,396 долл. [2]. Год терапии самыми инновационными препаратами злокачественных новообразований (в т. ч. СНЕК-point ингибиторами) в 2011 г. стоил более 100 000 долл. на больного. В 2014 г. средняя стоимость новой генерации препаратов составила уже 135 000 долл. в год – в 6 раз больше стоимости инновационных препаратов, одобренных в начале 2000-х годов, после корректировки на инфляцию. 2017 год принес самый яркий ценник в онкологии: единовременная стоимость в 475 000 долл. персонализированной T-CAR-терапии детского лейкоза [3].

Увеличение стоимости лечения онкологических больных в последнее время, как правило, связано с внедрением в клиническую практику новых дорогостоящих таргетных (молекулярно-ориентированных) лекарственных препаратов (моноклональных антител, блокаторов клеточных рецепторов, ингибиторов внутриклеточных протеинкиназ). Для неоадъювантной (предоперационной) терапии РМЖ одобрены препараты на основе антител против человеческого эпидермального фактора HER2 – трастузумаб [4] и пертузумаб [5]. Трастузумаб изначально был зарегистрирован для лечения метастатического РМЖ, однако его высокая эффективность предопределила расширение показаний и включение его в адъювантные режимы терапии. В 2005 году были опубликованы результаты исследования HERA [4]. Промежуточный анализ показал, что была достигнута первичная конечная точка: статистически значимое улучшение выживаемости без признаков заболевания (OR = 0,54, p < 0,0001) у женщин, получавших трастузумаб в течение одного года, в сравнении с наблюдательной тактикой (табл. 1).

На основании данных исследования HERA, а также нескольких других крупных рандомизированных исследований, включающих более чем 13 000 женщин (NSABP B-31, NCCTG N9831, BCIRG 006), адъювантная терапия с трастузумабом в течение одного года одобрена регуляторными органами и рекомендована международными

Таблица 1. Результаты исследования HERA

Конечная точка	Трастузуаб в течение 1 года по сравнению с наблюдательной тактикой*	Трастузуаб в течение 1 года по сравнению с трастузуабом в течение 2 лет**
Выживаемость без признаков заболевания	ОР = 0,76; $p < 0,0001$ снижение риска рецидива на 24%	ОР = 0,99; $p = 0,086$ Различий нет
Общая выживаемость	ОР = 0,76; $p < 0,0005$ снижение риска смерти на 24%	ОР = 1,05; $p = 0,63$ Различий нет

руководствами для назначения больным ранним HER2+ РМЖ. Дальнейшее улучшение результатов лечения было достигнуто при включении трастузаба в неoadъювантные режимы терапии. Эффективность неoadъювантной терапии с трастузуабом была изучена в серии крупных рандомизированных исследований (NOAH, GeparQuattro, GeparQuinto), в которых было показано преимущество Трастузаба в существенном улучшении показателей выживаемости [4–7]. Вторичной точкой эффективности в неoadъювантных исследованиях трастузаба было достижение полного патоморфологического ответа опухоли на лечение (pCR). Установлено, что полный патоморфологический ответ предопределяет безрецидивную и общую выживаемость у пациентов с ранней стадией РМЖ, получавших неoadъювантную лекарственную терапию [8]. В Кокрейновский метаанализ были включены данные о 11 000 пациентов HER2+ РМЖ из 14 рандомизированных клинических исследований. Были проанализированы исходы лечения у пациентов РМЖ, получавших неoadъювантную и адъювантную химиотерапию. В результате проведенного анализа было выявлено снижение почти наполовину риска смерти у тех больных РМЖ, у кого на момент оперативного лечения был достиг-

нут полный патоморфологический ответ, по сравнению с теми, у кого сохранялась резидуальная опухоль [9]. Корреляция между полным патоморфологическим ответом и долгосрочным прогнозом оказалась наиболее выражена при HER2+ РМЖ. Эти данные позволили использовать достижение полного патоморфологического ответа в качестве суррогатного маркера эффективности терапии, позволяющего в относительно короткий период делать достоверные выводы о долгосрочной эффективности лекарственного средства. Дальнейшее развитие анти-HER2-терапии РМЖ получила за счет использования двойной блокады рецептора человеческого эпидермального фактора (HER2) с включением препарата Пертузумаб [8]. Были начаты 2 крупных рандомизированных клинических исследования TRYPHAENA и NeoSphere, в которых первичной точкой эффективности было именно достижение полного патоморфологического ответа (табл. 2, 3). Увеличение достижения полного патоморфологического ответа у больных, получавших двойную анти-HER2-блокаду, позволило зарегистрировать пертузумаб для использования в неoadъювантном режиме у больных с ранней и местнораспространенной стадией HER2+ РМЖ [9].

Однако, несмотря на доказанную клиническую эффективность, высокая стоимость анти-HER2-терапии вызвала вопрос об экономической целесообразности ее применения. Проведенный в рамках исследований TRYPHAENA и NeoSphere анализ «затраты – эффективность» (анализ эффективности затрат) продемонстрировал экономическую целесообразность добавления пертузумаба в неoadъювантном режиме лечения местнораспространенного РМЖ. Это оказало существенное влияние на принятие решения о включении пертузумаба в национальный стандарт терапии HER2+ РМЖ в Канаде [11].

В России клинико-экономические (фармакоэкономические) исследования по изучению применения таргет-

Таблица 2. Результаты исследования NeoSphere [8]

	TH (n = 107)	THP (n = 107)	HP (n = 107)	TP (n = 96)
pCR – всех пациентов в исследовании (%)	29 (20,6–38,5)	45,8 (36,1–55,7) $p = 0,0141$ vs TH	16,8 (10,3–25,3) $p = 0,0198$ vs TH	24 (15,8–33,7) $p = 0,003$ vs THP
pCR и N- на момент операции, (%)	21,5 (14,1–30,5)	39,3 (30–49,2)	11,2 (5,9–18,8)	17,7 (10,7–26,8)
pCR и N+ на момент операции (%)	7,5 (3,3–14,2)	6,5 (2,7–13)	5,6 (2,1–11,8)	6,3 (2,3–13,1)
pCR у ЭР+ и/или ПР+ пациентов (%)	20 (10–33,7)	26 (14,6–40,3)	5,9 (1,2–16,2)	17,4 (7,8–31,4)
pCR у ЭР- и/или ПР- пациентов (%)	36,8 (24,4–50,7)	63,2 (49,3–75,6)	27,3 (16,1–41,0)	30 (17,9–44,6)
ПО или ЧО в первичной опухоли (%)	79,8 (70,5–87,2)	88,1 (80,2–93,7)	67,6 (57,7–76,6)	71,4 (61–80,4)
ПО или ЧО в первичной опухоли и исследованных лимфоузлах (%)	81,4 (72,3–88,6)	88 (80–93,6)	66,3 (56,1–75,6)	73,9 (63,4–82,7)
Органсохраняющие операции*	14/62 (22,6%)	13/56 (23,2%)	11/61 (18%)	19/60 (31,7%)

*У пациентов с изначально планируемой мастэктомией (только пациенты T2/3).

Клинический ответ опухоли (ПО или ЧО) оценивался при обследовании молочной железы во время неoadъювантного лечения.

Список сокращений: HP = трастузуаб и пертузумаб; TH = доцетаскел и трастузуаб; THP = доцетаскел, трастузуаб и пертузумаб; TP = доцетаскел и пертузумаб.

ных препаратов в лечении онкологических заболеваний до недавнего времени не проводились. Однако в последние годы отмечен рост интереса к фармакоэкономическому анализу противоопухолевой терапии в связи с появлением в условиях ограниченного финансирования новых дорогостоящих лекарственных средств при одновременном увеличении онкологической заболеваемости. Активно идет формирование законодательной и нормативной базы для внедрения в практику методов клинико-экономического анализа. В соответствии с приказом Минздрава России №93 от 15.02.2006 «Об организации работы по формированию Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи», результаты фармакоэкономических исследований по типу анализ «затраты – эффективность» считаются обязательными к предоставлению в государственные органы, принимающие решения о включении того или иного лекарственного препарата в перечень лекарственных средств в программе дополнительного лекарственного обеспечения – ДЛО (ОНЛС – обеспечение необходимыми лекарственными средствами) [12]. В соответствии с постановлением Правительства РФ №871 от 28.08.2014 Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) должен формироваться на основе комплексной оценки лекарственных препаратов с учетом их сравнительной эффективности и экономических последствий их применения. Внесены необходимые изменения и в федеральный закон 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 4 и ст. 60 в редакции от 01.07.2015), определяющие понятие «ком-

плексной оценки лекарственного препарата» как «анализ сведений о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного средства, оценку экономических последствий применения лекарственного средства и изучение дополнительных последствий применения лекарственного средства».

Наличие различных подходов к проведению лекарственной терапии в связи с гетерогенностью РМЖ делает проведение клинико-экономического анализа для этого заболевания особенно актуальным. Оправданность применения лекарственных средств не только с точки зрения клинической эффективности и безопасности, но и экономической выгоды позволяет сделать правильный выбор среди возможных альтернатив и планировать расходы финансовых средств с максимально ожидаемым результатом.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ

В качестве критериев оценки клинической эффективности и безопасности терапии используются как непосредственные результаты – частота ответа опухоли на лечение, частота нежелательных явлений (осложнений), связанных с лечением, так и отдаленные результаты – выживаемость, продолжительность жизни, смертность, дополнительные годы качественной жизни (QALY) [13].

ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

В качестве критериев оценки экономической эффективности терапии принято использовать оценку прямых

Таблица 3. Оценка эффективности в исследовании TRYPHAENA [10]

Оценка эффективности	FEC + H + P x3/T + H + P x3 (n = 73)	FEC x3/T + H + P x3 (n = 75)	TCH + P x6 (n = 76)
pCR (ypT0/is), %	61,6	57,3	66,2
pCR (ER/PR +), %	46,1	48,6	50
pCR (ER/PR -), %	79,4	65	83,8
pCR (ypT0/is ypN0), %	56,2	54,7	63,6
pCR (ypT0), %	56,2	48,0	53,2
pCR (ypT0 ypN0), %	50,7	45,3	51,9
Уровень объективного ответа/ полного ответа/частичного ответа	67 (91,8)/37 (50,7)/30 (41,1)	71 (94,7)/21 (28,0)/50 (66,7)	69 (89,6)/31 (40,3)/38 (49,4)
Стабилизация заболевания, n (%)	3 (4,1)	1 (1,3)	5 (6,5)
Изначально планируемая мастэктомия/ органосохраняющие операции (%)	46/10 (21,7)	36/6 (16,7)	37/10 (27)

ypT0/is = инвазивная опухоль в молочной железе не определяется (допускается наличие остаточной дуктальной или лобулярной карциномы in situ в молочной железе во время операции); ypT0/is ypN0 = инвазивная опухоль в молочной железе и лимфатических узлах не определяется (допускается наличие остаточной дуктальной или лобулярной карциномы in situ в молочной железе во время операции); ypT0 = инвазивная или неинвазивная опухоль в молочной железе не определяется; ypT0 ypN0 = ypT0 = инвазивная или неинвазивная опухоль в молочной железе и лимфатических узлах не определяется.

Список сокращений: FEC = 5-фторурацил/эпирубицин/циклофосфан; H = трастузумаб; P = пертузумаб; T = доцетаксел.

(direct costs), непрямых (indirect costs) и неосязаемых (intangible costs) затрат на лечение. Различают прямые медицинские и немедицинские затраты. Прямые затраты определяют как непосредственные расходы, связанные с проведением лечения. Они включают затраты на диагностические мероприятия, реабилитационные и профилактические мероприятия, манипуляции и процедуры, затраты на лекарственные препараты, оплату койко-дней, затраты на транспортировку больного санитарным транспортом и т.д. Непрямые затраты на лечение включают потери бюджета, связанные с отсутствием больного на его рабочем месте из-за болезни, оплату листов нетрудоспособности, инвалидизацию молодого социально активного пациента. К неосязаемым (нематериальным) затратам относят физические, психические, когнитивные и сексуальные потери пациента в связи с заболеванием/вмешательством, а также эмоциональные и социальные стороны его самочувствия (оценка качества жизни) [14].

МЕТОДЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО (КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО) АНАЛИЗА

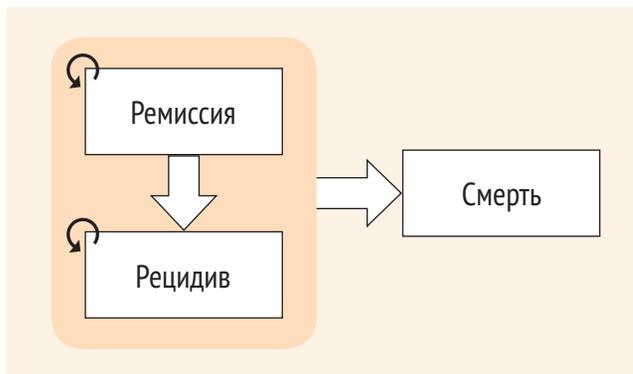
Основными методами фармакоэкономического (клинико-экономического) анализа являются:

- Анализ стоимости болезни (cost of illness, COI) – определяет экономический ущерб, который наносит экономике то или иное заболевание путем подсчета всех прямых и непрямых затрат на лечение конкретного заболевания.
- Анализ минимизации затрат (cost-minimization analysis, CMA) – сравнивает медицинские вмешательства с эквивалентной клинической эффективностью, определяя разность в затратах для выявления самого рентабельного из них.
- Анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis, CEA) – основан на оценке соотношения полученного клинического эффекта от использования медицинского вмешательства и произведенных для этого затрат.
- Анализ полезности затрат (cost-utility analysis, CUA) – позволяет определить затраты, необходимые для достижения ожидаемых продолжительности и качества жизни.
- Анализ выгодности затрат (cost-benefit analysis, CBA) – основан на оценке соотношения полученного клинического эффекта от использования медицинского вмешательства и произведенных для этого затрат в денежном выражении.
- Анализ «порог готовности платить» (willingness-to-pay analysis, WTP) – определяет «порог фармакоэкономической целесообразности» (cost-effectiveness threshold), который выражается в сумме (в национальных денежных единицах страны), которую общество готово потратить на достижение определенного клинического эффекта для данной категории больных.

В настоящее время в научной практике применяются все виды фармакоэкономического анализа. Самым распространенным методом фармакоэкономического анализа в Российской Федерации (44% всех проведенных исследований) является анализ эффективности затрат (анализ «затраты – эффективность») [15].

Уже упоминавшийся анализ эффективности затрат при использовании пертузумаба в неоадьювантном режиме в рамках исследований TRYPHAENA и NeoSphere был проведен с построением так называемой Марковской модели (рис. 1).

Рисунок 1. Упрощенная схема Марковской модели [11]



Модель Маркова описывает несколько дискретных состояний и переходы между ними с течением времени. Модель Маркова считается предпочтительной для фармакоэкономических исследований в онкологии, так как учитывается временной фактор, который имеет существенную значимость в течение болезни. Аналогичное исследование для Российской Федерации также с использованием Марковской модели было проведено Игнатьевой В.И. и соавт. [16]. Была оценена фармакоэкономическая целесообразность двойной таргетной неоадьювантной терапии у пациенток с HER2-позитивным РМЖ. Проведен анализ «затраты – эффективность» и «затраты – полезность» с использованием Марковской модели с тремя возможными состояниями: «без прогрессирования», «прогрессирование» и «смерть». Вероятности переходов между состояниями были рассчитаны на основании результатов рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) NeoSphere. При расчете затрат на лекарственную терапию стоимость лекарственных препаратов определялась на основании зарегистрированных предельных цен для препаратов, включенных в ЖНВЛП (табл. 4) [16].

Стоимость неоадьювантной терапии трастузумабом в комбинации с доцетакселом на 1 пациентку составила в среднем 2,53 млн руб., а добавление в схему пертузумаба увеличивало ее до 3,59 млн руб. (увеличение стоимости на 1,01 млн руб.). Однако использование Марковской модели для моделирования периода до конца жизни больных показало, что включение дополнительного анти-HER2-агента в схему лечения снижает общие затраты на лечение в течение всей жизни пациенток в этой группе на 327 055 руб. за счет улучшения показателей выживаемости без прогрессирования и уменьшения количества больных, которым в дальнейшем потребуется терапия метастатического РМЖ (табл. 5).

Общеизвестно, что самым затратным для бюджета здравоохранения является именно лечение онкологиче-

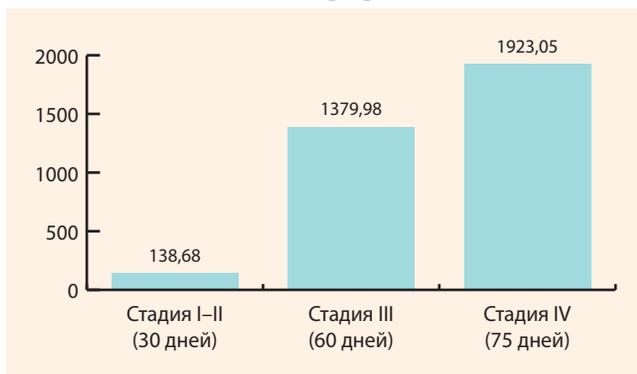
Таблица 4. Затраты на лекарственное лечение РМЖ, использованные в модели* [16]

Лекарственное лечение	Затраты, руб.
Цена 1 упаковки пертузумаба 420 мг и 1 упаковки трастузумаба 440 мг	345 000
Неoadьювантная терапия с использованием пертузумаба и трастузумаба; все затраты на лекарственную терапию, назначаемую при постановке диагноза РМЖ*	2 952 203
Неoadьювантная терапия с использованием только трастузумаба; все затраты на лекарственную терапию, назначаемую при постановке диагноза РМЖ**	1 570 637
Проведение химиотерапии*** при прогрессировании, 1 месяц	115 976

*Цена определялась на основании данных о государственных закупках этих препаратов в 2015 году.

**Неoadьювантная терапия в рамках исследования NeoSphere включала 4 курса терапии трастузумабом в дозировке 8 мг/кг (нагрузочная доза) и 6 мг/кг (поддерживающая доза) в сочетании с пертузумабом в дозе 840 мг (нагрузочная доза) и 6 мг/кг (поддерживающая доза) или терапию доцетакселом в дозе 75–100 мг/м² в сочетании с пертузумабом и трастузумабом в указанных дозировках или 4 введения трастузумаба в дозе 8 мг/кг (нагрузочная доза)/6 мг/кг поддерживающая доза в сочетании с доцетакселом. Всем пациентам в исследовании NeoSphere проводилось 3 курса ПХТ FEC. Общая продолжительность лечения составила 18 недель.

***За стоимость терапии при прогрессировании взята цена 1 месяца паллиативной химиотерапии доцетакселом с трастузумабом.

Рисунок 2. Затраты на лекарственную терапию РМЖ в разных стадиях (тыс. руб.) [17]**Таблица 5. Результаты моделирования [16]**

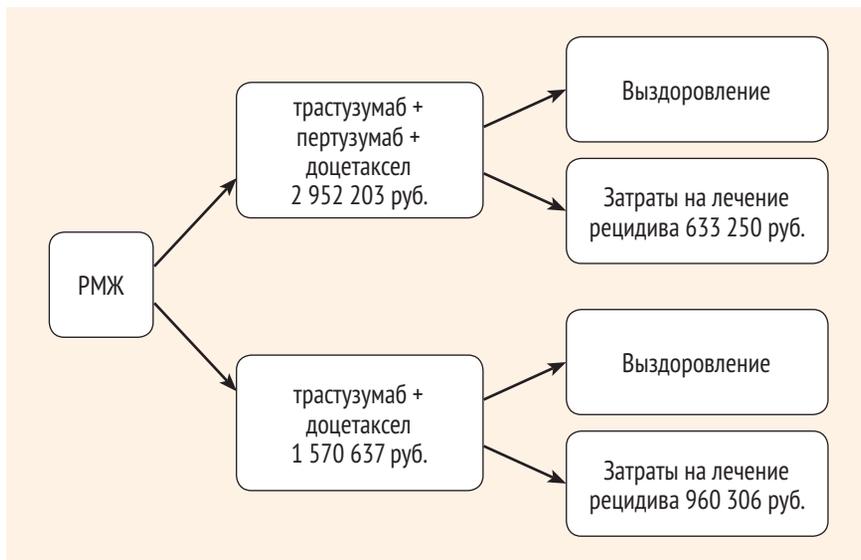
Показатели	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел	Трастузумаб + доцетаксел	Разница
Годы жизни в состоянии без прогрессирования	13,21	11,98	1,23
Годы жизни в состоянии прогрессирования	0,45	0,68	-0,23
QALY в состоянии без прогрессирования	13,06	11,84	1,22
QALY в состоянии прогрессирования	0,30	0,46	-0,16
Затраты на неoadьювантную и адьювантную терапию, назначаемую при постановке диагноза, руб.	2 952 203,28	1 570 637,28	1 381 566,00
Затраты на лечение прогрессирования, руб.	633 250,59	960 306,30	-327 055,72
Дополнительные затраты в расчете на дополнительный год жизни, руб.		1 053 819,62	
Дополнительные затраты в расчете на дополнительный QALY, руб.		992 652,28	

ских больных в метастатической стадии. На рисунке 2 отчетливо видна динамика затрат на лечение больных РМЖ в зависимости от стадии [17].

Следует отметить, что на рисунке 2 показана стоимость только лекарственной терапии. Реальная нагрузка на бюджет при лечении больной с IV стадией РМЖ еще выше за счет стоимости лечебных манипуляций, оплаты койко-дней, затрат на транспортировку больного и т.д. Также не оценивались не прямые затраты на лечение, включающие потери бюджета из-за отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни, оплаты листов нетрудоспособности, инвалидизации молодого активно активного пациента.

Наглядно продемонстрировать фармакоэкономическую целесообразность более эффективной, хоть и более дорогой неoadьювантной терапии возможно при помощи другого типа моделирования – дерева решений. Дерево решений описывает процесс лечения острого заболевания в виде диаграммы, иллюстрирующей все возможные исходы применительно к конкретной специфической ситуации, без учета временного фактора. Так как в модели Маркова учитывается временной фактор, который имеет существенную значимость в течение болезни, считается, что модель Маркова является предпочтительной для фармакоэкономических исследований в онкологии [12]. Однако в настоящее время при помощи комбинированного метода лечения с использованием хирургии, лучевой терапии и современного лекарственного лечения возможно полностью излечить значительное количество пациенток с РМЖ I–III стадии [4–8]. Следовательно, ранние и местнораспространенные стадии РМЖ в контексте клинко-экономического анализа возможно рассматривать как острое (потенциально излечимое) заболевание.

Рисунок 3 наглядно показывает, что улучшение результатов неoadьювантного лечения, несмотря на увеличение его стоимости, в конечном счете приведет к экономии бюджетных средств за счет уменьшения затрат на лечение рецидива болезни.

Рисунок 3. Диаграмма «дерево решений» для НАПХТ РМЖ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Четырнадцать рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие более 11000 пациентов, выявили снижение почти наполовину риска смерти у пациентов, получивших полный патоморфологический ответ, по сравнению с теми, у кого сохранялась

клинико-экономической эффективности с применением моделирования позволит выбрать наиболее рациональный подход к лекарственной терапии и оптимизировать расходы бюджета.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer*, 2004 Jan 1, 100(1): 44-52.
- Feinstein AJ. Older Women With Localized Breast Cancer: Costs And Survival Rates Increased Across Two Time Periods. *Health Aff*, 2015 April, 34(4): 592-600.
- Dolgin E. Cancer's cost conundrum. *Nature*, 2018. S29.
- Piccant-Gebhart MJ. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353: 1659-1672.
- Gianni L et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*, 2010 Jan 30, 375(9712): 377-84.
- Untch M et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*, 2010 Apr 20, 28(12): 2024-31.
- Untch M et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012 Feb, 13(2): 135-44.
- Prof Luca Gianni et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet. Oncology*, 2016 June, 17(6): 791-800.
- Kim M et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. *M. Ann Oncol*, 2013, 24(8): 1999-2004.
- Schneeweiss A et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAEANA). *Annals of Oncology*, 2013 September 1, 24(Issue 9): 2278-2284.
- Attard L et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *Journal of Medical Economics*, 2015, 18(3): 173-188.
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты – эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*, 2012, 5(4). Yagudina RI, Kulikov AYU, Metelkin IA. The cost-effectiveness analysis methodology in pharmaco-economic studies. *Farmakoekonomika*, 2012, 5 (4).
- Ягудина Р.И. и соавт. Оценка эффективности терапии и методы фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*, 2012, 5(4). Yagudina RI, et al. Evaluation of the effectiveness of therapy and methods of pharmaco-economic research. *Farmakoekonomika*, 2012, 5 (4).
- Анализ «стоимости болезни»: виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации Ягудина Р.И. и соавт. *Фармакоэкономика* Том 5, No 1, 2012 Analysis of the "cost of illness": types, methodology, features of the analysis in the Russian Federation Yagudina RI, et al. *Farmakoekonomika*, Volume 5, No 1, 2012
- Ягудина Р.И. и соавт. Особенности методологии фармакоэкономических исследований в условиях здравоохранения Российской Федерации (обзор публикаций за период с 1995 по 2007 гг.). *Фармакоэкономика*. 2009, 1: 3-6./ Yagudina RI, et al. Features of the pharmaco-economic research methodology in the context of health-care of the Russian Federation (review of publications for the period from 1995 to 2007). *Farmakoekonomika*. 2009, 1: 3-6.
- Игнатьева В.И., Хачатрян Г.Р. Фармакоэкономический анализ двойной таргетной неоадьювантной терапии у пациенток с HER2 позитивным раком молочной железы. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*, 2016, 1. Ignatieva VI, Khachatryan GR. Pharmaco-economic analysis of dual target neoadjuvant therapy in patients with HER2 positive breast cancer. *Meditsinskie Tehnologii. Otsenka i Vybora*, 2016, 1.
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Мусина Н.З. Фармакоэкономический анализ российского стандарта лечения рака молочной железы. *Фармакоэкономика*, 2009, 2(4). Yagudina RI, Kulikov AYU, Nguyen TT, Musina NZ. Pharmaco-economic analysis of the Russian treatment standard for breast cancer. *Farmakoekonomika*, 2009, 2 (4).

В.О. БАШЛЫК, А.Г. КУДАЙБЕРГЕНОВА, к.м.н., А.С. АРТЕМЬЕВА, к.м.н., А.Л. МУРАВЦЕВА, В.С. ЧИРСКИЙ, д.м.н., профессор,
Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА, д.м.н., В.В. КЛИМЕНКО, к.м.н., В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

СМЕНА ФЕНОТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ER, PR, HER2)

ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Цель: исследовать фенотип рака молочной железы (ER/PR, FOXA1, HER2, Ki67), а также динамику изменений данных маркеров в опухоли до и после неoadъювантной химиотерапии (НХТ), сравнить их с метастазами в регионарных лимфоузлах (ЛУ). **Материалы и методы.** Предметом исследования являлась группа пациентов с карциномами молочной железы, получавших НХТ по схемам ТАС и ТС, у которых на фоне лечения были выявлены метастазы в регионарных ЛУ (урN1,2,3). **Результаты.** Пациенты были разделены на три группы. Первая группа (n = 11, первичная опухоль и опухоль после НХТ). Конверсия экспрессии гормональных рецепторов была как в сторону увеличения (37,5%), так и в сторону снижения (62,5%). Экспрессия HER2 изменилась на 36,4%, только в сторону увеличения.

Вторая группа (n = 32, резидуальная опухоль и региональные метастазы). Конверсия гормональных рецепторов была отмечена в 12,5%. Экспрессия HER2 изменилась на 21,87%. В третьей группе (n = 11, первичная опухоль до начала НХТ и метастазы в ЛУ после лечения). Конверсия ER в 18,2% в виде полной потери, PR в 54,5%. Экспрессия HER2 возросла в 45,5%. Экспрессия FOXA1 оставалась стабильной во всех случаях после НХТ, где экспрессия гормональных рецепторов уменьшалась или исчезала. **Выводы.** В эру персонализированной терапии и НХТ патоморфологическое изучение иммуногистохимического статуса метастазов в ЛУ необходимо, поскольку почти в 20% случаев изменяется гормонально-рецепторный статус, при этом сигнальный путь для рецепторов стероидных гормонов сохраняется. Статус экспрессии онкопротеина HER2 изменяется почти в половине случаев при сравнении первичной биопсии и метастаза после проведенной НХТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, иммунофенотип опухоли.

V.O. BASHLYK, A.G. KUDAIBERGENOVA, A.S. ARTEMYEVA, A.L. MURAVTSEVA, V.S. CHIRSKY, T.Yu. SEMIGLAZOVA, V.V. KLIMENKO, V.F. SEMIGLAZOV

N.N.Petrov National Medical Research Cancer Centre of Oncology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

BREAST CANCER BIOMARKER (ER, PR, HER2) CHANGES IN THE PHENOTYPE AFTER NEOADJUVANT TREATMENT

Objective: to study the breast cancer phenotype (ER/PR, FOXA1, HER2, Ki67) and the dynamics of changes in these markers in the tumour before and after neoadjuvant chemotherapy (NAT), compare them with metastases in the regional lymph nodes (LN). **Materials and methods.** The subject of the study was a group of patients with breast carcinomas receiving NAT according to the TAC and TC regimens, who had metastases in regional LUs in the course of the treatment (urN1,2,3). **Results.** Patients were divided into three groups. The first group (n = 11, primary tumour and tumour after NAT). The conversion of hormone receptor expression was both upward (37.5%) and downward (62.5%). Expression of HER2 has only changed upward by 36.4%.

The second group (n = 32, residual tumour and regional metastases). The conversion of hormonal receptors was reported in 12.5%. Expression of HER2 has changed by 21.87%. In the third group (n = 11, the primary tumour before the onset of NAT and metastasis in LN after treatment). Conversion of ER in 18.2% in the form of a total loss, PR in 54.5%. Expression of HER2 increased by 45.5%. Expression of FOXA1 remained stable in all cases after NAT, where expression of hormonal receptors decreased or disappeared. **Conclusions.** In the era of personalized therapy and NAT, it is required to conduct a pathomorphological study of the immunohistochemical status of metastases in LN, since the hormone receptor status changes in almost 20% of cases, with the signal pathway for steroid hormone receptors remaining unchanged. The HER-2 oncoprotein expression status changes in almost half of cases when comparing the primary biopsy and metastasis after NAT.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, tumor immunophenotype.

В настоящее время рак молочной железы (PMЖ) устойчиво занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди женщин, несмотря на то что это заболевание является наиболее изученным и изучаемым в онкологической практике [1]. Значительные успехи, достигнутые в лечении PMЖ, позволяют констатировать высокие показатели 5- и 10-летней выживаемости, а в оценках риска рецидива шкала продвигается уже к оценке 15-летних и более показателей выживаемости. В связи с этим интерес к метастатическим и рецидивным процессам после прове-

дения адекватной терапии и, казалось бы, успешного лечения приобретает особую актуальность. Несоответствие иммунофенотипа опухоли, определенного при первичном исследовании (трепан-биоптат) иммунофенотипа, полученного по результатам исследования в резидуальной опухоли в операционном материале после проведенного неoadъювантного лечения, нечасто встречается в повседневной практике. А сопоставление иммунофенотипов первичной опухоли (до и после НХТ) и ее метастазов является вообще малоисследованной областью. Иммуногистохимический профиль метастаза обычно

остаётся за рамками рутинного исследования. Между тем именно иммуногистохимический статус лимфатического узла является более важным биологическим индикатором прогноза после проведенной НХТ [2], чем статус опухоли.

Как в зарубежной [3–10], так и в отечественной литературе [11] встречаются работы, посвященные динамике изменений иммуногистохимических характеристик рецидивных и метастатических опухолей молочной железы, в которых авторы обращали внимание на диссонанс в иммунофенотипе между первичной опухолью и ее рецидивом. Размах продолжительности наблюдений колебался от 5 до 15 лет [12, 13]. В эру персонализированного подхода к неoadъювантной и адъювантной терапии РМЖ [14, 15] смена иммунофенотипа в рецидивной опухоли диктует изменение схемы лечения в зависимости от нового иммунофенотипа опухоли, имеющейся на момент рецидива.

В исследовательских работах [16, 17] прослежена динамика иммуногистохимических показателей рака молочной железы на фоне неoadъювантного лечения, где также зафиксировано изменение иммунофенотипа остаточной опухоли по сравнению с дооперационной диагностической биопсией. Смена фенотипа остаётся недостаточно изученным феноменом и часто интерпретируется как свидетельство изменения биологии РМЖ на фоне терапии [18]. Из этого следует закономерный вывод о том, что рецидивные и метастатические опухоли, в особенности спустя значительные промежутки времени после первичной терапии, отличны от первичной опухоли, удаленной многие годы назад. Возможно, что смена иммунофенотипа и является проявлением биологической гетерогенности опухоли. При таком подходе априори метастатическая опухоль может отличаться от первичной. Сама постановка таких вопросов стала возможной только благодаря успехам современной онкологии и широкому внедрению в практику иммуногистохимического исследования опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на архивном материале патолого-анатомического отделения с прозектурой и хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова за период 2011–2015 гг. Предметом исследования являлась группа пациентов с карциномами молочной железы, получавших неoadъювантную терапию по схемам ТАС (доцетаксел (Таксотер) + доксорубин + циклофосфамид) и ТС (доцетаксел (Таксотер) + циклофосфамид), у которых на фоне лечения были выявлены метастазы в регионарных лимфатических лимфоузлах (урN1,2,3). Материалом для исследования служили трепан-биоптаты опухолей молочной железы до начала системного неoadъювантного лечения (диагностические гистологические и иммуногистохимические препараты, парафиновые блоки) и операционный материал (хирургические препараты) после завершения лекарственного лечения. Гистологическое исследование трепан-биоптатов и операционных препаратов выполнено с использованием методики тканевых матриц (ТМА) для одномоментного стандартизированного анализа

больших массивов данных (трепан-биопсия, операционный материал, метастаз в лимфатический узел).

Оценивался гистологический тип опухоли, гормональный рецепторный статус (ER/PR), транскрипционный фактор FOXA1, экспрессия HER2, индекс пролиферативной активности Ki67, а также динамика изменений данных маркеров от начала до окончания неoadъювантного лечения, в резидуальной опухоли после лечения, а также сравнение иммуногистохимических характеристик первичной опухоли и регионарных метастазов до и после терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для исследования выбрана группа пациентов, у которых после операции были диагностированы метастазы в регионарных лимфатических узлах (n = 32). Полноценно проследить динамику иммунофенотипа (нативная опухоль – резидуальная опухоль – метастаз в лимфатический узел) оказалось возможно в 11 случаях. В оставшихся случаях (n = 32) прослежено изменение фенотипа только в остаточной опухоли и в регионарном метастазе. При сравнительном анализе результаты исследования разделены на три группы:

- 1) нативная опухоль (биоптат) и резидуальная опухоль (n = 11);
- 2) резидуальная опухоль и метастаз в лимфатический узел (n = 32);
- 3) нативная опухоль (биоптат) и метастаз в лимфатический узел (n = 11).

В первой группе (сравнивали опухоль до и после НХТ) изменение статуса гормональных рецепторов после лечения по рецепторам эстрогена произошло в 1 случае (9%), по рецепторам прогестерона – в 7 случаях (63,6%). Конверсия экспрессии гормональных рецепторов случалась разнонаправленно как с повышением (37,5%), так и со снижением экспрессии (62,5%), вплоть до ее полного исчезновения (50%). Также отмечено изменение экспрессии HER2 в 4 случаях (36,4%), примечательно, что только в сторону повышения.

Во второй группе (сравнивали резидуальную опухоль и регионарный метастаз) конверсия гормональных рецепторов была отмечена в 12,5% случаев (в 4 случаях по рецепторам эстрогена и в 4 случаях по рецепторам прогестерона). Изменение экспрессии HER2 зафиксировано в 7 случаях (21,87%). Таким образом, можно сделать вывод, что резидуальная опухоль и ее метастаз в лимфатический узел отличаются между собой в меньшем проценте случаев, чем в 1 группе.

Наибольший интерес представляет 3 группа, где сравнивались между собой опухоль до начала терапии и ее метастаз в лимфатический узел после проведенного лечения. Конверсия гормональных рецепторов по рецепторам эстрогена зафиксирована в 18,2% (2 случая) и в 54,5% (6 случаев) для рецепторов прогестерона. Важно, что рецепторы эстрогена в метастазах только исчезали, в то время как рецепторы прогестерона как исчезали (4 случая), так и появлялись (2 случая). Также интересным оказался факт

только повышения экспрессии HER2, которое отмечено в 5 случаях (45,5%), при этом в 3 случаях повышение зафиксировано до достоверной сверхэкспрессии (HER2 3+).

Заметив такую частоту изменений экспрессии гормональных рецепторов, возникла мысль оценить материал на предмет экспрессии протеинового белка A1 (FOXA1), который является членом семейства транскрипционных факторов и может связывать с промоторами более 100 ассоциированных генов, регулирующих сигнальные пути и клеточный цикл [19, 20]. FOXA1 взаимодействует с регуляторными областями гетерохроматина и потенцирует связь между рецепторами эстрогена и хроматином. Известно, что FOXA1 необходим для экспрессии 50% всех регулируемых ER-генов и требует почти всех случаев связывания ER при раке молочной железы [21].

В нашем исследовании белок FOXA1 не изменялся на фоне проводимой НХТ, во всех случаях, где присутствовала экспрессия гормональных рецепторов, была отмечена стабильная экспрессия FOXA1. В 3-й группе во всех случаях, где после проведенного неоадьювантного системного лечения происходило снижение или исчезновение экспрессии гормональных рецепторов (эстрогена и прогестерона), экспрессия FOXA1 оставалась устойчивой (табл.).

Таблица. Экспрессия рецепторов после неоадьювантной химиотерапии

Нативная опухоль	п		Резидуальная опухоль	п		Метастаз в лимфатический узел	п	
		%			%			%
ER ≥4 балла	10	90,1	ER ≥4 балла	7	63,6	ER ≥4 балла	8	72,7
PR ≥4 балла	5	45,5	PR ≥4 балла	5	45,5	PR ≥4 балла	4	36,4
FOXA1 ≥4 балла	10	90,1	FOXA1 ≥4 балла	10	90,1	FOXA1 ≥4 балла	10	90,1

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным метаанализа [22] было проанализировано 48 статей, опубликованных в период с 1983 г. по 2011 г., где сравнивались изменения рецепторного статуса и статуса HER2. В основном это данные ретроспективных исследований, где в 33 статьях исследовали изменение рецепторов эстрогена (ER), в 24 статьях – рецепторов прогестерона (PR), а в 31 – изменение экспрессии HER2. Объединенные данные по изменению ER составляли 20%, 33% для PgR и 8% для HER2. Пропорции смещения гормонального статуса от положительного до отрицательного и от отрицательного к положительному – 24% и 14% для ER ($p = 0,0183$). Эти же показатели составляли 46% и 15% для PgR ($p < 0,0001$) и 13% и 5% для HER2 ($p = 0,0004$).

По данным Pusztai et al. [18], дискордантные показатели рецепторов могут быть вызваны любым из трех



РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ



Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

факторов: (а) подлинное изменение в биологии заболевания, (б) гетерогенность опухоли в фокально-рецепторно-положительных карциномах и (в) ограничение точности и воспроизводимость данных.

Относительный вклад каждого из этих факторов в несоответствие результатов неизвестен. Однако в нашем исследовании достоверно исключена третья причина несоответствия, поскольку препараты приготовлены одновременно и исследовались с помощью цифровой обработки данных – image-analysis.

В зарубежной литературе опубликованы результаты исследований, которые посвящены изучению роли экспрессии транскрипционного белка FOXA1 для определения прогноза заболевания при раке молочной железы. По данным Hisamatsu et al. [23], экспрессия FOXA1 была положительно коррелирована с рецепторами эстрогена ($P = 0,0001$) и прогестерона ($P = 0,0011$) и обратно коррелирует с ядерным полиморфизмом ($P = 0,0048$) и индексом Ki67 ($P = 0,0112$). Высокий FOXA1 был связан с более благоприятным прогнозом и безрецидивной выживаемостью (RFS) во всех случаях в группе эстроген-позитивных карцином ($P = 0,0001$) по сравнению с эстроген-негативными. Кроме того, экспрессия FOXA1 связана с хорошим

прогнозом, независимо от индекса Ki67, в гормонально-позитивных карциномах. По результатам многофакторного анализа FOXA1 был независимым предиктором благоприятного прогноза в группе ER/PR-позитивных карцином.

Таким образом, результаты нашего исследования относительно экспрессии FOXA1 свидетельствуют о том, что НХТ влияет на изменения статуса рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2, но не изменяет статус FOXA1.

ВЫВОДЫ

В эру персонализированной терапии и НХТ патоморфологическое изучение иммуногистохимического статуса метастазов в лимфатические узлы необходимо, поскольку почти в 20% случаев изменяется гормонально-рецепторный статус, при этом сигнальный путь для рецепторов стероидных гормонов сохраняется без изменений. Статус экспрессии онкопротеина HER2 изменяется почти в половине случаев при сравнении первичной биопсии и метастаза после проведенной НХТ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы, биология, местное и системное лечение. Специальное издательство медицинских книг. М., 2014. С. 352. /Semiglazov VF, Semiglazov VV. Breast cancer, biology, local and systemic treatment. Special publishing of medical books. M., 2014. P. 352.
2. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Modern Pathology*, 2018, 28: 1185–1201.
3. Kamby C, Rasmussen BB, Kristensen B. Oestrogen receptor status of primary breast carcinomas and their metastases. Relation to pattern of spread and survival after recurrence. *Br J Cancer*, 1989, 60(2): 252–7.
4. Nedergaard L, Haerlev T, Jacobsen GK. Immunohistochemical study of estrogen receptors in primary breast carcinomas and their lymph node metastases including comparison of two monoclonal antibodies. *APMIS*, 1995, 103(1): 20–4.
5. Masood S, Bui MM. Assessment of Her-2/neu overexpression in primary breast cancers and their metastatic lesions: an immunohistochemical study. *Ann Clin Lab Sci*, 2000, 30(3): 259–65.
6. Simon R, Nocito A, Hu'bscher T, et al. Patterns of her-2/neu amplification and overexpression in primary and metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(15): 1141–6.
7. Zheng WQ, Lu J, Zheng JM, Hu FX, Ni CR. Variation of ER status between primary and metastatic breast cancer and relationship to p53 expression. *Steroids*, 2001, 66(12): 905–10.
8. Gancberg D, Di Leo A, Cardoso F, et al. Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites. *Ann Oncol*, 2002, 13(7): 1036–43.
9. Iguchi C, Nio Y, Itakura M. Heterogeneous expression of estrogen receptor between the primary tumor and the corresponding involved lymph nodes in patients with node-positive breast cancer and its implications in patient outcome. *J Surg Oncol*, 2003, 83(2): 85–93.
10. Carlsson J, Nordgren H, Sjöström J, et al. HER2 expression in breast cancer primary tumours and corresponding metastases. Original data and literature review. *Br J Cancer*, 2004, 90(12): 2344–8.
11. Дружков О.Б., Гатауллин И.Г., Дружков М.О. Динамика иммунофенотипа рака молочной железы. *Казанский медицинский журнал*, 2012, 63(5): 731–734. / Druzhkov OB, Gataullin IG, Druzhkov MO. Dynamics of breast cancer immunophenotype. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2012, 63 (5): 731–734
12. Bogina G, Bortesi L, Marconi M, et al. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch*, 2011, 459(1): 1–10.
13. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-Institution analysis. *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 101–8.
14. Семиглазов В.Ф., Патлуев Р.М., Маникхас А.Г. и др. «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы. М.: ИД «АБВ-пресс», 2016. С. 447. Semiglazov VF, Patluev RM, Manikhas AG, et al. The Gold standard in breast cancer diagnosis and treatment. M.: ABV-press Publishing house, 2016. p. 447.
15. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Лечение рака молочной железы. Клинико-биологическое обоснование. Руководство для врачей. Москва. СММК. 2017. 277 с. Semiglazov VF, Semiglazov VV. Treatment of breast cancer. Clinical and Biological Substantiation. A guide for doctors. Moscow. SNMK. 2017. 277 p.
16. Башлык В.О., Хаджиматова Ш.М., Криворотко П.В. и др. Клеточная плотность и пролиферативная активность в промежуточных биоптатах рака молочной железы при неoadьюван-
- ной химиотерапии. *Злокачественные опухоли*, 2016, 45-1(20): 136. Bashlyk VO, Khadzhimatova ShM, Krivorotko PV. Cellular density and proliferative activity in intermediate biopsy specimens of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy. *Zlokachestvennyye Opukholi*, 2016, 45-1 (20): 136.
17. Башлык В.О., Семиглазов В.Ф., Кудайбергенова А.Г. и др. Оценка изменения морфологических и иммуногистохимических характеристик карцином молочной железы при проведении неoadьювантной системной терапии. *Опухоли женской репродуктивной системы*, 2018, 14(1): 12–19. Bashlyk VO, Semiglazov VF, Kudaibergenova AG et al. Evaluation of changes in morphological and immunohistochemical characteristics of the breast carcinoma during neoadjuvant systemic therapy. *Opukholi Zhenskoy Reprodukivnoy Sistemy*, 2018, 14 (1): 12–19.
18. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist*, 2010, 15(11): 1164–8.
19. Carlsson P, Mahlapuu M. Forkhead transcription factors: key players in development and metabolism. *Dev Biol*, 2002, 250: 1–23.
20. Kaestner KH. The hepatocyte nuclear factor 3 (HNF3 or FOXA) family in metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 2000, 11: 281–5.
21. Hurtado A, Holmes KA, Ross-Innes CS, Schmidt D, Carroll JS. FOXA1 is a key determinant of estrogen receptor function and endocrine response. *Nat Genet*, 2011, 43: 27–33.
22. Aurillo G, Disalvatore D, Pruneri G et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer*, 2014, 50: 277–289.
23. Hisamatsu Y, Tokunaga E, Yamashita N, Akiyoshi S, Okada S, Nakashima Y, Aishima S, Morita M, Kakeji Y, Maehara Y. Impact of FOXA1 Expression on the Prognosis of Patients with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19: 1145–1152.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР БЫСТРОГО ДОСТИЖЕНИЯ СТОЙКОЙ И ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАМУЦИРУМАБА В КОМБИНАЦИИ С ПАКЛИТАКСЕЛОМ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО ДИССЕМИНИРОВАННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМой ЖЕЛУДКА

Рамуцирумаб представляет собой моноклональное антитело, ингибитор рецептора эндотелиального фактора роста второго типа (VEGFR2). В двух крупных рандомизированных исследованиях была продемонстрирована его эффективность и управляемый профиль токсичности как в монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка. Одним из серьезных побочных эффектов, связанных с применением рамуцирумаба, является кровотечение.

В статье представлено клиническое наблюдение эффективного применения комбинации рамуцирумаба с паклитакселом во 2-й линии лечения 56-летнего больного диссеминированным раком желудка с метастазами в печень, правые надключичные лимфатические узлы, забрюшинные лимфатические узлы, легкие, двухсторонним плевритом. На фоне терапии была достигнута частичная регрессия опухолевых проявлений с быстрым распадом опухоли в области кардиоэзофагеального перехода, что привело к развитию массивного кровотечения. Кровотечение было купировано своевременной и адекватной гемостатической терапией. Учитывая достижение стойкой ремиссии, противоопухолевую терапию больному в последующем не проводили. Длительность частичной регрессии составила 10 месяцев, в течение которых пациент вел социально активный образ жизни и даже вернулся к трудовой деятельности. Скончался 28 ноября 2017 г. от осложнений сахарного диабета без признаков прогрессирования болезни. Выживаемость больного без прогрессирования болезни составила 12 мес., продолжительность жизни – 12 мес.

Лекарственная терапия в совокупности с оптимальной симптоматической помощью позволяет не только облегчить симптомы заболевания у пациентов распространенным РЖ, но и сохранить их социальную роль на протяжении длительного времени.

Ключевые слова: диссеминированный рак желудка, кардиоэзофагеальный рак, вторая линия химиотерапии, рамуцирумаб, паклитаксел, кровотечение.

T.A. TITOVA, N.S. BESOVA, V.A. GORBUNOVA, Yu.P. KUVSHINOV, A.A. FILATOV, A.F. KETSBA, A.A. FEDENKO
N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow
CASE REPORT OF THE RAPID ACHIEVEMENT OF SUSTAINED AND LONG-TERM REMISSION RESULTING FROM THE USE OF RAMUCIRUMAB PLUS PACLITAXEL IN THE SECOND-LINE TREATMENT OF A PATIENT WITH DISSEMINATED GASTRIC ADENOCARCINOMA

Ramucirumab is a monoclonal antibody targeting vascular endothelial growth factor receptor 2. In two randomised clinical trials Ramucirumab either alone or in combination with paclitaxel has been found to be safe and effective for patients with previously treated advanced gastric cancer. One of the serious adverse events associated with ramucirumab is bleeding.

We report the case of a 56-year-old man with advanced gastric cancer located at the gastroesophageal junction with liver, pulmonary and multiple lymph node metastases, pleuritis was treated with a paclitaxel plus Ramucirumab regimen. We demonstrate a case of a cardioesophageal junction bleeding due to the high efficiency of treatment. He was successfully treated with by applying only hemostatical therapy, but after stop the bleeding chemotherapy was not reintroduced. The partial response was maintained for approximately 10 months. The patient died on 28 November 2017.

Chemotherapy with best supportive care for metastatic gastric cancer shown the improvement the performance status, help keep the cancer under control and help relieve symptoms during the time.

Keywords: advanced gastric cancer, gastroesophageal cancer, second-line therapy, ramucirumab, paclitaxel, bleeding.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре смертности от злокачественных новообразований в мире рак желудка (РЖ) занимает одну из лидирующих позиций. За последние 20 лет наблюдается стойкая тенденция к росту частоты развития аденокарциномы желудка (РЖ) проксимальной локализации и области кардиоэзофагеального перехода [1]. К сожалению, говорить об излечении больных РЖ можно только на ранних стадиях болезни. У 50% пациентов в течение пер-

вых пяти лет после радикальной операции диагностируется диссеминация опухолевого процесса [2]. Несмотря на внедрение новых схем лечения, прогноз у этой группы больных остается крайне неблагоприятным. У большинства пациентов, получивших первую линию терапии, в дальнейшем будет диагностировано прогрессирование болезни [3]. В крупных международных исследованиях показано, что вторую линию лечения сможет получить от 14 до 75% больных [4, 5]. Это связано с высокой агрессивностью данного вида опухоли, с быстрым неконтролируе-

мым прогрессирующим заболеванием. В качестве терапии второй линии могут быть назначены как двухкомпонентные режимы химиотерапии, так и монотерапия иринотеканом или таксаном. В 2014 г. в крупном многоцентровом исследовании III фазы RAINBOW [6] было показано, что назначение комбинации рамуцирумаба, являющегося блокатором рецепторов VEGFR2 [7], с паклитакселом во второй линии лечения больных диссеминированным РЖ приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни. В статье представлен клинический случай применения комбинации паклитаксела и рамуцирумаба во 2-й линии лечения больного распространенным раком желудка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной Z., 56 лет, в сентябре 2016 г. обратился в клинику больницы г. Красноярск с жалобами на затрудненное прохождение твердой и жидкой пищи по пищеводу, рвоту только что съеденной пищей, снижение массы тела на 15 кг за 4 месяца. При обследовании верифицирована умеренно дифференцированная аденокарцинома кардиального отдела желудка с переходом на пищевод. По данным КТ с контрастированием от 05.09.2016 г. во всех сегментах печени определялись множественные, сливающиеся между собой образования размерами до 28 x 24 мм.

На момент постановки диагноза пациент находился в тяжелом состоянии, обусловленном дисфагией 3-й степени (ст.), приведшей к тяжелой белково-энергетической недостаточности. Общее состояние пациента усугубляла декомпенсация инсулинозависимого сахарного диабета второго типа.

Учитывая тяжесть общего состояния, в специфическом противоопухолевом лечении больному было отказано, рекомендована симптоматическая терапия.

Пациент самостоятельно обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Учитывая молодой возраст, для дообследования и попытки стентирования больной был госпитализирован в торакальное отделение.

При поступлении в стационар общее состояние по шкале оценки общего состояния онкологического больного Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) соответствовало 2, индекс массы тела (ИМТ) был равен 14,8, больной предъявлял жалобы на затрудненное прохождение как твердой, так и жидкой пищи по пищеводу, тошноту, рвоту после еды, гиперсаливацию. Глюкоза плазмы крови при поступлении была повышена до 31 ммоль/л. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) от 20.09.2016 г.: визуализировалась интрамуральная опухолевая инфильтрация с проксимальной границей на уровне 34 см от резцов, дистальнее визуализировался изъязвленный экзофитный компонент; на уровне 40 см просвет пищевода был стенозирован до 0,4 см за счет циркулярной опухолевой инфильтрации, провести эндоскоп (D – 9 мм) за зону стеноза не представлялось возможным. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании диагностирован недифференцированный рак желудка без гипер-

экспрессии Her2/neu. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) от 19.09.2016 г. в шейно-надключичной области справа – множественные измененные лимфоузлы до 1 см, печень увеличена, в обеих долях множественные очаги до 3 см, в забрюшинном пространстве множественные л/узлы до 2,5 x 1,4 см. Опухолевые маркеры РЭА, СА 19-9, СА 72.4 – в пределах нормы.

На основании полученных данных был установлен диагноз: рак проксимального отдела желудка с переходом на нижне-грудной отдел пищевода, множественные метастазы в печень, забрюшинные лимфоузлы, шейно-надключичные лимфоузлы справа, T4aNxM1, IV стадия.

На фоне проводимой комплексной симптоматической терапии с применением нутритивной поддержки, парентерального питания, витаминотерапии общее состояние больного улучшилось. Пациент был консультирован эндокринологом, подобраны адекватные дозы инсулина, проведено обучение принципам базисно-болюсной инсулинотерапии.

28.09.2016 г. пациенту был установлен стент EGIS BIOTECH с антирефлюксным клапаном.

После постановки стента клиника дисфагии регрессировала, пациент смог перорально принимать пищу, прибавка в весе за 2 недели составила 5 кг, ИМТ = 16,3.

Учитывая удовлетворительное общее состояние пациента, ECOG = 1, стойкую компенсацию сахарного диабета, в отделении химиотерапии было проведено 2 курса химиотерапии по схеме XELOX, с редукцией дозы оксалиплатина до 100 мг/м² (оксалиплатин 100 мг/м² в/в кап в 1 день + капецитабин 2000 мг/м²/сут с 1 по 14 дни, цикл 21 день). Лечение переносил без клинически значимой токсичности. За период терапии пациент прибавил в весе еще 1,5 кг.

При контрольном обследовании после 2 курсов лечения в ноябре 2016 г. было зарегистрировано прогрессирующее заболевание. По данным УЗИ от 16.11.2018 г. был отмечен рост забрюшинных л/узлов до 3,2 см, по остальным контрольным очагам – без динамики. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки от 17.11.2016 г. было отмечено появление лимфангоита в легких (рис. 1) и двухстороннего плеврита: в латеропозиции на выдохе справа слой жидкости до 2,9 см (рис. 2), слева – до 3,1 см (рис. 3). По данным ЭГДС в ретрофлексии в кардиальном отделе визуализируется дистальная граница инфильтративно-язвенной опухоли.

Учитывая удовлетворительное состояние больного, ECOG = 1, отсутствие клинически значимых симптомов болезни, на консилиуме было принято решение о проведении второй линии лечения по схеме: паклитаксел по 80 мг/м² в 1, 8, 15 дни в комбинации с рамуцирумабом (Cyramza® фирмы Eli Lilly) по 8 мг/кг в 1, 15 дни 28-дневного цикла.

С ноября 2016 г. больному было проведено 2 курса лечения.

Первый курс лечения перенес с нейтропенией 2 степени (ст.), анемией 3 ст. (гемоглобин 6,4 г/л). При ЭГДС данных за состоявшееся кровотечение получено не было, для коррекции анемии была выполнена трансфузия 2 доз эритроцитарной взвеси, назначены препараты железа, эритропоэтины. 14.12.2016 г. в связи с жалобами на

Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки от 17.11.2016 г. в прямой проекции

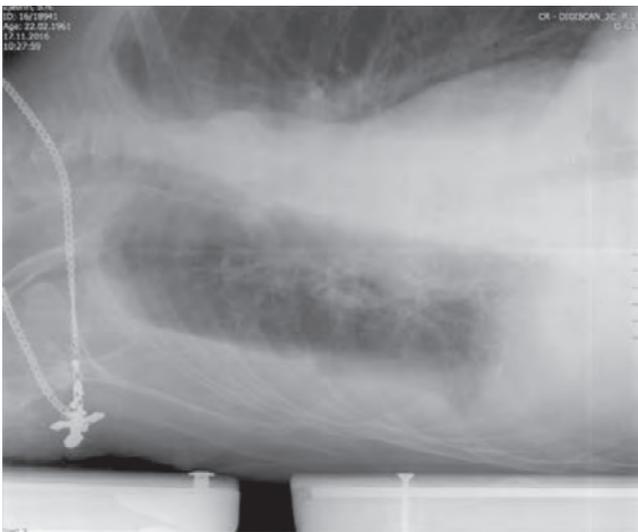


кашель с незначительным количеством мокроты и лихорадкой до 37,5 °С с целью исключения воспалительно-инфильтративных изменений в легких была выполнена рентгенография органов грудной клетки, на которой отмечено нарастание плеврита: в латеропозиции на выдохе слой справа 3,1 см, слева до 7 см. Учитывая, что по критериям RESIST 1.1 опухолевые серозиты, в том числе и плеврит, не являются измеряемыми очагами, а также отсутствие клинических симптомов и проведение только 1 курса терапии, лечение было продолжено.

Второй курс лекарственной терапии больной перенес без клинически значимой токсичности.

При обследовании после 2-го курса была зарегистрирована выраженная положительная динамика. По данным УЗИ от 10.01.2017 г. метастазы в печени уменьшились до

Рисунок 2. Рентгенограмма органов грудной клетки от 17.11.2016 г. в латеропозиции (в положении больного на правом боку)



максимального размера 1,7 см, надключичные и забрюшинные лимфатические узлы не визуализировались. При рентгенографии органов грудной клетки от 10.01.2017 г. (рис. 4) жидкость в плевральных полостях перестала определяться, опухолевый лимфангоит регрессировал.

По данным ЭГДС от 10.01.2017 г. в ретрофлексии в кардиальном отделе продолжала определяться дистальная граница инфильтративно-язвенной опухоли. Эффект лечения расценен как частичная регрессия по критериям RECIST 1.1.

С 19.01.2017 г. по 02.02.2017 г. был проведен 3 курс лечения, клинически значимой токсичности отмечено не было.

16.02.2017 г. пациент поступил в отделение химиотерапии для проведения очередного курса лечения. Однако 20.02.2017 г. состояние пациента резко ухудшилось, появились жалобы на выраженную слабость, рвоту кофейной гущей, темный жидкий стул, в общем анализе крови гемоглобин 7,2 г/дл. В экстренном порядке пациенту выполнена ЭГДС, при которой получены данные за состоявшееся кровотечение из распадающейся опухоли, расположенной под нитиноловым покрытым стентом. В связи с тем, что основной массив опухоли был расположен под стентом, остановка кровотечения эндоскопическим путем была невозможна. Проводилась консервативная терапия. 23.02.2017 г. возник эпизод повторного кровотечения из распадающейся опухоли кардиоэзофагеального перехода. На фоне гемостатической терапии, включавшей гемотрансфузии, трансфузии свежезамороженной плазмы, состояние пациента стабилизировалось. Через 7 дней в удовлетворительном состоянии пациент был выписан из стационара. Далее специфической противоопухолевой терапии не получал.

При обследовании в апреле 2017 г. было отмечено нарастание положительной динамики: при ЭГДС от 14.04.2017 г. – слизистая оболочка в субкардии и кардии по окружности стента с умеренной очаговой гиперемией, ямочный рисунок сохранен, визуальных признаков опухоли нет, при УЗИ от 11.04.2017 г. отмечено дальнейшее

Рисунок 3. Рентгенограмма органов грудной клетки от 17.11.2016 г. в латеропозиции (в положении больного на левом боку)



Рисунок 4. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции



уменьшение размеров метастатических очагов в печени (максимальный диаметр до 1,4 см), в забрюшинном пространстве увеличенные лимфатические узлы не определялись. По данным рентгенографии органов грудной клетки от 11.04.2017 г. жидкости в плевральных полостях нет, лимфангоит не определяется.

Дальнейшая тактика лечения была обсуждена на внутриотделенческом консилиуме. Учитывая отсутствие прогрессирования процесса, длительный период без лечения и хорошее качество жизни пациента, от возобновления терапии решено было воздержаться.

В июне 2017 г. пациент вновь обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для прохождения контрольного обследования, которое подтвердило стойкую ремиссию заболевания.

Необходимо отметить, что после прекращения лечения в феврале 2017 г. пациент вернулся к трудовой деятельности, вел социально активный образ жизни.

В октябре 2017 г. пациенту была выполнена ампутация левой нижней конечности по поводу диабетической гангрены. При этом данных за прогрессирование процесса при обследовании получено не было. Послеоперационный период протекал без особенностей.

27.11.2017 г. у больного отмечено резкое ухудшение общего состояния, выраженная слабость, потеря сознания. Не приходя в сознание, пациент умер 28.11.2017 г.

С целью определения причины смерти больного Z. 57 лет тело было направлено на судебно-медицинскую экспертизу.

Согласно протоколу судебно-медицинского исследования трупа, «... жидкости в плевральных полостях нет, париетальная и висцеральная плевра розовато-сероватого цвета, блестящая... в брюшной полости жидкости нет, брюшина гладкая, блестящая, лимфатические узлы брыжейки не увеличены... слизистая оболочка пищевода сероватобурого цвета, продольно складчатая, без кровоизлияний и наложений... слизистая оболочка желудка серо-зелено-розового цвета, складки сглажены... размеры печени 42 x 34 x 20 x 17 см, с белесоватыми серо-желтыми очагами до 4 x 3 см, местами с размягчениями (зоны некроза)».

Таким образом, данные, полученные при аутопсии, свидетельствуют о полной патоморфологической регрессии первичной опухоли пищеводно-желудочного перехода и ее метастазов в легкие, плевру с обеих сторон, по брюшине, в забрюшинные и надключичные лимфатические узлы в результате терапии рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом. Длительность частичной регрессии составила 10 месяцев. Продолжительность жизни больного до прогрессирования болезни и общая продолжительность жизни – 12 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссеминированный РЖ – заведомо неизлечимое заболевание, 5-летняя общая выживаемость больных при котором составляет 4%. Описывая данный клинический случай, мы хотели продемонстрировать не только высокую эффективность комбинации паклитаксела и рамуцирумаба во второй линии лечения, но и важность проведения адекватного объема паллиативной помощи больным метастатическим РЖ. Достижение приемлемого уровня качества жизни – важнейшая задача в онкологической практике. Химиотерапия при диссеминированном РЖ, даже заведомо паллиативная, позволяет не только купировать симптомы заболевания, но и обеспечить больным высокое качество жизни с сохранением их социальной активности в течение многих месяцев, а иногда и лет.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Visbal AL, Allen MS, Miller DL, et al. Ivor Lewis esophagogastrectomy for esophageal cancer. *Ann Thor*, 2001, Surg 71: 1803.
2. Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol*, American Society of Clinical Oncology, 2017, 35: 4004.
3. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 2903-9.
4. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 2008, 358: 36-46.
5. oizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, 2008, 9: 215-21.
6. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1224-35.
7. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer*, 2012, 38: 1133-40.

А. НИ¹, д.м.н., Т.А. ШУМАТОВА¹, д.м.н., Е.В. СЕРГЕЕВА¹, Н.Г. ПРИХОДЧЕНКО¹, к.м.н., Е.С. ЗЕРНОВА¹, С.Н. ШИШАЦКАЯ¹, к.м.н., Э.Ю. КАТЕНКОВА¹, к.м.н., Л.А. ГРИГОРЯН¹, к.м.н., И. ЧУН ЁН², А.В. КАПЕЛЮХ²

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток

² ГБУЗ «Областная детская больница», Сахалинская область, Южно-Сахалинск

«ПОЧЕЧНЫЕ МАСКИ»

ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

В статье описаны случаи дебюта острого лимфобластного лейкоза, имеющие маску почечной патологии у детей. Особенностью представленных случаев является ранняя манифестация заболевания на фоне отсутствия классических маркеров онкологических заболеваний. Верифицировать диагноз удалось только на основании иммуногистохимического исследования. Данная работа может быть актуальна для педиатров, детских онкологов и гематологов, детских нефрологов.

Ключевые слова: лимфобластный лейкоз, поражение почек, гиперазотемия, дети.

A. NI¹, T.A. SHUMATOVA¹, E.V. SERGEEVA¹, N.G. PRIKHODCHENKO¹, E.S. ZERNOVA¹, S.N. SHISHATSKAYA¹, E.Yu. KATENKOVA¹, L.A. GRIGORYAN¹, I. CHUN EN², A.V. KAPELYUKH²

¹ Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok

² Regional Children's Hospital, Sakhalin Region Yuzhno-Sakhalinsk

«RENAL MASKS» OF ACUTE LEUCOSIS IN CHILDREN

The article describes the onset of acute lymphoblastic leucosis, which has a mask of kidney pathology in children. The presented cases are characterized by early manifestation of the disease against the absence of classical markers of oncological diseases. The diagnosis was successfully verified only on the basis of immunohistochemical tests. This paper may be of interest for pediatricians, children's oncologists and hematologists, children's nephrologists.

Keywords: lymphoblastic leucosis, kidney damage, hyperaemia, children.

Многие заболевания детского возраста протекают под различными масками. Почки часто поражаются при тяжелых заболеваниях, в том числе злокачественных, в том числе лейкозах различных видов [1]. При злокачественных новообразованиях в литературе описаны случаи развития мембранозной нефропатии, болезни минимальных изменений, фокально-сегментарного гломерулосклероза, иммунокомплексного гломерулонефрита, фибриллярного гломерулонефрита и иммунотактоидного гломерулонефрита, болезни легких цепей и амилоидоза [2]. При лимфопролиферативных заболеваниях встречается также целый ряд клубочковых и тубулоинтерстициальных поражений [2]. Острые лейкозы у детей имеют некоторые особенности. По сравнению с острыми лейкозами у взрослых они встречаются значительно чаще и характеризуются более широким распространением лейкозной инфильтрации как в кроветворных, так и в некроветворных органах (за исключением половых желез) [3].

Поражение почек обычно наблюдают в случае рецидива лейкоза или при терминальной степени, и диагностика на фоне развернутой картины заболевания не вызывает затруднений. Гораздо сложнее диагностика тогда, когда поражение почек является единственным и первым проявлением заболевания, особенно в случаях острого лейкоза, когда картина крови не помогает в установлении диагноза [3, 4].

Поражение почек при лейкозе, чаще лимфобластном, который встречается у детей в 80%, по сравнению со взрослыми развивается в результате как лейкоэмической инфильтрации почечной паренхимы, так и метаболических нарушений – повышения уровней мочевой кислоты, кальция и лизоцима в моче [3–5]. Для лейко-

зов характерно двустороннее поражение почек, почки увеличиваются в размере и определяются пальпаторно. При массивной инфильтрации может появляться боль в пояснице, при ультразвуковом исследовании выявляют увеличенные почки (одна или обе) [3, 4]. С помощью анализов мочи обнаруживают эритроцитурию, иногда, особенно на начальных стадиях поражения, – макрогематурию. Почечная недостаточность развивается крайне редко [4, 6].

В статье приведены два клинических случая со сложным диагностическим поиском.

Клинический случай № 1

Мальчик Володя С., 7 лет 11 мес., поступил 28.12.2016 г. с жалобами на выраженную слабость и отсутствие аппетита.

Анамнез жизни: мальчик от 1-й беременности, протекавшей на фоне курения матери; 1 срочных родов. Масса тела при рождении – 3 620,0 грамм, длина тела – 53 см. Вскармливание искусственное с 4 месяцев жизни. Физическое развитие с отклонениями за счет пониженной массы тела. Нервно-психическое развитие по возрасту. Аллергологический статус – без особенностей. Туберкулезный анамнез – отрицательный. Перенесенные заболевания – редкие ОРЗ (острые респираторные заболевания). В период с весны по осень 2016 г. проведено 5 вакцинаций (в том числе 3 живыми вакцинами – БЦЖ, корь, клещевой энцефалит).

Анамнез заболевания: считают ребенка больным с июля 2016 г., когда появились слабость и снижение аппетита после ОРЗ. Симптомы нарастали, и в ноябре 2016 г., отец и бабушка в один день независимо друг от друга дали ребенку мебендазол (Вермокс, ОАО «Гедеон Рихтер»,

Венгрия, одну таблетку 25 мг) и левамизол (Декарис, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия, одну таблетку 50 мг), после чего ребенок не смог встать с постели. Госпитализировали в центральную районную больницу. При обследовании выявили высокие уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови, в связи с чем мальчик был переведен в нефрологическое отделение краевого стационара, но по тяжести состояния был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При поступлении состояние тяжелое за счет симптомов интоксикации. Кожные покровы и слизистые бледные. Отеков не было. АД (артериальное давление) – 100/60 мм рт. ст. Печень пальпировалась на +2 см из-под края реберной дуги. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон. Диурез – до 1500–2000 мл/с.

Проведено обследование (табл. 1, 2):

Общий анализ мочи: кристаллы мочевиной кислоты. Уринолизис – без патологии.

ИФА – диагностика инфекций: anti-mycoplasma IgG – отрицательная, anti-CMV IgG – отрицательная, anti-HSV IgG – отрицательная, anti-VEB NA – положительный, anti-VEB IgG – отрицательный, anti-Toxo IgG – положительный.

УЗИ (ультразвуковое исследование) почек от 28.12.2016 г.: правая почка – 9,5 x 4,0 см, толщина паренхимы – 1,9 см.

Левая почка – 9,6 x 4,2 см, толщина паренхимы – 1,8 см. ЧЛС (чашечно-лоханочная система) не расширена. Эхогенность паренхимы обычная с обеих сторон. Заключение: эхопризнаки незначительного увеличения обеих почек.

В отделении реанимации и интенсивной терапии на фоне инфузионной терапии (кристаллоиды, коллоиды) нормализовались уровни мочевины, креатинина и калия в сыворотке крови. Переведен 4.01.2017 г. в нефрологическое отделение. За время наблюдения периодически отмечалась субфебрильная температура, редко до фебрильных цифр, артралгии, снижение аппетита. В анализах крови – анемия, умеренные изменения показателей системной воспалительной реакции (ДФА (дефиниламиновая реакция), СРБ (С-реактивного белка), серомукоид, сиаловые кислоты, ускорение СОЭ (скорость оседания эритроцитов)), высокий уровень мочевиной кислоты.

Консультация гематолога – патологии нет.

Консультация иммунолога, назначен Липоид (ЗАО «Пептек», Россия) по 1 мг 3 р/сут под язык в течение 10 дней.

Выставлен диагноз: Тубулоинтерстициальный нефрит с нарушением функции почек? Острая почечная недостаточность, полиурическая стадия? Хроническая почечная недостаточность?

Таблица 1. Клинический анализ крови, клинический случай №1

Дата	RBC, 10 ¹² /л	Hb, г/л	WBC, 10 ⁹ /л	EOS, %	п/я, %	с/я, %	LYM, %	MON, %	СОЭ мм/ч	PLT, 10 ⁹ /л
19.05.17	3,79	106	4,09	-	-	60	26	14	29	151
22.05.17	3,52	99	4,71	-	-	28	61	5	16	327
25.05.17	3,69	102	4,6	-	-	39,1	44,3	10,7	18	427
30.05.17	3,82	108	7,26	2,5	-	66,1	22,6	8,1	8	367

Таблица 2. Биохимический анализ крови, клинический случай №1

Дата	ДФА, ЕД	Мочевина ммоль/л	Креатинин ммоль/л	Серомукоид, ЕД	Сиаловые кислоты, ЕД	СРБ	Са ммоль/л	Натрий ммоль/л	Калий ммоль/л	Хлор ммоль/л	Мочевая кислота мкмоль/л
28.12.16	468	40,5	437					117	5,4	90	
29.12.16	539	45,3	414					126	5,8	127	
30.12.16	503	21,1	428					121	5,2	123	
31.12.16	487	20,0	204					131	3,4	128	
01.01.17	517	15,7	231					117	3,2	112	
03.01.17	407	6,0	120								
05.01.17	320	4,33	60	0,32	280	+++	2,2	112	4,2		
31.01.17	270	17,6	251	0,43	260	+++					
06.02.17		24,6	174				2,7	127	4,5		1365
13.02.17	350	27,3	273	0,64	280	+++					1405
19.02.17		11,6	182								

Таблица 3. Клинический анализ крови, клинический случай №2

Дата	RBC, 10 ¹² /л	Hb г/л	WBC, 10 ⁹ /л	EOS, %	п/я, %	с/я %	LYM, %	MON, %	СОЭ мм/ч	PLT, 10 ⁹ /л
19.05.17	3,79	106	4,09	-	-	60	26	14	29	151
22.05.17	3,52	99	4,71	-	-	28	61	5	16	327
25.05.17	3,69	102	4,6	-	-	39,1	44,3	10,7	18	427
30.05.17	3,82	108	7,26	2,5	-	66,1	22,6	8,1	8	367

Были отмечены особенности течения почечной недостаточности:

1. Цитопенический синдром (лейкопения, тромбоцитопения в дебюте заболевания).
2. Анемия, не соответствующая степени гиперазотемии.
3. Нарастающий гепатолиенальный синдром.
4. Значительное повышение мочевой кислоты, не соответствующее степени гиперазотемии.

При повторной госпитализации через 3 месяца: отсутствие аппетита, гепатоспленомегалия (на уровне пупка), на УЗИ – увеличение размеров почек до 10 см, нарастание гиперазотемии, особенно мочевой кислоты. В отделении назначен Аллопуринол (Аллопуринол, ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) по 300 мг/сут после еды.

Через неделю после назначения аллопуринола в клиническом анализе крови выявлено 80% бластных клеток. Мальчик переведен в онкогематологическое отделение, где был выставлен диагноз: Острый лимфобластный лейкоз.

Клинический случай №2

Мальчик Денис Б., 6 лет. Жалобы при поступлении – на повторную рвоту, тошноту, вялость, отказ от еды и питья, периодические боли в животе.

Анамнез жизни: мальчик от первой беременности, протекавшей физиологично, первых самостоятельных родов в сроке 38–40 недель. Вес при рождении 4030 грамм, рост 54 см. Находился на грудном вскармливании до 9 месяцев. Рос и развивался по возрасту. Физическое, нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Перенесенные заболевания – ОРЗ 2–3 раза в год. Аллергоанамнез – неотягощен. Туберкулезный анамнез – отрицательный. Вакцинация по возрасту.

Анамнез заболевания: считают ребенка больным с апреля 2017 г., когда появились жалобы на рвоту, тошноту, слабость, отказ от еды. Был госпитализирован в инфекционное отделение с диагнозом: Острая кишечная инфекция, гастритическая форма. Токсическая почка? При обследовании было умеренное повышение креатинина, который быстро нормализовался на фоне инфузионной терапии. Через 5 дней после выписки вновь появились вышеперечисленные жалобы, госпитализирован в инфекционное отделение. При обследовании выявлены повышенные цифры креатинина крови до 218 ммоль/л, СРБ до 20 мг/л, повышенный уровень мочевой кислоты до 1050 мкмоль/л. При УЗИ органов брюшной полости и

Таблица 4. Биохимические показатели крови, клинический случай №2

Дата	ЛДГ, ЕД	Мочевина ммоль/л	Креатинин ммоль/л	СРБ мг/л	Мочевая кислота мкмоль/л
15.05.17		34,5	218	12	
16.05.17	440	25,1	129	20	1044
18.05.17	179	4,7	50	4,2	
22.05.17	179	4,4	36	1,1	146

почек – увеличение размеров печени до 2 см ниже края реберной дуги, увеличение размеров почек, повышенная эхогенность почек. По экстренным показаниям ребенок госпитализирован в соматическое отделение с диагнозом: Острый тубулоинтерстициальный нефрит?

В отделении проведено следующее обследование (табл. 3, 4).

В общем анализе мочи – белок до 0,218 г/л, эритроциты до 3–4 в поле зрения, кристаллы мочевой кислоты в большом количестве.

В суточном анализе мочи на белок – 0,074 г/24 часа.

ИФА-диагностика инфекций – IgM к хантавирусам не обнаружено. ПЦР мочи на герпесвирусную группу заболеваний – отрицательная.

На фоне проводимой инфузионной терапии (кристаллоиды, коллоиды) самочувствие улучшилось, нормализовались цифры креатинина. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями о дообследовании – провести магнитно-резонансную томографию почек с контрастом, пункцию костного мозга через 2 недели после выписки.

Пациент повторно госпитализирован в июне 2017 г. с жалобами на вялость, слабость, бледность, частую рвоту. При поступлении в отделение состояние средней степени тяжести за счет астенического, анемического синдрома. При осмотре обращает на себя внимание нарастающая гепатомегалия (печень выступает на 4 см из-под реберной дуги). В клиническом анализе крови гемоглобин до 101 г/л, лейкоцитоз до 28×10^9 /л, СОЭ до 27 мм/ч. В общем анализе мочи протеинурия до 5 г/л, лейкоцитурия до 18 в поле зрения. УЗИ органов брюшной полости и почек – увеличение размеров печени и почек.

Выполнена пункция костного мозга – выявлены бластные клетки в 60%.

Выставлен диагноз – Лейкоз I, острый, лимфобластный, L-2 тип, впервые выявленный, активная фаза. Ребенок переведен в онкогематологическое отделение.

Клинические случаи демонстрируют развитие у детей острого лимфобластного лейкоза под маской почечной недостаточности в дебюте заболевания, что предопределило несвоевременную диагностику лимфопролиферативного процесса. Поэтому при отсутствии убедительных критериев поражения почек у детей необходимо проводить дифференциальный диагноз с другими болезнями, в

том числе с лейкозами. В каждом трудном для диагностики случае необходимо обращать внимание на атипичное течение заболевания, а также на изменение в анализах крови уровня косвенных маркеров лимфопролиферативного процесса – повышения уровней мочевого кислоты, ЛДГ, калия. В сомнительных случаях целесообразно назначать исследование костного мозга как можно раньше, что обусловит раннюю диагностику, лечение и улучшит прогноз заболевания.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Ханавова Д.Б., Уразбагамбетов А., Делягин В.М. Ранняя диагностика опухолей как общепедиатрическая проблема. *Медицинский совет*, 2015, 1: 54-59. /Khanavova DB, Urazbambabetov A, Delyagin VM. Early diagnosis of tumors as a general paediatric problem. *Meditsinsky Sovet*, 2015, 1: 54-59.
- Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С. Новые аспекты патофизиологии и патоморфологии поражений почек при злокачественных опухолях. *Клиническая онкогематология*, 2015, 4: 390-396. /Dzhumabaeva BT, Biryukova LS. New aspects of pathophysiology and pathomorphology of kidney impairments in malignant tumors. *Klinicheskaya Onkogematologiya*, 2015, 4: 390-396.
- Патологическая анатомия: учебник. Струков А.И., Серов В.В.: под ред. Паукова В.С. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 880 с. /Pathological anatomy: a textbook. Strukov AI, Serov VV.: ed. Paukova VS, 6th ed. added and revised, Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 880 p.
- Руководство по гематологии: в 3 т. Т.1, под ред. Воробьева А.И. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Ньюдиамед, 2002. 280 с. Guidelines on hematology: in 3 vol. T.1, edited by Vorobyeva AI, 3rd ed., added and revised, M.: Newdiamed, 2002. 280 p.
- Гурова Е.П., Антонюшкина О.И., Цыганок Т.Н. Анализ эффективности лечения больных острыми лейкозами. *Тихоокеанский Медицинский Журнал*, 2007, 3: 39-40. Gurova EP, Antonushkina OI, Tsyganok TN. Review of the effectiveness of treatment of patients with acute leukemia. *Tikhookeansky Meditsinsky Zhurnal*, 2007, 3: 39-40.
- Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А. М.: Медицина, 2001, 576 с. /Clinical oncohematology: A guide for doctors. Edited by Volkova MA: Medicine, 2001, 576 p.

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

ПАЛБОЦИКЛИБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНОЗАВИСИМОГО HER2-НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Согласно современным представлениям основой лечения метастатического гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы является проведение последовательных линий гормонотерапии, в том числе у больных с висцеральными метастазами и множественным характером поражения. Это позволяет длительно контролировать болезнь, поддерживая при этом хорошее качество жизни. В последние годы в клиническую практику входят препараты нового поколения, позволяющие потенцировать действие препаратов гормонотерапии. К их числу относятся ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6. Первым представителем этого класса, одобренным в РФ для лечения диссеминированного гормонозависимого рака молочной железы, является палбоциклиб (Ибранса, Pfizer). В исследовании PALOMA-2 была продемонстрирована высокая эффективность комбинации палбоциклиба и летрозолола в качестве гормонотерапии первой линии. Медиана времени до прогрессирования в группе комбинации летрозолола и палбоциклиба составила 27,6 месяцев против 14,5 месяцев в группе монотерапии летрозололом ($p < 0,0001$). Представленный клинический случай демонстрирует возможность длительного успешного контроля заболевания с помощью комбинированной гормонотерапии палбоциклибом и летрозололом.

Ключевые слова: метастатический гормонозависимый HER2-негативный рак молочной железы, гормонотерапия, палбоциклиб, летрозолол.

М.А. FROLOVA, E.V. GLAZKOVA, M.B. STENINA

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

PALBOCICLIB IN THE FIRST LINE COMBINATION HORMONE THERAPY OF HER2-NEGATIVE METASTATIC HORMONE-DEPENDENT BREAST CANCER. CLINICAL FOLLOW-UP

According with the present-day ideas, sequential lines of hormone therapy including those in patients with visceral metastases and multiple lesions form the basis of the treatment of HER2-negative metastatic hormone-dependent breast cancer. These measures make it possible to exercise the long-term control of the disease and maintain a good quality of life. In recent years, the clinical practice comprises the next-generation drugs that potentiate the effect of hormone therapy. These include cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors. Palbociclib (Ibransa, Pfizer) is the first representative of this class approved in Russia for the treatment of disseminated hormone-dependent breast cancer. The PALOMA-2 study demonstrated the high efficacy of the palbociclib combined with letrozole as a first-line hormone therapy. In the palbociclib and letrozole combination arm, the median time to progression was 27,6 months compared to 14,5 months in the letrozole monotherapy arm ($p < 0,001$). The presented clinical case demonstrates the possibility of long-term successful control of the disease using palbociclib combined with letrozole hormone therapy.

Keywords: HER2-negative metastatic hormone-dependent breast cancer, hormone therapy, palbociclib, letrozole.

Лечение диссеминированного рака молочной железы (PMЖ) имеет целью увеличение продолжительности и улучшение качества жизни за счет замедления процесса прогрессирования и уменьшения симптомов, связанных с опухолевым ростом. При метастатическом гормонозависимом HER2-PMЖ этим принципам в наибольшей степени соответствует проведение последовательных линий гормонотерапии. Согласно современным представлениям гормонотерапия показана вне зависимости от локализации и количества метастазов, а также предшествующей адъювантной терапии [1]. Единственная ситуация, в которой следует отдать предпочтение химиотерапии, – это висцеральный криз, характеризующийся массивным пора-

жением внутренних органов с нарушением их функции, что создает угрозу жизни пациента и требует быстрого достижения противоопухолевого эффекта. Именно скорость ответа, которая имеет первоочередное значение только при висцеральном кризе, отличает химиотерапию от стандартных опций гормонотерапии. Что касается частоты объективных эффектов и выживаемости, то эти два вида лечения практически не отличаются [2]. При этом гормонотерапия характеризуется несоизмеримо меньшей токсичностью и, как следствие, обеспечивает лучшее качество жизни. К сожалению, многие онкологи до сих пор опасаются назначать гормонотерапию в первых линиях лечения, не считая этот метод полноценным и самостоятельным. Особенно часто это про-

исходит при наличии висцеральных метастазов и множественных метастазах в костях. Последние являются наиболее частым проявлением диссеминированной болезни именно при гормонозависимом РМЖ, зачастую сопровождаемая выраженным болевым синдромом и опасностью развития серьезных осложнений. К таким осложнениям, которые встречаются примерно у 50% больных с костными метастазами, относятся патологические переломы и компрессия спинного мозга, что часто приводит к инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни больных [3].

В течение последних десятилетий стандартом гормонотерапии первой линии у пациенток в постменопаузе являлось применение ингибиторов ароматазы. В последние годы появились препараты, не обладающие самостоятельной антигормональной активностью, но повышающие эффективность гормонотерапии, что значительно укрепляет позиции данного метода при диссеминированном РМЖ. К одному из таких новых классов препаратов принадлежат ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6. Избыточная активность циклин-зависимых киназ 4/6 определяет повышенный пролиферативный потенциал опухолевых клеток за счет стимуляции синтетической фазы клеточного цикла. Ингибирование этих ферментов, наоборот, приводит к восстановлению контроля над клеточным циклом и блокаде нерегулируемой пролиферации [4]. Первым препаратом этого класса, одобренным в Российской Федерации для лечения диссеминированного гормонозависимого РМЖ, является палбоциклиб (Ибранса, Pfizer).

Изучение эффективности и токсичности комбинации палбоциклиба и ингибитора ароматазы летрозолола в качестве первой линии гормонотерапии проведено в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы PALOMA-2, в котором приняли участие 666 пациенток [5]. Больные были рандомизированы в группы «летрозол 2,5 мг/сут + палбоциклиб 125 мг/сут 1–21 дни» и «летрозол 2,5 мг/сут + плацебо, соответствующее палбоциклибу» в соотношении 2:1. Среди пациенток, принявших участие в исследовании PALOMA-2, ранее получали адъювантную системную терапию по поводу РМЖ 62,8% больных. У 48,6% пациенток имелись висцеральные метастазы. Медиана времени до прогрессирования была существенно выше в группе комбинации летрозолола и палбоциклиба и составила, по обновленным данным, 27,6 месяцев против 14,5 месяцев в группе монотерапии летрозололом ($p < 0,0001$) [6]. При подгрупповом анализе было показано, что от добавления к летрозолу палбоциклиба преимущество получают все группы больных, в том числе пациентки с висцеральными метастазами, а также получавшие ранее адъювантную гормонотерапию, независимо от сроков рецидива. При этом медиана выживаемости без прогрессирования больных, имевших только метастазы в костях, в группе с палбоциклибом достигла 3 лет (36,2 месяца), превысив аналогичный показатель в группе монотерапии летрозололом в 3 раза (11,2 месяцев) ($p < 0,0001$). Важно отметить, что и при висцеральных метастазах медиана выживаемости без прогрессирования также была выше в группе палбоциклиба: 19,3 против 12,3 месяцев соответственно ($p < 0,0005$). Кроме того, в группе палбоциклиба было отме-

чено более значимое снижение болевого синдрома по сравнению с группой контроля (-0,256 в группе комбинации палбоциклиба и летрозолола в сравнении с -0,098 с группой комбинации плацебо и летрозолола; $p = 0,0183$) [7].

В контексте важности сохранения качества жизни отметим, что добавление палбоциклиба к гормонотерапии не сопровождалось побочными эффектами, влиявшими на данный показатель, несмотря на то что палбоциклибу и другим представителям ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 присущ такой нетипичный для гормонотерапии побочный эффект, как миелосупрессия. Частота нейтропении 3–4-й степени на фоне терапии палбоциклибом в исследовании PALOMA-2 составила 56%, однако эпизоды фебрильной нейтропении наблюдались всего в 1,8% случаев и не требовали назначения гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора. Гематологическая токсичность палбоциклиба управляема путем модификации режима дозирования препарата: предусмотрены 2 степени редукции доз при развитии проявлений токсичности 3-й степени – до 100 мг и 75 мг соответственно. Очень важным является то, что модификация дозы не снижает эффективность терапии [8]. Кроме лейко- и нейтропении наблюдались такие побочные эффекты, как астения, тошнота, артралгии, однако частота этих явлений 3–4-й степени выраженности была крайне низка (1,8, 0,2 и 0,7% соответственно). Такие побочные явления, как удлинение интервала QT и гепатотоксичность, не характерны для палбоциклиба, поэтому единственный необходимый вид мониторинга – это контроль общего анализа крови.

Приводим клиническое наблюдение длительной успешной терапии летрозололом в сочетании с палбоциклибом.

Пациентка Б., 37 лет. В 1998 г. диагностирован рак правой молочной железы T1N1M0. В декабре 1998 г. выполнена радикальная мастэктомия справа с сохранением грудных мышц (гистологически – инфильтративный протоковый рак, метастазы в 2 аксиллярных лимфоузлах); рецепторы эстрогенов 27,0 фмоль/мг белка. В послеоперационном периоде проведено 6 курсов адъювантной химиотерапии по схеме CMF (циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил). С целью подавления овариальной функции в декабре 1998 г. проведена лучевая терапия на область яичников РОД 4 Гр, СОД 16 Гр. С мая 1999 г. проводилась адъювантная терапия тамоксифеном 20 мг/сут в течение 5 лет, прием завершен в 2004 г. В 2000 г. в связи с множественной миомой матки оперирована в объеме экстирпации матки с придатками. С 2004 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования.

В сентябре 2011 г. появились жалобы на боли в поясничной области. По данным сцинтиграфии скелета выявлены множественные очаги накопления РФП в костях (кости свода черепа, позвоночника, ребер, лопаток, ключиц, костей таза, диафизов плечевых костей, грудины, бедренных костей). По данным МРТ – литические метастазы в L1-S2 без снижения высоты тел позвонков. Проведена паллиативная лучевая терапия на область Th11-L4 РОД 4 Гр, СОД 24 Гр (27.10. – 03.11.11 года) с частичным анальгезирующим эффектом. С 31.10.11 года начата терапия бисфосфонатами (золедроновая кислота 4 мг 1 раз в 28 дней).

При повторном иммуногистохимическом исследовании послеоперационного материала: рецепторы эстрогенов – 7 баллов, рецепторы прогестерона – 8 баллов, HER2 – 0, Ki67 – 12% (суррогатный люминальный А-фенотип).

С 30.11.11 начата гормонотерапия первой линии по схеме: летрозол 2,5 мг/сут внутрь ежедневно + палбоциклиб 125 мг/сут внутрь в 1–21 дни; интервал 7 дней. Проведение первого курса терапии осложнилось развитием нейтропении 3-й степени, в связи с чем начало второго курса было задержано на 2 недели до восстановления уровня нейтрофилов. В связи с гематологической токсичностью 3-й степени произведена редукция дозы палбоциклиба на 20% (до 100 мг/сут).

По данным контрольного обследования после двух курсов терапии отмечено появление пластического компонента в имевшихся ранее литических метастазах в костях, а также появление пластических очагов в костях таза и позвонках, что было расценено как проявление репаративных процессов в рентгенонегативных метастазах на фоне эффективной противоопухолевой терапии летрозолом и палбоциклибом (в сочетании с золедронатом).

После редукции дозы палбоциклиба лечение сопровождалось нейтропенией 2-й степени, что не требовало дополнительной редукции дозы. Кроме того, первые 4 курса лечения сопровождались тошнотой 1-й степени и головокружением 1-й степени, возникавшими через несколько минут после приема палбоциклиба и проходившими самостоятельно.

Проведение 13-го цикла терапии осложнилось развитием нейтропении 3-й степени, в связи с чем начало 14-го курса терапии было задержано на 7 суток, лечение продолжено в прежнем дозовом режиме. По данным контрольного обследования – стабилизация очагов в костях.

В интервале после 21-го курса – нейтропения 3-й степени, тромбоцитопения 3-й степени. Лечение задержано на 7 суток, возобновлено с редукцией суточной дозы палбоциклиба до 75 мг.

По данным сцинтиграфии скелета от 29.01.16 – прогрессирование болезни за счет увеличения интенсивности и площади накопления РФП в шейном и грудном отделах позвоночника, ребрах. В связи с прогрессированием заболевания с февраля 2016 г. терапия палбоциклибом и летрозолом завершена.

Таким образом, в качестве терапии первой линии пациентке был проведен 51 цикл лечения комбинацией летрозола и палбоциклиба, длительность контроля заболевания составила 50 месяцев, несмотря на двукратную редукцию дозы палбоциклиба.

С февраля 2016 г. начата гормонотерапия второй линии фулвестрантом (по 500 мг в/м в 1-й, 14-й и 29-й дни,

далее – 1 раз в 28 дней). Данная терапия переносилась больной без проявлений токсичности и продолжалась до ноября 2016 г. (9 месяцев).

В ноябре 2016 г. выявлено метастатическое поражение печени (3 очага диаметром до 2 см). В биохимическом анализе крови активность трансаминаз и уровень билирубина без отклонений от нормы. С ноября 2016 г. начата терапия эверолимусом и эксеместаном. Лечение переносила с явлениями астении 2-й степени, стоматита 2-й степени, колита 2-й степени, нефротоксичности 2-й степени. При контрольном обследовании, по данным УЗИ, зафиксирован рост очагов в печени. С августа 2017 г. начата химиотерапия первой линии капецитабином (суточная доза 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни, интервал 7 дней), которую пациентка продолжает по настоящее время (9 месяцев) со стабилизацией процесса по данным контрольного обследования. Лечение переносит с явлениями астении 1-й степени и ладонно-подошвенного синдрома 1-й степени.

Таким образом, к настоящему времени длительность терапии метастатического процесса у данной пациентки составляет 6,5 лет (78 месяцев). Суммарная продолжительность успешной гормонотерапии, включившей три последовательные линии, составила 69 месяцев, при этом наибольший вклад внесла комбинированная гормонотерапия первой линии летрозолом и палбоциклибом, продолжавшаяся в общей сложности 50 месяцев и сопровождавшаяся минимальной токсичностью, что позволило обеспечить высокий уровень качества жизни в течение длительного времени. Химиотерапию удалось зарезервировать и с успехом использовать уже на более позднем этапе лечения.

В заключение подчеркнем, что данные литературы и собственный клинический опыт убедительно демонстрируют высокую эффективность и приемлемую токсичность комбинированных режимов гормонотерапии с ингибиторами циклин-зависимых киназ 4/6, в частности с палбоциклибом, что делает целесообразным применение подобных комбинаций начиная с первых линий лечения, в том числе у больных с множественными метастазами в костях, при которых достигается эффективное купирование болевого синдрома и существенное снижение серьезных осложнений. Палбоциклиб обладает управляемым профилем токсичности с предусмотренной схемой редукции доз и требует минимального мониторинга в процессе лечения.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESOESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 1871–88.
- Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 2: CD002747.
- Sathiakumar N, Delzell E, Morrisey MA et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among women with breast cancer: a population-based analysis of U.S. Medicare beneficiaries, 1999–2006. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131: 231–238.
- Finn RS, Dering J, Conklin D et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(5): R77.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1925–36.
- Rugo HS, Finn RS, Dieras V et al. Palbociclib (PAL) + letrozole (LET) as first-line therapy in estrogen receptor-positive (ER+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Efficacy and safety updates with longer follow-up across patient subgroups. Presented at SABCS 2017, San Antonio, Texas, USA (Abstr. P5-21-03).
- Rugo HS et al. *Ann Oncol* 2018. ePub ahead of print.
- Verma S et al. *Oncologist*. 2016;21:1165–1175.

Н.П. МАЛИШЕВСКАЯ¹, д.м.н., профессор, А.В. СОКОЛОВА², к.м.н., Л.В. ДЕМИДОВ³, д.м.н., профессор

¹ ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург

² Клиника «Уральская», Екатеринбург

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ

За последние 40 лет заболеваемость МК в мире возросла примерно в 3 раза.

Для изучения современной эпидемиологической ситуации по меланоме кожи в РФ проанализированы данные об абсолютных, грубых и стандартизованных показателях заболеваемости меланомой (С43) мужской и женской популяции, проведен анализ удельного веса больных меланомой, выявленных активно, на различных стадиях опухолевого процесса, умерших в течение первого года с момента установления диагноза за 2006–2016 гг.

Состояние заболеваемости меланомой кожи населения России характеризуется постоянным ростом показателей, среднегодовой темп прироста заболеваемости населения РФ меланомой в 2 раза превышает аналогичный показатель по общей онкологической заболеваемости. Более высокий среднегодовой темп и общий прирост заболеваемости МК регистрируется у мужского населения. Лишь каждый 4-й пациент в РФ выявляется активно, несмотря на то что меланома – опухоль визуальной локализации. В целом в РФ только третья часть больных меланомой кожи (32,8%) выявляется на I стадии опухолевого процесса. За период с 2006 по 2016 г. в РФ показатели запущенности по меланоме кожи значительно снизились на 40,6%, однако они по-прежнему остаются на недопустимо высоком уровне. Показатель первогодичной летальности от меланомы кожи в России за период с 2006 по 2016 г. снизился на 26,01%.

Для улучшения показателя активного выявления больных МК, особенно на ранних стадиях, необходимо создание системы взаимодействия врачей первичного контакта с пациентом (дерматовенерологов, косметологов, терапевтов) с онкологической службой, формирование онконастороженности среди врачей всех специальностей, а также среди населения.

Ключевые слова: меланома кожи, заболеваемость меланомой, динамика показателей заболеваемости, анализ показателей заболеваемости.

N.P. MALISHEVSKAYA¹, A.V. SOKOLOVA², L.V. DEMIDOV³

¹ Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, State Budgetary Institution of the Sverdlovsk Region, Ekaterinburg

² Uralskaya Clinic, Ekaterinburg

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow

THE INCIDENCE OF SKIN MELANOMA IN THE RUSSIAN FEDERATION AND FEDERAL DISTRICTS

Over the past 40 years, the incidence of skin melanoma in the world has increased approximately 3-fold.

To study the current epidemiological situation of skin melanoma in the Russian Federation, data on the absolute, coarse and standardized incidence rates of melanoma (S43) in the male and female populations were analyzed. The specific gravity of the melanoma patients detected actively was analyzed at different stages of the tumor process who died within the first year since the diagnosis was established between 2006–2016.

The incidence of skin melanoma in the Russian population is characterized by a constant increase of indexes, the average annual rate of increase in the incidence of the Russian Federation's population of melanoma is 2 times higher than that of the general oncological morbidity. A higher average annual rate and a general increase in the incidence of SM is recorded in the male population. Only every 4th patient in the RF is detected actively, despite the fact that melanoma is a tumor of visual localization. In general, only one third of patients with skin melanoma (32.8%) are diagnosed in the first stage of the tumor process in the Russian Federation. Over the period from 2006 to 2016 in Russia, the indicators of neglect on skin melanoma significantly decreased by 40.6%, however they remain at an unacceptably high level. The index of the first-year lethality from skin melanoma in Russia for the period from 2006 to 2016 decreased by 26.01%.

To improve the index of active detection of patients with SM, especially in the early stages, it is necessary to create a system for interaction of primary contact physicians with the patient (dermatovenereologists, cosmetologists, therapists) with the oncological service, the formation of on-alertness among physicians of all specialties, and among the population.

Keywords: skin melanoma, incidence of melanoma, dynamics of incidence rates, analysis of incidence rates.

Меланома кожи (МК) относится к разряду высокозлокачественных опухолей. За последние 40 лет заболеваемость МК в мире возросла примерно в 3 раза. В России в течение последних 15 лет отмечается рост заболеваемости на 70% [1–4]. Меланома дает от 65 до 79% всех летальных исходов в группе злокачественных опухолей кожи. Это объясняется

способностью данного вида опухоли не только к местному рецидивированию или проявлению регионарных лимфогенных метастазов, но и в значительно большей степени к развитию отдаленных метастазов [5, 6].

Для изучения современного состояния заболеваемости МК населения РФ и федеральных округов проанализированы данные об абсолютных показателях заболеваемости

Таблица 1. Заболеваемость МК населения различных федеральных округов России в 2016 г.

Субъекты Федерации	Все население			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс.		
		Грубый	Стандартизованный	
				ошибка
Российская Федерация	10454	7,13	4,45	0,05
Центральный ФО	3234	8,26	4,76	0,09
Северо-Западный ФО	1300	9,37	5,64	0,17
Южный ФО	1249	7,62	4,62	0,14
Северо-Кавказский ФО	347	3,56	2,82	0,16
Приволжский ФО	2041	6,88	4,36	0,10
Уральский ФО	747	6,06	4,08	0,16
Сибирский ФО	1141	5,90	3,88	0,12
Дальневосточный ФО	395	6,38	4,25	0,22

меланомой (С43), грубых и стандартизованных показателей заболеваемости населения, мужской и женской популяции за 2016 г. Для оценки состояния диагностики меланомы кожи проведен анализ удельного веса больных меланомой, выявленных активно, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса, а также умерших в течение первого года с момента установления диагноза (первогодичная летальность) за период 2006–2016 гг. [7, 8].

В общей структуре онкологической заболеваемости населения РФ в 2016 г. кожа (включая меланому – 14,2%) является одной из ведущих среди всех локализаций и нозологических форм злокачественных новообразований (ЗНО).

В структуре онкологической заболеваемости мужского населения РФ ЗНО кожи (включая меланому) занимают III ранговое место, составляя 11,6%, после ЗНО трахеи, бронхов и легких (17,6%) и предстательной железы (14,0%). В структуре онкологической заболеваемости женского населения ЗНО кожи (с меланомой) занимают 2-е место (16,4%) после рака молочной железы (21,0%). Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом ЗНО – 64,2 года. Средний возраст больных МК составил 61,0 года, что на 4,2 года меньше (мужчин – 60,5, женщин – 61,4).

В 2016 г. в РФ было выявлено 85 175 новых случаев ЗНО кожи (С43, С44, С46.0), из них 10 454 меланомы (С43). Удельный вес меланомы среди ЗНО кожи составил 12,3%, среди всех впервые выявленных в 2016 г. онкологических заболеваний населения России возрос до 1,74% (+8,8% относительно 2015 г.).

Распространенность меланомы в Российской Федерации (численность контингента больных на 100 тыс. населения) в 2006–2016 гг. варьировала в пределах 39,7 (2006 г.) до 59,3 (2016 г.) и за анализируемый период возросла на 49,4%. Индекс накопления контингента больных меланомой увеличился с 8,0 до 9,0 (+12,5%).

Грубый показатель заболеваемости меланомой в России в 2016 г. составил 7,13 случая на 100 тыс. населения, стандартизованный (мировой стандарт) – 4,45 (табл. 1).

Заболеваемость меланомой населения 8 федеральных округов России в грубых показателях варьировала от 3,56 случая на 100 тыс. населения в Северо-Кавказском ФО до 9,37 – в Северо-Западном ФО; в стандартизованных показателях – от 2,82 в Северо-Кавказском ФО до 5,64 – в Северо-Западном ФО, коэффициент вариальности стандартизованных показателей (max/min) – 2.

Самые высокие стандартизованные показатели заболеваемости меланомой всего населения РФ, превышающие средний по РФ (4,45 на 100 тыс. населения) в 1,5 раза, зарегистрированы в Кировской (6,85), Мурманской (6,80), Орловской областях (6,69).

В гендерной структуре заболевших меланомой в 2016 г. в РФ преобладали женщины – 61,01%, доля мужчин – 38,99%. Анализ гендерных особенностей заболеваемости меланомой кожи показал, что уровень заболеваемости женского населения России в грубых показателях составляет 8,10 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный – 4,70 (против 6,00 и 4,30 случаев на 100 тыс. мужского населения соответственно) (табл. 2, 3).

Максимальный стандартизованный показатель заболеваемости МК мужского населения, превышающий среднероссийский (4,3 на 100 тыс. мужского населения) более чем в два раза, зарегистрирован в Мурманской области (9,06 на 100 тыс. мужского населения), высокие (в 1,5 раза превышающие средний показатель по РФ) – в Республике Мордовия (6,89), Тамбовской (6,45), Самарской (6,35), Ярославской (6,31) областях.

Высокие стандартизованные показатели заболеваемости МК женского населения в 1,8–1,5 раза, превышающие средний показатель по РФ (4,70 на 100 тыс. женского населения) зарегистрированы в Кировской (8,48), Архангельской (7,47) областях, Республике Коми (7,31), Орловской области (7,28).

Средний возраст больных меланомой в 2016 г. (61 год), значительно (на 7 лет) меньше среднего возраста больных другими ЗНО кожи (68,1 лет) как у мужчин (60,5 лет), так и у женщин (61,4 года).

Наиболее высокие «грубые» показатели заболеваемости МК регистрируются в старших группах населения: 65 и старше (от 20,86 до 24,24 на 100 тыс. населения, рис.).

Самый высокий «грубый» показатель заболеваемости мужчин меланомой – в возрасте 80–84 года (28,97 на 100 тыс. мужского населения), женщин – в том же возрасте (22,52 на 100 тыс. женского населения).

В 2016 г. в Российской Федерации выявлено 12 случаев меланомы у детей в возрасте от 0 до 14 лет (7 – у девочек и 5 – у мальчиков). В возрасте 15–19 лет было выявлено 34 пациента, среди которых преобладали девушки (19 человек – 55,9%), доля юношей составила 44,1% (15 человек). Удельный вес всех больных меланомой до 30 лет (328 человек) составил 3,14%.

Анализ динамики показателей заболеваемости населения РФ меланомой за период 2006–2016 гг. показал прогрессивный рост грубых показателей (прирост

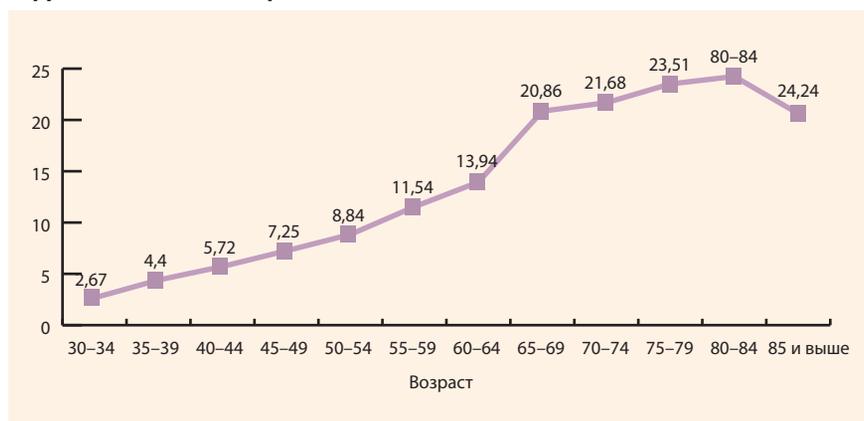
Таблица 2. Заболеваемость МК женского населения Российской Федерации в 2016 г.

Субъекты Федерации	Женщины			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс.		
		Грубый	Стандартизованный	
				ошибка
Российская Федерация	6378	8,10	4,7	0,07
Центральный ФО	1911	9,02	4,87	0,13
Северо-Западный ФО	835	11,16	6,24	0,24
Южный ФО	760	8,65	4,88	0,20
Северо-Кавказский ФО	202	3,94	2,85	0,21
Приволжский ФО	1257	7,87	4,66	0,15
Уральский ФО	4,59	6,97	4,35	0,22
Сибирский ФО	707	6,84	4,14	0,17
Дальневосточный ФО	247	7,68	4,64	0,31

Таблица 3. Заболеваемость МК мужского населения Российской Федерации в 2016 г.

Субъекты Федерации	Мужчины			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс.		
		Грубый	Стандартизованный	
				ошибка
Российская Федерация	4076	6,00	4,30	0,07
Центральный ФО	1323	7,36	4,84	0,14
Северо-Западный ФО	465	7,27	5,11	0,25
Южный ФО	489	6,43	4,41	0,21
Северо-Кавказский ФО	145	3,14	2,83	0,24
Приволжский ФО	784	5,73	4,11	0,15
Уральский ФО	288	5,02	3,90	0,24
Сибирский ФО	434	4,82	3,70	0,19
Дальневосточный ФО	148	4,98	3,91	0,33

Рисунок. Показатели заболеваемости МК в России в различных возрастных группах от 30 лет и старше в 2016 г.



36,94%). Среднегодовой темп прироста грубых показателей заболеваемости МК с 2006 по 2016 г. составил 3,07%, был в 1,58 выше, чем по всем ЗНО, и является одним из самых высоких, уступая лишь раку почки (3,51%), раку головного мозга и других отделов ЦНС (3,38%) (табл. 4).

Более высокий среднегодовой темп и общий прирост заболеваемости МК регистрируются у мужского населения РФ (3,54%) против 2,8% у женщин и, соответственно, 44,03% у мужчин и 33,04% у женщин.

Сравнение среднегодового темпа прироста и общего прироста стандар-

Таблица 4. Динамика грубых и стандартизованных показателей заболеваемости МК населения РФ за период с 2006 по 2016 г.

Нозологическая форма	Показатели заболеваемости на 100 тыс. населения				Среднегодовой темп прироста, %		Общий прирост, %	
	2006		2016					
	грубый	стандарт.	грубый	стандарт.	грубый	стандарт.	грубый	стандарт.
Все население								
Меланома (С43)	5,17	3,56	7,13	4,45	3,07	2,03	36,9	22,83
Мужчины								
Меланома (С43)	4,08	3,28	6,0	4,30	3,54	2,41	44,0	27,75
Женщины								
Меланома (С43)	6,10	3,85	8,10	4,70	2,80	1,81	33,0	20,11

Таблица 5. Удельный вес больных МК (С43), выявленных активно в РФ и федеральных округах в 2016 г., %

Федеральные округа Российской Федерации	Средний по округу показатель удельного веса активно выявленных больных меланомой	Минимальный и максимальный показатель активного выявления в субъектах округа
Центральный ФО	29,3	3,2–63,5
Северо-Западный ФО	24,1	4,5–69,4
Южный ФО	23,1	0,0–36,9
Северо-Кавказский ФО	11,1	2,3–39,0
Приволжский ФО	30,5	11,7–56,6
Уральский ФО	24,0	8,3–31,8
Сибирский ФО	20,6	7,4–50,0
Дальневосточный ФО	20,7	0,0–87,5
Российская Федерация	25,8	0,0–87,5

Показатель активного выявления по всем ЗНО в 2016 г. составил 22,4%. Показатель активного выявления больных меланомой кожи в Российской Федерации по-прежнему находился на неудовлетворительном уровне, составляя лишь 25,8% (т. е. лишь каждый 4-й пациент в РФ выявляется активно), несмотря на то что меланома – опухоль визуальной локализации. Обращает на себя внимание значительная вариабельность этого показателя среди федеральных округов России: от 11,1% в Северо-Кавказском ФО до 30,5% – в Приволжском (табл. 5).

Между тем нельзя не отметить неуклонный рост показателя активного выявления больных МК в период с 2006 по 2016 г. – с 9,5% до 25,8% (табл. 6).

Анализ удельного веса больных с ЗНО кожи, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса в 2016 году, свидетельствует о том, что в целом в РФ только третья часть больных меланомой кожи (32,8%) выявляется на I стадии опухолевого процесса (табл. 7).

Среди федеральных округов наибольший удельный вес больных, выявленных на I стадии, в Уральском ФО (37,6%), наименьший – в Северо-Кавказском (22,9%). Самые низкие показатели выявления больных меланомой кожи на I

Таблица 6. Динамика удельного веса больных со злокачественными новообразованиями кожи, выявленных активно от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в России в 2006–2016 гг., %

Нозологическая форма	Код МКБ 10	Удельный вес активно выявленных больных, в %		Динамика с 2006 по 2016 г.
		2006	2016	
Меланома кожи	C43	9,5	25,8	+171,6%
Все злокачественные новообразования	C00-96	11,9	22,4	+88,2%

тизованных показателей заболеваемости всеми ЗНО и заболеваемости ЗНО кожи за 10 лет показывает, что среднегодовой темп прироста заболеваемости населения РФ меланомой (2,03%) в 2 раза превышает аналогичный показатель по общей онкологической заболеваемости (0,93%). Показатель общего прироста стандартизованных показателей заболеваемости МК населения РФ за период 2006–2016 гг. меланомой (22,83%) также значительно превышает показатель общего прироста (10,03%) по всей онкологической заболеваемости.

За период с 2006 по 2016 г. в РФ умерло от меланомы кожи 36 333 больных, из них 17 101 мужчина и 19 232 женщины. Средний возраст умерших от МК в 2016 г. (3701 человек) составил 63,9 года (мужчин – 61,9, женщин – 65,6). Для сравнения: средний возраст умерших от других ЗНО кожи – 73,7 года, у мужчин – 69,7, женщин – 77,2 года, то есть средний возраст умерших от МК мужчин на 8 лет, а женщин – на 11,6 года меньше, чем умерших от других новообразований кожи (рака кожи).

Грубый показатель смертности от меланомы в РФ в течение 2006–2016 гг. находился в диапазоне 2,13–2,52 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста «грубых» показателей смертности от меланомы кожи в России составил 1,50%, общий прирост за 2006–2016 гг. – 16,32%.

Таблица 7. Удельный вес больных МК, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса, в различных федеральных округах Российской Федерации в 2016 г.

Федеральные округа	Удельный вес больных, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса, %				Стадия не установлена
	I	II	III	IV	
Российская Федерация	32,8	46,3	11,0	7,9	2,0
Центральный ФО	32,2	48,4	10,4	7,5	1,4
Северо-Западный ФО	34,9	44,1	11,1	7,8	2,1
Южный ФО	28,1	53,0	10,2	7,1	1,7
Северо-Кавказский ФО	22,9	43,8	15,7	11,0	6,7
Приволжский ФО	34,1	44,5	10,7	9,3	1,3
Уральский ФО	37,6	44,7	10,8	4,9	2,0
Сибирский ФО	32,7	43,5	11,4	8,5	3,9
Дальневосточный ФО	34,0	41,4	13,8	7,9	2,8

Таблица 8. Удельный вес больных МК, выявленных в запущенных стадиях (III–IV), и показатели первогодичной летальности больных в Российской Федерации в 2016 г.

Федеральные округа	Выявлено в запущенных (III–IV) стадиях, %	Удельный вес, умерших в течение 1 года, %
Российская Федерация	18,9	10,5
Центральный ФО	17,9	9,0
Северо-Западный ФО	18,9	10,6
Южный ФО	17,3	9,5
Северо-Кавказский ФО	26,7	12,2
Приволжский ФО	20,0	11,2
Уральский ФО	15,7	9,7
Сибирский ФО	19,9	12,5
Дальневосточный ФО	21,7	14,7

стадии опухолевого процесса в республиках Ингушетия, Калмыкия, Тыва, Чукотском, Ненецком автономных округах и Еврейской автономной области (0,0%), республиках Адыгея, Чечня (7,7%), Саха (Якутия) и Хакасия (14,3%).

В 2016 г. в РФ каждый 5-й больной меланомой (18,9%) выявлялся в запущенных (III–IV) стадиях опухолевого процесса (табл. 8). Самые высокие показатели запущенности по меланоме кожи в Северо-Кавказском ФО (26,7%), самые низкие – в Уральском ФО (15,7%).

За период с 2006 по 2016 г. в РФ показатели запущенности по меланоме кожи значительно снизились (-40,6%), однако они по-прежнему остаются на недопустимо высоком уровне (18,9%) для опухолей визуальных локализаций.

Удельный вес больных МК, умерших в течение первого года после установления диагноза, в 2016 г. в РФ составил 10,5%. Показатели первогодичной летальности от

меланомы кожи в России за период с 2006 по 2016 г. снизились на 26,01% – с 14,2% до 10,5% соответственно.

Всего в Российской Федерации в 2016 г. умерло 5064 больных от ЗНО кожи, из них 3701 (70,3%) больной меланомой.

Современное состояние заболеваемости меланомой кожи населения России характеризуется постоянным ростом показателей, причем среднегодовой темп прироста в 2 раза превышает аналогичный показатель по общей онкологической заболеваемости. Сохраняющиеся высокие показатели запущенности, одногодичной летальности по меланоме кожи свидетельствуют о неудовлетворительном состоянии диагностики во многих территориях России. Несмотря на наметившиеся тенденции к их снижению, эти показатели остаются высокими для опухолей визуальных, наиболее доступных для самонаблюдения и диагностики локализаций. Это диктует необходимость разработки и проведения дополнительных профилактических мероприятий, внедрения новых неинвазивных методов диагностики новообразований кожи в практику и программы обследования пациентов, особенно с подозрением на меланому кожи.

Принимая во внимание данные, свидетельствующие об отсутствии системы диспансерного наблюдения больных с предраковыми заболеваниями кожи как в системе дерматовенерологической, так и онкологической помощи населению, ограничивается проведение профилактики их злокачественной трансформации и возможность активного выявления больных на ранних стадиях опухолевого процесса. Для улучшения показателя активного выявления больных МК, особенно на ранних стадиях, необходимо создание системы взаимодействия врачей первичного контакта с пациентом (дерматовенерологов, косметологов, терапевтов) с онкологической службой, формирование онконастороженности среди врачей всех специальностей, а также среди населения. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Маркина И.Т. Меланома и другие злокачественные новообразования кожи. Энциклопедия клинической онкологии: руководство для практических врачей. М.: РЛС, 2005: 341–364. Demidov LV, Kharkevich GYu, Markina IT. Melanoma and other malignant skin neoplasms. Clinical Oncology Encyclopedia: a guide for practitioners. M.: RLS, 2005: 341–364.
2. Малишевская Н.П., Игликов В.А. и др. Эпидемиология злокачественных новообразований кожи на Среднем Урале. Кунгуров Н.В. (ред.) Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика. Курган: Зауралье, 2010: 8–33. / Malishevskaya NP, Iglikov VA. Epidemiology of malignant skin neoplasms in the Middle Urals. Kungurov NV. (ed.) Malignant skin neoplasms: morbidity, diagnostic errors, early detection, prevention. Kurgan: Zauralye, 2010: 8–33.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Качественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФП «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 289 с. /Chissov VI, Starinsky VV, Petrova GV. Quality neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality). M.: PA Herzen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of Russia, 2013. 289 p.
4. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the epidemiology of melanoma. *Curr Dermatol Rep*, 2013, 2(1): 24–34.
5. Демидов Л.В., Соколов Д.В., Бульчева И.В. Совершенствование методов диагностики меланомы кожи. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*, 2007, 18(1): 36–41. /Demidov LV, Sokolov DV, Bulycheva IV. Improving methodology for the diagnosing of skin cancer. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*, 2007, 18(1): 36–41.
6. Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш., Сафин И.Р. Злокачественные опухоли мягких тканей и меланома кожи. М.: Практическая медицина, 2010. 204 с. /Gilyazutdinov IA, Khasanov RSh., Safin IP. Malignant soft tissue tumors and skin melanoma. M: Practical medicine, 2010. 204 p.
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017, 236 с. / The state of cancer care in Russia, 2016. Edited by Caprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: PA Herzen Moscow Research Institute of Oncology - a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, 2017, 236 p.
8. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. / Malignant neoplasms in Russia, 2016 (morbidity and mortality). Edited by Caprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: PA Herzen Moscow Research Institute of Oncology - a branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health, 2018, 250 p.

М.Г. ЛЕОНОВ¹, д.м.н., В.И. НОВИК², д.м.н., профессор, С.А. БЕЛЯЕВА¹, Я.Х.-Б. ЕРШОВА¹, Ж.П. СЕЛИФОНОВА¹, д.биол.н.

¹ ГБУЗ «Онкологический диспансер №3», Новороссийск

² ФГБУ «Научно-исследовательский онкологический институт им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

НОВЫЙ СПОСОБ

КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ КЛЕТЧНОГО МАТЕРИАЛА ЭКССУДАТОВ

Цель. Совершенствование способа концентрирования клеточного материала экссудатов серозных полостей для цитологического исследования.

Материалы и методы. На основе метода седиментации с использованием капельной воронки при исследовании 28 образцов экссудатов (плевральных и абдоминальных), полученных от 24 больных раком яичников, определено оптимальное время накопления клеточных образцов в выпотных жидкостях.

Проведено сравнение двух способов концентрирования клеточного материала экссудата: с использованием капельной воронки и с использованием цилиндра.

Результаты. Установлено, что при использовании капельной воронки для концентрирования клеточного материала экссудатов оптимальной является экспозиция времени отстаивания 60 мин.

Заключение. Оптимальным является использование капельной воронки для концентрирования клеточного материала экссудатов, при этом в исследуемых препаратах содержится достаточное количество клеточного материала для цитологического исследования и клеточные комплексы более крупные, чем при использовании цилиндра.

Ключевые слова: экссудат, злокачественные новообразования, рак яичников, цитологическая диагностика, способ седиментации.

M.G. LEONOV¹, V.I. NOVIK², S.A. BELYAEVA¹, Ya.H.-B. ERSHOVA¹, Zh.P. SELIFONOVA¹

¹ Oncological Dispensary No 3, State Budgetary Healthcare Institution, Novorossiysk

² N.N. Petrov Research Oncological Institute of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

A NEW WAY OF CONCENTRATING THE CELLULAR MATERIAL OF EXUDATES

Objective. Improve the method for concentrating the cellular material of serous cavities exudates for cytological investigation. **Materials and methods.** The optimal time of accumulation of cell samples in effusion liquids was determined on the basis of the sedimentation method using a dropping funnel by examining 28 samples of exudates (pleural and abdominal) obtained from 24 patients with ovarian cancer.

The two methods for concentrating the cellular material of exudate were compared: the method using a dropping funnel and the method using a cylinder.

Results. It was found that the 60-minute exposure time was optimal in using a dropping funnel to concentrate the cellular material of exudates.

Conclusion. Using a dropping funnel to concentrate the cellular material of the exudates is optimal. In this case, the investigational preparations contain a sufficient amount of cellular material for the cytological study and the cell complexes are larger than those in using the cylinder.

Keywords: exudate, malignant neoplasms, ovarian cancer, cytological diagnosis, sedimentation method.

ВВЕДЕНИЕ

Основным методом диагностики злокачественных новообразований при наличии выпотов в серозных полостях является цитологическое исследование экссудатов. Однако диагностическая точность существующего традиционного цитологического исследования выпотных жидкостей не превышает 40–60%, что недостаточно для установления точного морфологического диагноза [2, 4].

Одной из причин низкой точности классического цитологического метода исследования выпотных жидкостей является недостаточное содержание в экссудатах опухолевых и мезотелиальных клеток [3].

Известен метод седиментации, который заключается в осаждении дисперсной фазы из дисперсионной среды под действием силы тяжести для концентрирования дисперсионной фазы [1]. Этот способ применяется в том

числе для разделения дисперсионной системы. Несмотря на то что экссудат является дисперсионной системой, при проведении цитологических исследований для концентрирования клеточного материала в выпотных жидкостях способ седиментации не используется.

Целью исследования явилось совершенствование способа концентрирования клеточного материала экссудатов серозных полостей для цитологического исследования.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 24 больных раком яичников, из которых после проведенного обследования с использованием методов лучевой диагностики (ультразвуковое сканирование, РКТ, МРТ) было установлено наличие абдоминального экссудата – у 16, плеврального экссудата – у 4 и плеврального и абдоминального выпотов – у 4. Всем больным выполнена пункция серозных полостей. К экссудату, полученному с помощью лапароцентеза или пневмоцентеза, добавляли раствор цитрата натрия 5% для

предотвращения образования фибринового сгустка в соотношении 1:10. При проведении пневмоцентеза для цитологического исследования собирали весь объем экссудата, а при выполнении лапароцентеза собирали три порции экссудата по 500 мл – в начале, середине и в конце пункции. К экссудату добавляли раствор цитрата натрия 5% для предотвращения коагуляции белка.

Три порции абдоминального экссудата, полученного после лапароцентеза, переливали в колбу и перемешивали. Затем экссудат (плевральный или абдоминальный) делили на пять равных частей и переливали в капельные воронки для отстаивания и концентрирования клеточного осадка в придонной части выпотной жидкости (рис. 1). Первую порцию отстаивали в течение 15 мин, вторую – 30 мин, третью – 45 мин, четвертую – 60 мин, пятую – 90 мин для определения оптимального времени накопления клеточных образцов в придонном слое экссудата.

По истечении времени экспозиции отстаивания экссудата обогащенный клеточными элементами придонный слой из капельной воронки сливали в 5–6 центрифужных пробирок. Центрифугировали экссудат на центрифуге Элекон ЦЛМН-Р10-01 в течение 10 мин при скорости 2 000 об/мин и проводили оценку клеточности в каждом исследуемом образце. Для этого каплю клеточного осадка переносили на предметное стекло, покрывали покровным стеклом и проводили подсчет клеток

Рисунок 1. Отстаивание экссудата в капельной воронке

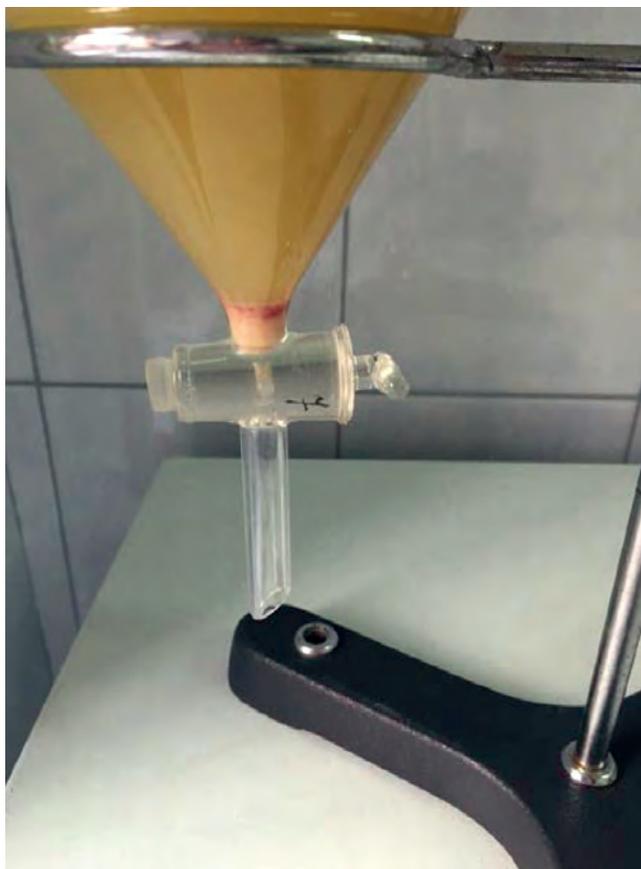
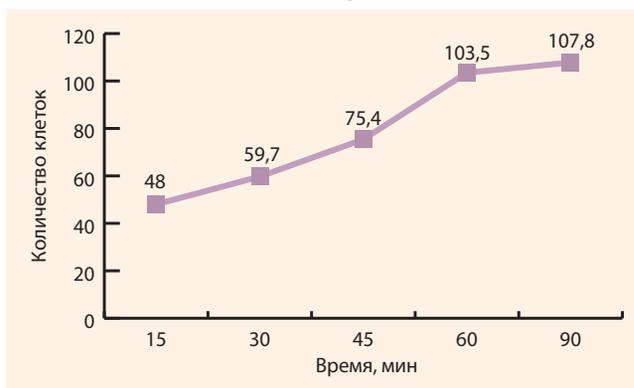


Рисунок 2. Количество клеточных образцов в экссудате в зависимости от экспозиции времени отстаивания



(опухолевых клеток и клеток мезотелия без подсчета клеточных элементов крови) в нативном препарате при увеличении 280х (объектив 40х, окуляр 7х) в 3–5 полях зрения. Из полученного сконцентрированного клеточного осадка готовили микропрепараты для цитологического исследования.

Проводили сравнение двух способов концентрирования клеточного материала экссудата (с использованием капельной воронки и использованием цилиндра). Было исследовано три образца асцитической жидкости, полученной у больных, имеющих цитологическую верификацию диагноза рак яичников. Перед началом накопления клеточного материала определяли клеточность образцов экссудатов. Затем экссудат переносили в два цилиндра и в две капельные воронки в равном объеме, проводили его отстаивание в течение 30 и 60 мин и определяли количество клеточных образцов и клеточных комплексов.

Через 15 мин отстаивания среднее количество клеток в 28 исследуемых образцах экссудатов составило 48 в поле зрения, через 30 минут – 59,7, через 45 минут – 75,4, через 60 мин – 103,5, через 90 минут – 107,8. На рисунке 2 представлена кривая осаждения клеточных образцов экссудатов в зависимости от времени их отстаивания.

Количество клеточных образцов в экссудате при экспозиции времени его отстаивания 60 мин больше в 1,7 раза (на 73,3%), чем при экспозиции времени 30 мин. Дальнейшее пролонгирование времени экспозиции не имеет значимого увеличения клеточных образцов в исследуемых экссудатах.

В настоящее время в клинической лабораторной практике используется способ концентрирования клеточного материала экссудата путем его отстаивания в цилиндре с последующим забором обогащенного клеточными образцами придонного слоя выпотной жидкости, его центрифугирования и приготовления цитологических препаратов из клеточного осадка.

Нами проведено сравнение двух способов концентрирования клеточного материала в выпотных жидкостях для получения цитологических препаратов: с использованием капельной воронки и приготовления цитологиче-

ских препаратов из обогащенного клеточными образцами придонного слоя экссудата путем его отстаивания в цилиндре.

Согласно данным *таблицы*, среднее количество клеточных образцов, подсчитанных в асцитической жидкости сразу после ее получения, составило 12,3 в поле зрения, а клеточных комплексов – 1,7. После отстаивания выпотной жидкости через 30 мин среднее количество клеточных образцов в цилиндре составило 17,3 в поле зрения, а клеточных комплексов – 2,3. В капельной воронке – 27,3 и 3,7 соответственно. Через 60 минут отстаивания экссудата количество клеточных образцов в цилиндре составило 60 в поле зрения и 4,3 комплекса в поле зрения, а в капельной воронке – 79 и 7 соответственно.

При сравнении двух способов концентрирования клеточного материала экссудата с традиционным цитологическим методом количество клеточных образцов через 30 мин отстаивания биологической жидкости в цилиндре увеличивается на 40%, в капельной воронке – на 121%, а через 60 мин увеличивается в 3,9 и 5,4 раза соответственно. Также необходимо отметить следующую закономерность: при отстаивании экссудата в капельной воронке происходит увеличение не только количества клеточных образцов и клеточных комплексов, но и количества клеточных элементов в клеточных комплексах по сравнению с образцами, полученными из обогащенного придонного слоя выпотной жидкости в цилиндре (*рис. 3, 4*).

Рисунок 3. Нативный микропрепарат. Клеточный осадок, полученный из обогащенного придонного слоя асцитической жидкости (цилиндр)

Время экспозиции отстаивания 60 минут. Ув. об. 40×

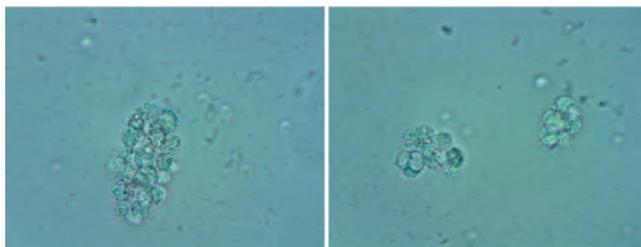


Рисунок 4. Нативный микропрепарат. Клеточный осадок, полученный из обогащенного придонного слоя асцитической жидкости (капельная воронка)

Время экспозиции отстаивания 60 минут. Ув. об. 40×

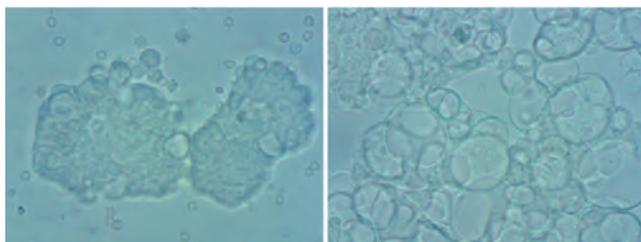


Таблица. Количество клеточных образцов в асцитической жидкости, полученных из капельной воронки и цилиндра, в зависимости от экспозиции времени отстаивания

Количество клеток/комплексов после получения асцитической жидкости	Количество клеток/комплексов через 30 мин		Количество клеток/комплексов через 60 мин	
	цилиндр	капельная воронка	цилиндр	капельная воронка
10/1	15/3	20/5	60/8	125/10
18/2	20/1	30/2	28/3	50/6
9/2	17/2	32/4	20/2	62/5
Среднее количество клеток/комплексов				
12,3/1,7	17,3/2,3	27,3/3,7	60/4,3	79/7

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование капельной воронки для концентрирования клеточного материала экссудатов с экспозицией времени отстаивания экссудата 60 мин является оптимальным для получения качественных микропрепаратов, содержащих достаточное количество клеточного материала для цитологического исследования. Использование капельной воронки для накопления клеточных образцов в экссудате позволяет получить более крупные клеточные комплексы, чем использование цилиндра.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Балезин С.А., Ерофеев Б.В., Подобаев Н.И. Основы физической и коллоидной химии: уч. пособие. М.: Просвещение, 1975. 398 с. / Balezin SA, Erofeev BV, Podobayev NI. Fundamentals of physical and colloidal chemistry: a textbook. Moscow: Prosveshchenie, 1975. 398 p.
- Волченко Н.Н., Савостикова М.В. Питательная среда накопления образца клеток для последующего цитологического и/или иммуноцитохимического анализа. М., 2003. Патент РФ №2246110. Опубликовано 10.02.2005 г. /Volchenko NN, Savostikov MV. A nutrient medium accumulating cell samples for subsequent cytological and/or immunocytochemical analysis. M., 2003. Patent of the Russian Federation No. 2246110. Published on February 10, 2005
- Долгов В.В., Шабалова И.П., Миронова И.И. и соавт. Выпотные жидкости. Лабораторное исследование. М., 2006. 161 с. /Dolgov VV, Shabalova IP, Mironova II, et al. Ejection fluids. Laboratory research. M., 2006. 161 p.
- Савостикова М.В. Жидкостная цитология и иммуноцитохимическое исследование в цитологической диагностике биологических жидкостей и смывов с брюшины при онкогинекологических заболеваниях. *Онкогинекология*, 2013, 4: 42–43. /Savostikova MV. Liquid cytology and immunocytochemical study in cytological diagnostics of biological fluids and washings from the peritoneum in oncogynecological diseases. *Oncogynecologiya*, 2013, 4: 42-43.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ РАМУЦИРУМАБА С ПАКЛИТАКСЕЛОМ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Рак желудка занимает 3-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний в мире. Несмотря на достижения химиотерапии последних десятилетий, прогноз при диссеминированном процессе остается неблагоприятным. Несколько исследований III фазы продемонстрировали, что назначение второй линии терапии при метастатическом раке желудка приводит к увеличению общей выживаемости. К сожалению, большинство таргетных препаратов не показали своей эффективности при РЖ, в настоящее время лишь 2 из них рекомендованы для практического применения: трастузумаб при HER2-положительном раке желудка в 1-й линии лечения и рамуцирумаб в монотерапии или в комбинации с паклитакселом во 2-й линии лечения больных HER2-негативным раком желудка. В статье представлен клинический случай успешного лечения пожилого больного HER2-негативным диссеминированным раком желудка. У 76-летнего мужчины была диагностирована умеренно дифференцированная аденокарцинома желудка с синхронными множественными метастазами в печень. В качестве второй линии лечения пациенту был назначен рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом. На фоне проводимой терапии была достигнута частичная регрессия, которая сохранялась в течение 1 года. Приведенный клинический случай свидетельствует о том, что новые опции в лечении диссеминированного рака желудка позволяют больным жить дольше, сохраняя качество жизни.

Ключевые слова: диссеминированный рак желудка, вторая линия химиотерапии, рамуцирумаб, паклитаксел.

T.A. TITOVA, N.S. BESOVA, PhD in medicine, V.A. GORBUNOVA, MD, Prof., R.N. NASYROVA, PhD in medicine, A.A. FEDENKO, MD
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow
RAMUCIRUMAB COMBINED WITH PACLITAXEL AS THE SECOND-LINE CHEMOTHERAPY FOR ELDERLY PATIENTS WITH
DISSEMINATED GASTRIC CANCER

Gastric cancer is the third leading cause of cancer-related deaths worldwide. The prognosis of advanced gastric cancer remains poor despite therapeutic advances in recent decades. Several recent positive phase III trials established the efficacy of second-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in prolonging overall survival. Many targeted-therapies failed to show a significant survival benefit in GC, only 2 of them are approved FDA: trastuzumab in the 1-st line treatment of HER2-positive gastric cancer and ramucirumab with or without paclitaxel as second line chemotherapy. The article presents the case of effective treatment of patient with Her2-negative advanced gastric cancer. A 76-year-old man had a moderately differentiated adenocarcinoma of gastric with synchronous multiple liver metastases. He received ramucirumab with paclitaxel as second -line chemotherapy. The size of the liver metastases was reduced and he maintained a partial response for one year. This clinical case report demonstrates that new option in the treatment of advanced gastric cancer can to allow our patients to live longer without losing the quality of life.

Keywords: advanced gastric cancer, second line chemotherapy, ramucirumab, paclitaxel.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) занимает 5-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и 3-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний в мире [1]. В 2016 г. в России зарегистрировано 37135 новых случаев РЖ. При первичном обращении диссеминированный РЖ в США выявляется в 33% случаев, в России – в 40,9% случаев [2]. Несмотря на применение современных методов лечения, лишь один из пяти пациентов с диагнозом РЖ живет более 5 лет, а пятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных при метастатическом РЖ составляет 5% [3]. Единственным методом лечения больных диссеминированной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода (КЭП) является лекарственная терапия.

В качестве первой линии лечения применяются двух- и трехкомпонентные режимы на основе производных платины и фторпиримидинов. Показано, что в случае прогрессирования болезни на фоне или по окончании первой линии химиотерапии проведение 2-й линии химиотерапии ассоциировано с увеличением продолжительности и улучшением качества жизни больных по сравнению с оптимальной симптоматической терапией [4]. Вариантом выбора является монотерапия иринотеканом или таксанами. Изучение биологии РЖ показало, что опухолевые клетки синтезируют различные факторы, стимулирующие ангиогенез, ключевым из которых является фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A). В нескольких исследованиях продемонстрирована корреляция между концентрацией VEGF-A и плотностью сосудистой сети в аденокарциноме желудка [5]. В 2014 г.

были опубликованы результаты исследования III фазы RAINBOW, которые показали, что применение комбинации паклитаксела и рамуцирумаба по сравнению с паклитакселом в монорежиме приводит к достоверному увеличению медианы общей выживаемости (ОВ) больных с 7,4 мес. [95% ДИ 6,3–8,4] до 9,6 мес. [95% ДИ 8,5–10,8] (ОР 0,807 [95% ДИ 0,678–0,962]; $p = 0,017$) и медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 2,9 мес. до 4,4 мес. (ОР 0,635, 95% ДИ: 0,536–0,752; $p < 0,0001$) [6].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М, 76 лет, в мае 2015 г. впервые обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на слабость, одышку при физической нагрузке, боли в верхних отделах живота, снижение массы тела на 5 кг за 4 месяца. При обследовании была выявлена анемия (уровень гемоглобина 80 г/л), по поводу чего проводилось лечение препаратами железа без эффекта, в связи с чем больному выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), диагностировано состоявшееся кровотечение из язвы пилорического отдела желудка, назначена противоязвенная терапия. Через 3 недели приема противоязвенной терапии была выполнена контрольная ЭГДС, взята биопсия из язвенного дефекта слизистой оболочки желудка. При гистологическом исследовании биоптата у больного была выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома желудка. С целью уточнения распространенности процесса выполнена компьютерная томография (КТ) брюшной полости с контрастированием, выявлены множественные метастазы в обеих долях печени. Больной выписан под наблюдение онколога по месту жительства с рекомендациями симптоматической терапии.

Единственным методом лечения больных диссеминированной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода является лекарственная терапия

В августе 2015 г. пациент обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на умеренную слабость, боли в эпигастрии, изжогу. Общее состояние по шкале оценки общего состояния онкологического больного Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) соответствовало 2. При ЭГДС от 02.09.2015 была выявлена циркулярная инфильтрация слизистой оболочки препилорического отдела, по задней стенке пилорического канала визуализировался язвенный дефект 0,5 x 0,6 см. Выполнена повторная биопсия опухоли желудка, при патоморфологическом исследовании диагностирована умеренно дифференцированная аденокарцинома без ИГХ гиперэкспрессии HER2/неу. При УЗИ от 02.09.2015: в печени визуализировались множественные очаги: в S2 – 1,9 x 1,8 см, S7-8 – группа очагов от 1,2 до 5,5 см. Опухолевые маркер-

ры РЭА и СА-19-9 были в норме. На основании полученных данных установлен диагноз «Рак выходного отдела желудка, метастазы в печень. ТхNxM1, IV стадия».

Изучение биологии РЖ показало, что опухолевые клетки синтезируют различные факторы, стимулирующие ангиогенез, ключевым из которых является фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A)

С учетом возраста, общего состояния, гистологических данных больному с сентября 2015 г. по январь 2016 г. было проведено 6 курсов химиотерапии по схеме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² в/в кап. в 1-й день в комбинации с капецитабином по 2000 мг/м²/сут per os с 1-го по 14-й дни, цикл 21 день). Лечение переносил с нейтропенией 3 степени (ст.), диареей 3 ст., полинейропатией 1 ст., ладонно-подошвенным синдромом 2 ст., что послужило причиной редукции доз препаратов после 2 курсов терапии (оксалиплатин 100 мг/м² в/в кап в 1-й день в комбинации с капецитабином 1600 мг/м²/сут per os с 1-го по 14-й дни, цикл 21 день). При обследовании после 2-го курса зарегистрирована стабилизация процесса с последующим нарастанием эффекта лечения к 4 и 6 курсам. Эффект проведенной терапии после 6 курсов – частичная регрессия. При УЗИ от 11.01.2016 в печени сохранялись множественные очаги: в S2 – 2,3 x 2,0 см, S7-8 – группа очагов от 1,1 до 3,6 x 2,6 x 3,9 см, по данным ЭГДС от 11.01.2016: по задней стенке препилорического отдела желудка определялся участок локальной гиперплазии 0,6 x 0,3 см, взята биопсия, при гистологическом исследовании которой опухолевых клеток не найдено.

Из побочных эффектов была отмечена нейротоксичность 2 ст. тяжести.

С января 2016 г. по январь 2017 г. по инициативе лечащего врача проводилась поддерживающая терапия капецитабином в лечебных дозах: по 2000 мг/м²/сут с 1-го по 14-й дни, цикл 21 день. Следует заметить, что назначение поддерживающей терапии фторпиримидинами после окончания 6–8 курсов комбинированной химиотерапии при диссеминированном раке желудка стандартом не является, целесообразность ее не доказана. Зачастую при ее назначении у врача срабатывает аналогия с лечебной тактикой, принятой для лечения больных диссеминированным колоректальным раком.

Следует заметить, что назначение поддерживающей терапии фторпиримидинами после окончания 6–8 курсов комбинированной химиотерапии при диссеминированном раке желудка стандартом не является, целесообразность ее не доказана

В январе 2017 г. при УЗИ от 20.01.2016: зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров метастазов в печени: в S1 – 4,2 x 3,5 см, S4-5 –

4,3 x 3,3 см, S8 – 2,6 x 1,4 см. При ЭГДС от 20.01.2016: определялась деформация кольца пилоруса за счет рубца, слизистая оболочка препилорического отдела с рубцами, очаговой гиперемией и единичными эрозиями. Больной направлен на консультацию к химиотерапевтам отделения химиотерапии злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Время до прогрессирования болезни на 1-й линии лечения составило 16 месяцев.

Необходимо отметить, что явления полинейропатии к январю 2017 г. регрессировали до 1 ст., что позволило рассмотреть вопрос о возможности назначения таксанов.

На консилиуме было принято решение о проведении второй линии лечения по схеме: паклитаксел по 80 мг/м² в/в кап. в 1, 8, 15 дни в комбинации с рамуцирумабом (Сугамза® фирмы Eli Lilly) по 8 мг/кг в 1, 15 дни, цикл 28 дней.

С января 2017 г. по январь 2018 г. было проведено 12 курсов лечения. В связи с фебрильной нейтропенией 4 ст., стоматитом 3 ст., полинейропатией 2 ст., развившимся после 2-го курса лечения, разовые дозы препаратов были редуцированы: паклитаксел до 60 мг/м², рамуцирумаб до 6 мг/кг, далее клинически значимой токсичности отмечено не было.

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования III фазы RAINBOW, которые показали, что применение комбинации паклитаксела и рамуцирумаба, по сравнению с паклитакселом в монорежиме приводит к достоверному увеличению медианы общей выживаемости больных с 7,4 мес. до 9,6 мес. и медианы выживаемости без прогрессирования с 2,9 мес. до 4,4 мес.

При обследовании после 4 курсов терапии в мае 2017 г. зарегистрирована частичная регрессия: уменьшение суммы максимальных диаметров контрольных очагов в печени на 31,5%. Эффект лечения был подтвержден данными обследования после 6-го курса лечения и сохранялся до января 2018 г., когда было зарегистрировано прогрессирование болезни.

В этот же период появились жалобы на дискомфорт в правой подреберной области, снижение массы тела на 5 кг в течение 1 месяца.

Время до прогрессирования болезни на 2-й линии лечения составило 12 мес.

Учитывая удовлетворительное состояние больного, ECOG = 1, отсутствие клинически значимых симптомов болезни, было принято решение о проведении пациенту третьей линии лечения по схеме FOLFIRI (ириротекан 150 мг/м² в/в кап. в 1 день + лейковорин 400 мг/м² в/в кап. в 1 день + 5-фторурацил 250 мг/м² в/в струйно в 1 день + 5-фторурацил в виде 48-часовой инфузии в дозе 2000 мг/м²) с коррекцией доз препаратов, учитывая возраст больного и предшествующие линии терапии.

С января 2018 г. по март 2018 г. было проведено 5 курсов без клинически значимой токсичности. На фоне проводимого лечения уже после 1-го курса регрессировали боли в правой подреберной области. При контрольном УЗИ в феврале 2018 г. отмечена стабилизация болезни (уменьшение суммы максимальных диаметров контрольных очагов в печени на 21%).

В настоящее время лечение продолжено.

Общая продолжительность жизни больного диссеминированной аденокарциномой желудка составляет 30+ месяцев. Из них 12 месяцев пациент получал 2-ю линию лечения рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время диссеминированный рак желудка является неизлечимым заболеванием с узким спектром эффективных противоопухолевых препаратов. Появление новых препаратов, активных при данном виде злокачественных опухолей, расширяет возможности лечения, способствуя увеличению продолжительности жизни больных.

Приведенное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что лечение рамуцирумабом пациентов пожилого возраста является безопасным и успешным.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of surgical oncology*, 2013, 107(3): 230-236.
- Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: РИИС ФИАН, 2016. 249 с./ Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Edited by Caprina AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: RIIS FIAN, 2016. 249 p.
- Global Cancer Facts & Figures. 3rd ed. American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf>.
- Kang JH, Lee SI, Lim do H et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13): 1513-8.
- Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Pinto M, Zamboli A, Vita FD, Galizia G. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) is an Independent Prognostic Indicator of Worse Outcome in Gastric Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*, 2007, 15: 69-79.
- Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1224-35.

З.С. КОТОВА¹, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА^{1,2}, д.м.н., И.А. БАЛДУЕВА^{1,2}, д.м.н., Д.Х. ЛАТИПОВА¹, к.м.н., Д.О. ЮРЛОВ¹, В.В. СЕМИГЛАЗОВ^{1,3}, д.м.н., Г.М. ТЕЛЕТАЕВА¹, к.м.н., А.В. НОВИК^{1,2}, к.м.н., А.И. СЕМЕНОВА¹, к.м.н., С.А. ПРОЦЕНКО¹, д.м.н.

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ

В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Целью исследования является изучение эффективности эфферентной терапии (гемосорбции) в составе лекарственного лечения больных метастатическим колоректальным раком (мКРР), основанного на применении стандартной химиотерапии первой линии в сочетании с биоаналогом бевацизумаба. В исследование были включены 54 больных с гистологически верифицированным мКРР, получивших первую линию лекарственного лечения по схеме «FOLFOX + бевацизумаб» в сочетании с гемосорбцией и без нее. Всем больным из группы «FOLFOX + бевацизумаб (+) гемосорбция» (n=32) в 4-й день цикла проводилась процедура гемосорбции на аппарате «Гемофеникс» на протяжении первых 6 циклов. Всего проведено 182 процедуры гемосорбции. В группу контроля были включены 22 больных, получающих режим «FOLFOX + бевацизумаб» без гемосорбции. Введение биоаналога бевацизумаба выполнялось в обеих группах на протяжении всего лечения в стандартных дозах 1 раз в 2 недели. В исследуемых группах отсутствовали статистически значимые различия по основным клиническим, патоморфологическим, молекулярно-генетическим характеристикам (полу, возрасту, статусу ECOG, локализации первичной опухоли, дифференцировке опухоли, мутациям в генах RAS, BRAF и т.д.).

Забор крови для оценки влияния гемосорбции на фармакокинетику (ФК) биоаналога бевацизумаба осуществлялся на 2-м цикле до (ФК1) и после (ФК2) процедуры гемосорбции. Различия концентрации биоаналога бевацизумаба в крови больных до и после гемосорбции не были статистически значимы (p = 0,423).

Применение лекарственного лечения в группе «FOLFOX + бевацизумаб (+) гемосорбция» способствовало достижению объективного ответа (ОО) у 62% больных (p = 0,001). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе «FOLFOX + бевацизумаб (+) гемосорбция» составила 10±0,9 месяцев [95% ДИ 8,3–11,7], а в группе «FOLFOX + бевацизумаб (-) гемосорбция» – 7±0,5 месяцев [95% ДИ 4,4–11,6]. Достоверных различий в ВБП в группах больных, получающих режим «FOLFOX + бевацизумаб» в сочетании с гемосорбцией и без нее, выявлено не было (p = 0,445).

Были зарегистрированы статистически значимые различия в отношении снижения частоты тошноты, диареи и астении в группе «FOLFOX + бевацизумаб (+) гемосорбция». При анализе динамики уровня качества жизни (КЖ) до и после лечения у больных, получающих режим «FOLFOX + бевацизумаб» в комбинации с гемосорбцией, отмечено повышение уровня КЖ, связанного со здоровьем (p = 0,0001), а также эмоционального (p = 0,039) и социального (p = 0,04) функционирования.

Таким образом, добавление гемосорбции к лекарственному лечению первой линии по схеме «FOLFOX + бевацизумаб» не влияет на фармакокинетику бевацизумаба, повышает частоту объективного ответа, снижает токсичность проводимой терапии и улучшает показатели качества жизни больных.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, гемосорбция, биоаналог бевацизумаба, первая линия лечения.

Z.S. KOTOVA¹, T.Yu. SEMIGLAZOVA^{1, 2}, I.A. BALDUEVA^{1,2}, D.H. LATIPOVA¹, D.O. YURLOV¹, V.V. SEMIGLAZOV^{1,3}, G.M. TELETAEVA¹, A.V. NOVIK^{1,2}, A.I. SEMENOVA¹, S.A. PROTSENKO¹

¹ Petrov Russian Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

² Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

EFFERENT THERAPY IN THE FIRST-LINE DRUG TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER

The aim of this study is to analyse the efficacy of efferent therapy (hemosorption) as part of drug treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) based on the use of standard first-line chemotherapy combined with the bevacizumab biosimilar. The study included 54 patients with histologically verified mCRC who received the first-line FOLFOX + bevacizumab therapy in combination with and without hemosorption. All patients of the FOLFOX + bevacizumab (+) hemosorption group (n = 32) received the hemosorption using Hemophoenix apparatus on Day 4 of the cycle during the first 6 cycles. A total of 182 hemosorption procedures were performed. The control group included 22 patients receiving the FOLFOX + bevacizumab regimen without hemosorption. The bevacizumab biosimilar was introduced in both groups throughout the treatment at standard doses once every 2 weeks. There was no statistically significant difference between the study groups in the main clinical, pathomorphological, molecular genetic characteristics (sex, age, ECOG status, localization of primary tumor, tumor differentiation, RAS, BRAF mutations, microsatellite instability, etc.).

Blood sampling to evaluate the effect of hemosorption on the pharmacokinetics (PK) of bevacizumab biosimilar was performed during the 2nd cycle before (PK1) and after (PK2) hemosorption procedures. The bevacizumab biosimilar concentration in the blood of patients before and after hemosorption showed no statistically significant difference (p = 0,423).

The use of pharmaceutical treatment in the FOLFOX + bevacizumab (+) hemosorption group contributed to the achievement of an objective response (OR) in 62% of patients (p = 0.001). Median progression-free survival (PFS) was 10 ± 0.9 months [95% CI 8.3--11.7] in the FOLFOX + bevacizumab (+) hemosorption group, and 7 ± 0.5 months [95% CI 4.4-11.6] in the FOLFOX + bevacizumab (-) hemosorption group. There was no significant difference in PFS between the groups of patients treated with FOLFOX + bevacizumab regimen with and without hemosorption (p = 0.445).

There were statistically significant differences in the frequency of nausea, diarrhoea and asthenia in the FOLFOX + bevacizumab (+) hemosorption group. The analysis of the dynamics of the quality of life (QoL) level before and after treatment showed that QoL level related to health (p = 0.0001) as well as the emotional (p = 0.0001) and social (p = 0,04) functioning increased in patients receiving the FOLFOX + bevacizumab regimen in combination with hemosorption, 0,039).

Thus, the addition of hemosorption to the first-line drug treatment according to the FOLFOX + bevacizumab regimen does not affect bevacizumab pharmacokinetics, increases the frequency of objective response, reduces toxicity of the therapy and improves the quality of patients' life indicators.

Keywords: metastatic colorectal cancer, hemosorption, bevacizumab biosimilar, first-line treatment.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости и смертности злокачественными новообразованиями в России в 2016 году колоректальный рак (КРР) занимает лидирующие позиции [1]. Более чем в 20% случаев наблюдаются первично-метастатические формы КРР, и у 50% больных на протяжении жизни выявляются отдаленные метастазы [2]. Считается, что ангиогенез является главным биологическим процессом в росте и пролиферации КРР. Одним из таких препаратов, которые влияют на ангиогенез и показали эффективность в ходе многочисленных исследований, является бевацизумаб – моноклональное антитело к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста [3–9]. Ciombor К.К. и соавт. (2015) доказали, что бевацизумаб в комбинации с химиотерапией с включением фторпиримидинов является выбором первой линии метастатического колоректального рака (мКРР). При этом добавление бевацизумаба к химиотерапии первой линии терапии существенно улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (ВБП), а также приводит к достоверному удлинению медианы времени до прогрессирования [10, 11].

Развитие опухоли сопровождается формированием синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) и вторичной иммунной недостаточности. СЭИ представляет собой сложный, многокомпонентный процесс, обусловленный патологической активностью различных метаболитов и возникновением ряда синдромов, таких как анемия, кахексия, синдром распада опухоли, гиперкальциемия и паранеопластические синдромы [12, 13]. Подтвержденный по клиническим и/или лабораторным данным СЭИ – основное показание для детоксикации. Эффективность гемосорбции обусловлена удалением токсических веществ и метаболитов из крови, а также улучшением реологических свойств крови и периферического кровообращения [14]. Все эти процессы определяют необходимость мер дезинтоксикации и оправдывают изучение эффективности гемосорбции как метода эфферентной терапии, направленного на удаление из крови различных токсических субстанций путем контакта крови с сорбентом вне организма [15].

Накопленный опыт применения эфферентной терапии свидетельствует о безопасности и эффективности данного вида лечения у онкологических больных [16–26]. Так, например, применение эфферентной терапии перед неоадьювантной химиотерапией способствует нормализации или существенному улучшению состояния общей реактивности организма, обеспечивая компенсацию эндогенной интоксикации с сохранением дозовой интенсивности химиотерапии у больных распространенным раком яичников с высоким риском развития осложнений [27–29]. Международный и отечественный опыт применения эфферентной терапии у больных колоректальным раком крайне ограничен.

В качестве компонента комплексной системной терапии злокачественных опухолей в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России эфферентная

терапия используется с 2008 года [23]. У 27 больных различными злокачественными опухолями было проведено 178 процедур плазмафереза. Серьезных нежелательных явлений (НЯ) не выявлено. Наиболее частыми НЯ были признаки цитратной интоксикации у 22% больных, слабость у 11%, тошнота 1-й степени у 11%, гипотония 1-й степени у 11%, лихорадка 1-й и 2-й степеней у 11%. После лечения отмечалось улучшение общего состояния у 33% больных.

Основной терапевтической стратегией при лечении больных мКРР при нерезектабельных метастатических очагах является непрерывный контроль над заболеванием при сохранении удовлетворительного качества жизни (КЖ). Все вышеизложенное и определило цель данного исследования, которая заключалась в изучении эффективности и безопасности метода эфферентной терапии (гемосорбции) в сочетании с лекарственным лечением первой линии у больных мКРР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

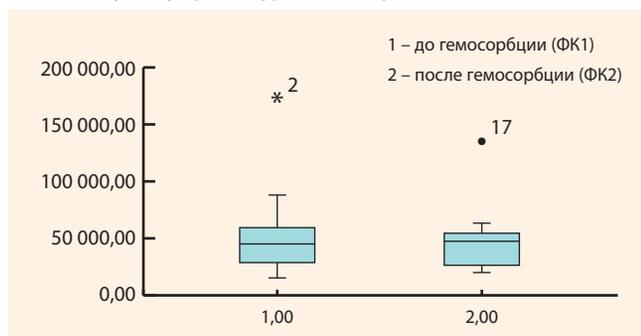
С мая 2016 г. по декабрь 2017 г. в отделении химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводилось исследование эффективности и безопасности метода эфферентной терапии в сочетании с лекарственной терапией по схеме «FOLFOX» в комбинации с биоаналогом бевацизумаба в качестве комбинированного лечения первой линии больных метастатическим колоректальным раком (мКРР).

В анализ были включены сведения о 54 больных мКРР. Средний возраст больных составил 57 лет (от 32 до 75 лет). Удовлетворительное общее состояние (ECOG = 0–1) отмечено у большинства больных (96%). Первично-метастатическая форма КРР на момент постановки первичного диагноза выявлялась у 62% больных. Мутации в гене RAS были обнаружены у 25 (46%) больных, мутации в гене BRAF – у 2 (3,7%) больных. В экспериментальной группе 32 больных получали режим «FOLFOX + бевацизумаб» в комбинации с гемосорбцией, в контрольной группе 22 больных получали режим «FOLFOX + бевацизумаб» без гемосорбции. Больные в исследуемых группах не имели статистически значимых различий по основным клиническим, патоморфологическим, молекулярно-генетическим характеристикам (полу, возрасту, статусу ECOG, локализации первичной опухоли, дифференцировке опухоли, мутациям в генах RAS, BRAF и т. д.).

Всем больным метастатическим колоректальным раком (n = 54) в качестве первой линии лекарственной терапии проводился режим по схеме «FOLFOX» ± биоаналог бевацизумаба каждые 14 дней:

- оксалиплатин 85 мг/м² в виде 2-часовой внутривенной инфузии, день 1;
- лейковорин 400 мг/м² в виде 2-часовой внутривенной инфузии, день 1;
- 5-фторурацил 400 мг/м² внутривенно болюсно, день 1;
- 5-фторурацил 2400 мг/м² в виде постоянной 46-часовой внутривенной инфузии, 1–3 дни;

Рисунок. Концентрация бевацизумаба в точке до (ФК1) и после (ФК2) процедуры гемосорбции



■ биоаналог бевацизумаба в дозе 5 мг/кг, день 1 (в контрольной группе).

В экспериментальной группе процедура гемосорбции проводилась на аппарате «Гемофеникс» на 4-й день каждого цикла, после которой в 4-й выполнялось введение биоаналога бевацизумаба. За сеанс через сорбент пропускали 1–2 объема циркулирующей крови (6–9 литров), что занимало около 1–2 часов. В процессе процедуры осуществлялся постоянный мониторинг основных показателей гемодинамики.

Аналізу фармакокинетики (ФК) биоаналога бевацизумаба подлежали 30 образцов сыворотки крови 15 больных в группе «FOLFOX + бевацизумаб (+) гемосорбция». Забор образцов крови выполнялся на 4-й день 2-го цикла до и после процедуры гемосорбции. Определение концентрации биоаналога бевацизумаба в сыворотке выполнялось с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа.

Для оценки регистрируемых исходов в отношении медицинских аспектов качества жизни (функционирования, симптоматики заболевания и связанных с терапией нежелательных эффектов) использовались опросники EORTC QLQ-C30 version 3.0. Опросники по оценке качества жизни (КЖ) выдавались больным перед каждым циклом химиотерапии.

Все больные перед началом обследования и лечения подписывали информированное согласие на основе ознакомления. С целью оценки эффективности больным после каждого 3-го цикла проводилась компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием, анализ данных которых выполнялся по системе RECIST 1.1. Оценка токсичности производилась по шкале CTCAE v 4.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные значения концентрации биоаналога бевацизумаба в крови у больных в группе «FOLFOX + бевацизумаб (+) гемосорбция» колебались от 23,3 до 172,1 мг/мл. Средняя концентрация биоаналога бевацизумаба в точке забора до гемосорбции (ФК1) составила 51787,93 мг/мл ± 37105,86 мг/мл, а в точке после гемосорбции (ФК2) 47455,2 ± 27073,16 мг/мл (рус.). Среднее значение кон-

центрации оказались сходными в обеих временных точках забора крови. При сравнении показателей с использованием критерия Вилкоксона не было получено данных за статистически значимое изменение концентрации биоаналога бевацизумаба до и после гемосорбции ($p = 0,423$).

Добавление гемосорбции к стандартному режиму «FOLFOX + бевацизумаб» привело к увеличению частоты объективного ответа (ОО) до 62% (в контрольной группе – у 32%) ($p = 0,001$) (табл.). Достоверных различий в показателях выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группах больных, получающих режим «FOLFOX + бевацизумаб» в сочетании с гемосорбцией и без нее, выявлено не было ($p = 0,445$).

При анализе частоты нежелательных эффектов в группах больных, получающих режимы «FOLFOX + бевацизумаб» в сочетании с гемосорбцией и без нее, были выявлены различия в отношении снижения частоты тошноты 1-й степени (38% против 86%, $p = 0,012$), диареи 1-й степени (6% против 59%, $p = 0,003$), астении 2–3-й степеней (9% против 23%, $p = 0,010$), анемии 1-й степени (50% против 72%, $p = 0,064$) и уровня печеночных трансаминаз 1-й степени (22% против 50%, $p = 0,287$) соответственно. Осложнения процедуры гемосорбции проявлялись в виде цитратной интоксикации 1-й степени у 5 (16%) больных, 2-й степени – у 11 (34%), тошноты 2-й степени – у 2 (6%) больных, аллергической реакции в виде бронхоспазма 1-й степени – у 1 (3%) больного.

У больных мКРР в экспериментальной группе «FOLFOX + бевацизумаб (+) гемосорбция» начиная со 2-го цикла лечения отмечался статистически значимый прирост уровня глобального статуса здоровья ($p = 0,001$). Были выявлены значимые различия показателей функциональных и симптоматических шкал в отношении повышения эмоционального ($p = 0,039$) и социального ($p = 0,04$) функционирования.

Таблица. Эффективность режима «FOLFOX + бевацизумаб ± гемосорбция» в первой линии метастатического колоректального рака

Критерии эффективности	Экспериментальная группа «FOLFOX+бевацизумаб (+) гемосорбция», (n = 32)	Контрольная группа «FOLFOX+бевацизумаб (-) гемосорбция», (n = 22)
Объективный ответ, %	19 (62%)	7 (32%)
Полный регресс, %	2 (6%)	0%
Частичный регресс, %	18 (56%)	7 (32%)
Стабилизация, %	9 (27%)	14 (64%)
Клинически значимый ответ, %	29 (91%)	21 (96%)
Прогрессирование, %	3 (9%)	1 (4%)
Выживаемость без прогрессирования, мес.	10 ± 0,9 мес. [95% ДИ 8,3–11,7]	7 ± 0,5 мес. [95% ДИ 4,4–11,6]

Примечание. * $p < 0,05$.

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.