



КИСКАЛИ
рибоциклиб

**КИСКАЛИ В КОМБИНАЦИИ С ЛЕТРОЗОЛОМ
В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ HR + HER2-
РАСПРОСТРАНЕННОГО РМЖ УВЕЛИЧИВАЕТ
МЕДИАНУ ВБП ДО 25,3 МЕСЯЦА ПО
СРАВНЕНИЮ С 16 МЕСЯЦАМИ НА
МОНОТЕРАПИИ ЛЕТРОЗОЛОМ¹**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата КИСКАЛИ

Примечание: Прежде, чем назначать препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.
Регистрационный номер: ЛП-004670.
Рибоциклиб. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ТПО) 200 мг.
Показания к применению. Препарат Кискали показан для лечения женщин в постменопаузе с положительным по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы – в комбинации с ингибитором ароматазы в первой линии эндокринной терапии. Дозы и способ применения. Взрослые. Рекомендуемая доза препарата Кискали составляет 600 мг (3 ТПО × 200 мг) внутрь 1 раз в сутки в течение 21 дня подряд с последующим перерывом на 7 дней, что составляет полный цикл в 28 дней. Пациенты особых категорий. Легкие или умеренные. Коррекции дозы не требуется. Тяжелые. Следует соблюдать осторожность. Нарушения функции печени. Легкие. Коррекции дозы не требуется. Умеренные или тяжелые. Требуется коррекция дозы: рекомендуется применять в начальной дозе 400 мг. Пожилые (≥65 лет). Коррекции дозы не требуется. Дети и подростки. Безопасность и эффективность не установлены. Противопоказания. Повышенная чувствительность к рибоциклибу или любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказаны). Беременность и период грудного вскармливания. Предупреждения и меры предосторожности. Наиболее часто отмечалась нейтропения. До начала терапии следует провести полный анализ крови (ПАН). ПАН следует проводить каждые 2 недели в течение первых 2 циклов лечения, в начале каждого из последующих 4 циклов, а затем по клиническим показаниям. У 1,5% пациентов, получавших препарат Кискали в клиническом исследовании III фазы, отмечалась фебрильная нейтропения. В зависимости от степени тяжести нейтропении может потребоваться временная отмена препарата Кискали, уменьшение его дозы или его окончательная отмена. Отмечалось повышение активности АЛАТ и АСАТ; в большинстве случаев без одновременного повышения уровня билирубина. Повышение активности АЛАТ и АСАТ до >3 × ВН с одновременным повышением уровня билирубина до >2 × ВН без повышения активности щелочной фосфатазы и без колостазов, отмечалось у 1,2% пациентов; у всех пациентов показатели нормализовались в течение 154 дней после отмены препарата Кискали. До начала терапии препаратом Кискали следует определить биохимические показатели функции печени (БПФП). БПФП следует определять каждые 2 недели в течение первых 2 циклов лечения, в начале каждого из последующих 4 циклов, а затем по клиническим показаниям. В зависимости от степени повышения активности аминотрансфераз может потребоваться временная отмена препарата Кискали, уменьшение его дозы или его окончательная отмена. На фоне применения препарата Кискали отмечалось удлинение интервала QT. Препарат Кискали следует с осторожностью применять у пациентов, у которых интервал QTc либо уже удлинен, либо может быть удлинен с высокой вероятностью. До начала лечения следует оценить электрокардиограмму (ЭКГ). Терапию препаратом Кискали следует начинать лишь у пациентов, у которых значение интервала QTc составляет <450 мс. ЭКГ следует повторить примерно на 14-й день первого цикла лечения и в начале второго цикла, а затем повторять по клиническим показаниям. До начала лечения следует определить уровни электролитов в сыворотке (кальций, фосфат и магний); также их следует определять в начале каждого из первых 6 циклов и далее по клиническим показаниям. До начала терапии препаратом Кискали имеющиеся нарушения следует скорректировать. В зависимости от удлинения интервала QT на фоне лечения может потребоваться временная отмена препарата Кискали, уменьшение его дозы или его окончательная отмена. Беременность, период грудного вскармливания, женщины и мужчины, способные к деторождению. Беременность. В случае применения во время беременности препарат Кискали может причинить вред плоду. Если препарат Кискали применяется во время беременности или если беременность наступит у пациентки на фоне терапии препаратом Кискали, ее следует предупредить о риске для плода. Период грудного вскармливания. Решение об отказе от кормления грудью или об отмене препарата Кискали и продолжении кормления грудью следует принимать с учетом важности применения препарата Кискали для матери. Женщинам, принимающим препарат Кискали, рекомендуется не кормить грудью в течение по крайней мере 21 дня после последнего применения препарата. Женщины и мужчины, способные к деторождению. Тест на беременность. До начала применения препарата Кискали у женщин, способных к деторождению, следует провести тест на беременность. Контрацепция. Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, которые ведут половую жизнь, должны применять эффективные методы контрацепции (методы, обеспечивающие частоту наступления беременности на уровне ≤ 1%) во время лечения препаратом Кискали и в течение 21 дня после его отмены. Бесплодие. По данным исследований на животных, препарат Кискали может нарушать фертильность у мужчин детородного возраста. Нежелательные лекарственные реакции. Очень часто (≥ 10%): инфекции мочевыводящих путей, нейтропения, лейкопения, анемия, лимфопения, пониженный аппетит, головная боль, бессонница, одышка, боль в спине, тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит, боль в животе, запор, сыпь, зуд, утомляемость, отек, астения, нарушение биохимических показателей функции печени, пониженное число нейтрофилов, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов, пониженное число тромбоцитов, повышенная активность аспартатаминотрансферазы, повышенный креатинин, повышенный билирубин, пониженный уровень фосфора, пониженный уровень калия. Часто (от 1 до 10%): тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, слезотечение, сухость глаз, гипокальциемия, гипонатриемия, гипосфатемия, обморок, носовое кровотечение, диспепсия, диспепсия, гепатотоксичность, эритема, периферический отек, повышенный уровень креатинина в крови, снижение массы тела, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышенный уровень билирубина. Взаимодействия. Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изоферментов CYP3A, таких как кларитромицин, индинавир, траксоламид, итраконазол, позинавир, ритонавир, нефазодон, нефенавир, позинавир, саквинавир, телонавир, телитромидин, верапами и короналол, но не ограничиваясь только ими. Следует рассмотреть вопрос о применении других лекарственных препаратов, ингибирующих изофермент CYP3A в меньшей степени. За пациентами следует наблюдать на предмет НПР. Если одновременного применения сильных ингибиторов CYP3A избежать невозможно, дозу препарата Кискали следует уменьшать до 200 мг. Следует избегать употребления гранатов или гранатового сока, а также грейпфрутов или грейпфрутового сока. Следует избегать одновременного применения сильных индукторов изоферментов CYP3A, таких как фенитоин, рифампицин, карбамазепин и зверобой (Hypericum perforatum), но не ограничиваясь только ими. Следует рассмотреть вопрос о применении других лекарственных препаратов, у которых способность к лекарственному взаимодействию с CYP3A отсутствует или минимальна. Следует соблюдать осторожность в случаях, когда препарат Кискали применяется одновременно с субстратами изоферментов CYP3A с узким терапевтическим диапазоном (включая алфентанил, циклоспориин, дигидроэрготамин, эрготамин, веролюмид, фентанил, пимозид, кинидин, сиропимус и такролимус, но не ограничиваясь только ими), в подобных случаях может потребоваться уменьшение дозы последних. Следует избегать применения препарата Кискали одновременно с лекарственными препаратами, способными удлинить интервал QT, такими как антиаритмические средства (включая амиодарон, дисопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол, но не ограничиваясь только ими), другие лекарственные средства, способные удлинить интервал QT, включая хлорохин, галоперидол, кларитромицин, галоперидол, метадон, оксифлюказон, бетиприд, тимозид и оданатрон (ав), но не ограничиваясь только ими. НОВАРТИС, ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.

1. Hortobagyi GN et al. ASCO 2017, Poster 1038. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кискали ЛП-004670 от 25.01.2018

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

NOVARTIS

ООО «Новартис 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
97682/Kisqai/AA/0618/1 реклама

КИСКАЛИ
рибоциклиб

АДЦЕТРИС® ИННОВАЦИОННЫЙ CD30 ТАРГЕТНЫЙ КОНЬЮГАТ



**ДОКАЗАННАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина после двух линий терапии:¹

54%
ЧОО

22%
ПР

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина после аутоТГСК:^{2,3}

75%
ЧОО

34%
ПР

40,5 МЕС.
МЕДИАНА ОВ

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина с высоким риском прогрессии после проведенной аутоТГСК:⁴

Адцетрис®
42,9 МЕС.
МЕДИАНА ВБП

Плацебо
24,1 МЕС.
МЕДИАНА ВБП

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной САККЛ:^{5,6}

86%
ЧОО

57%
ПР

55,1 МЕС.
МЕДИАНА ОВ

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ. Торговое название препарата: АДЦЕТРИС®. МНН: Брентуксимаб ведотин. Лекарственная форма и дозировка: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 50 мг. **Показания к применению:** Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30+ лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации стволовых клеток или после минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутологичная трансплантация стволовых клеток или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения. Лечение пациентов с CD30+ лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания после аутологичной трансплантации стволовых клеток. Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной системной анапластической крупноклеточной лимфомой. **Способ применения и дозы:** Внутривенно, в виде инфузий. Препарат следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Перед каждым введением дозы должен проводиться клинический анализ крови. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время и после инфузии. Рекомендуемая доза составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчете дозы следует использовать значение массы 100 кг. Рекомендуемая начальная доза для повторного лечения при предыдущем ответе на терапию брентуксимабом ведотином составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или лечение можно начать с последней переносимой дозы. Для пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью рекомендуемая начальная доза составляет 1,2 мг/кг, вводится внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. При достижении стабильного состояния или при положительной динамике заболевания пациент должен пройти, как минимум, 8, но не более 16 циклов лечения. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; совместное применение брентуксимаба ведотина с блеомицином вследствие возникновения легочной токсичности; беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. **Побочное действие (очень частое и частое):** инфекция, инфекция верхних дыхательных путей, нейтропения, периферическая сенсорная и моторная нейтропатия, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в области живота, алопеция, зуд, миалгия, артралгия, утомляемость, озноб, лихорадка, инфузионные реакции, уменьшение массы тела, септический шок, опоясывающий лишай, пневмония, простой герпес, анемия, тромбоцитопения, гипергликемия, головокружение, демиелинизирующая полинейропатия, повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы, сыпь, боль в спине. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Особые указания:** прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, панкреатит, легочная токсичность, тяжелые и оппортунистические инфекции, инфузионные реакции, синдром лизиса опухоли, периферическая нейропатия, гематологическая токсичность, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, осложнения со стороны ЖКТ, гепатотоксичность, гипергликемия, почечная и печеночная недостаточность, содержание натрия в качестве вспомогательного вещества. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Takeda

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

АДЦЕТРИС®
брентуксимаб ведотин

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №19 (2018) • ОНКОЛОГИЯ

RUAD00316/0036



ISSN 2079-701X
**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ** 2018 | № 19

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ОНКОЛОГИЯ

АВЕГРА® БИОКАД

бевацизумаб

Расширяя горизонты
современной терапии

- ✈ Первый зарегистрированный российский биоаналог бевацизумаба **
- ✈ Доказанная терапевтическая эквивалентность*

* Орлов С.В., с соавт.,
«Исследования и практика
в медицине», №4,
2015, т.2, с. 132-136

** ГРАС

BIOCAD
Biotechnology Company

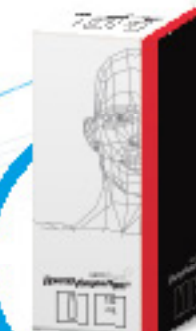
Адрес
191186, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Итальянская, д.17, лит. А

Контакты
8 (812) 380-49-33
www.biocad.ru

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

Веротаксан

Веро-астирагинна

Веро-кладрибин

Циклофосфан-ЛЭНС

Веро-флударабин

Веро-метотрексат

Гистамель

Веро-ондастерон

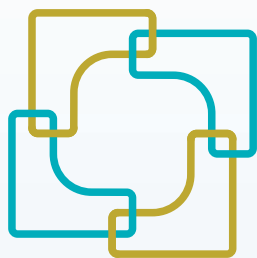
Лейковорин-ЛЭНС

расширяя

Выбор
разумных
решений

www.products.veropharm.ru

* «ВЕРОФАРМ» — крупнейший производитель препаратов для лечения онкологических заболеваний (в упаковке) в 2007-2016 гг. (данные QuintilesIQ)
** По количеству МНН лекарственных препаратов в портфеле АТХ L01
«Противоопухолевые препараты» и АТХ L03 «Противоопухолевые гормональные препараты», поставляемые на рынок РФ осуществлено в 2016-2018 гг. (данные QuintilesIQ)



ГИОТРИФ®

афатиниб

Время действовать



ГИОТРИФ® – доказанная эффективность в лечении пациентов с DEL19^{1,2}

Реклама

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (в сокращении). Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002275. **Торговое наименование:** ГИОТРИФ®. **МНН:** афатиниб. **Лекарственная форма и состав:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. **Активное вещество:** афатиниб дималеат. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. **Показания к применению:** ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии для лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR; местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины. **Противопоказания:** гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** кератит, язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения фракции выброса левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы, синдром нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, которые ранее получали терапию первой линии на основе соединений платины, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимости токсичности. Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. **Побочное действие:** диарея, тошнота, рвота, стоматит, хейлит, диспепсия, панкреатит; кровотечение из носа, ринорея, интерстициальная болезнь легких; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи, ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия); нарушение вкусовой чувствительности; конъюнктивит, сухость глаз, кератит; спазмы мышц; нарушение функции почек/почечная недостаточность; паронихия, цистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипокалиемия; пирексия; уменьшение веса и др. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флакон из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышкой с поглотителем влаги. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения:** хранить в плотно закупоренном флаконе при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту.

РС-РУ-100097, октябрь 2018

00 – Объективный ответ.

0B – Общая выживаемость

1. Yang J.C. et al. Lancet Oncol 2015;16:141-51.

2. Kato et al. Value Health. 2015;18:A436.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения



Boehringer
Ingelheim

000 «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 3.

Тел.: +7 (495) 544 50 44

www.boehringer-ingelheim.com

Продлить жизнь – это возможно



На правах рекламы

ВАРГАТЕФ® в комбинации с доцетакселом продлевает ОВ* до 1 года и более во 2-й линии терапии аденокарциномы легкого¹

Варгатеф® (нинтеданиб) + доцетаксел увеличивают медиану ОВ до 12,6 месяца в сравнении с 10,3 месяца на монотерапии доцетакселом

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ® (в сокращении). Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ВАРГАТЕФ®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002830. **МНН:** нинтеданиб. **Лекарственная форма и состав:** мягкие капсулы, 100 мг и 150 мг. **Активное вещество:** нинтеданиб этансульфонат. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство – протектинозинкиназы ингибитор. **Показания к применению:** местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом. Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит) – для лечения и замедления прогрессирования заболевания. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нинтеданибу или любому вспомогательному компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; нарушения функции печени средней и тяжелой степени (опыт применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (опыт применения отсутствует); активные метастазы в головной мозг (опыт применения отсутствует); детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует). В отношении противопоказаний для доцетаксела, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата. **С осторожностью:** нарушения функции печени легкой степени тяжести; наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь фон Виллебранда); стабильные метастазы в головной мозг; терапия антикоагулянтами; венозные тромбозы; перфорации ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам; артериальная тромбоэмболия. **Способ применения и дозы:** капсулы принимают внутрь, предпочтительно во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. **НМРЛ:** рекомендуемая доза препарата ВАРГАТЕФ составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов со 2 по 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом. ВАРГАТЕФ не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг. После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития непереносимой токсичности. **ИЛФ:** рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов. **Побочное действие:** наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с приемом нинтеданиба, являются диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ), рвота; тошнота, боль в области живота, снижение аппетита, снижение массы тела – для ИЛФ. **Форма выпуска:** капсулы 100 мг, 150 мг. По 10 капсул в А/А блистер. 6 блистеров в пачке картонной с инструкцией по медицинскому применению. **Условия хранения:** хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C и в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту.

* Идиопатический легочный фиброз. ** Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатического легочного фиброза. Москва.

2016. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ®, мягкие капсулы (ЛП-002830). 2. OFEV® summary of product characteristics. Boehringer Ingelheim International GmbH. January 2015. 3. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. N Engl J Med. 2014;380(22):2071-2082. 4. Richeldi L., Cottin V. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. Res Med. 2016;113:74-79. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.001. 5. Cottin V. Clin Invest (Lond). 2015;5(7):621-632. 6. Raghu G. et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(2):e3-19.

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 3.

Тел.: +7 (495) 544 50 44

www.boehringer-ingelheim.com



Информация предназначена для специалистов здравоохранения.



ВРЕМЯ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



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

Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

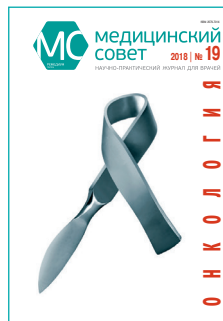
105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

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

www.remedium.ru

remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro



№19 2018

НОВОСТИ, ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ**ИММУНОТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ**

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.И. ЦЕЛУЙКО, Р.В. ДОНСКИХ, П.В. КРИВОРОТКО, Г.А. ДАШЯН, В.В. СЕМИГЛАЗОВ, А.В. КОМЯХОВ
Перспективы иммунотерапии рака молочной железы

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

А.А. РУМЯНЦЕВ, И.А. ПОКАТАЕВ, С.А. ТЮЛЯНДИН
Современные аспекты антиангиогенной терапии при раке яичников

Л.В. БОЛОТИНА, А.Д. КАПРИН
Вторая линия таргетной терапии метастатического колоректального рака. Возможности выбора

С.Ф. МЕНЬШИКОВА, М.А. ФРОЛОВА, Е.В. ГЛАЗКОВА, М.Б. СТЕНИНА
Рибосиклиб в первой линии лечения метастатического гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы у больных с сохранной функцией яичников

А.Д. ДАРЕНСКАЯ, Н.В. ДОБРОВА, Б.М. МЕДВЕДЕВА
Цетуксимаб в терапии метастатического колоректального рака: история вопроса и клиническое наблюдение

ХИМИОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Н.В. ДОБРОВА, Е.И. БОРИСОВА, А.Д. ДАРЕНСКАЯ
Результаты использования тегафура в комбинации с иринотеканом и оксалиплатином у пациентов с распространенным колоректальным раком

А.А. ТРЯКИН, П.А. БАЛУНОВ
Фармакоэкономическая оценка применения таргетной терапии и химиотерапии в первой и второй линиях лечения метастатического колоректального рака

Е.И. БОРИСОВА, С.Л. ГУТОРОВ, Г.В. ВЫШИНСКАЯ, Н.В. ДОБРОВА, М.Е. АБРАМОВ
Наб-паклитаксел в лечении рака молочной железы: данные клинических исследований и собственный опыт

А.А. МЕЩЕРЯКОВ, Е.В. ЛУБЕННИКОВА, М.Е. АБРАМОВ
Иксабепилон: новые перспективы использования при раке молочной железы

А.М. ЛОЖКИНА, М.А. СВИРИДЕНКО, А.О. ЧЕРЕМНЫХ, Е.А. ФИЛИПОВА, М.А. УРТЕНОВА, С.В. ОДИНЦОВА, С.В. ОРЛОВ
Клинический случай длительного лечения аденокарциномы легкого (АЛК+) химиотерапией на основе пеметрекседа

6

NEWS, DISCOVERIES AND EVENTS**IMMUNOTHERAPY IN ONCOLOGY**

12

V.F. SEMIGLAZOV, A.I. TSELUIKO, R.V. DONSIKH, P.V. KRIVOROTKO, G.A. DASHYAN, V.V. SEMIGLAZOV, A.V. KOMYAKHOV
Future prospects for breast cancer immunotherapy

TARGET THERAPY OF TUMORS

17

A.A. RUMYANTSEV, I.A. POKATAEV, S.A. TYULYANDIN
Modern aspects of antiangiogenic therapy in ovarian cancer

22

28

S.F. MENSHIKOVA, M.A. FROLOVA, E.V. GLAZKOVA, M.B. STENINA
Ribociclib in the first-line therapy for metastatic hormone-dependent HER2-negative breast cancer in patients with intact ovarian function

32

A.D. DARENSKAYA, N.V. DOBROVA, B.M. MEDVEDEVA
Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: background and clinical observation

CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT TUMORS

42

N.V. DOBROVA, E.I. BORISOVA, A.D. DARENSKAYA
Results of using tegafur in combination with irinotecan and oxaliplatin in patients with advanced colorectal cancer

50

A.A. TRYAKIN, P.A. BALUNOV
Pharmacoeconomic evaluation of the use of targeted therapy and chemotherapy in the first- and second-line therapies for metastatic colorectal cancer

56

E.I. BORISOVA, S.P. GUTOROV, G.V. VYSHINSKAYA, N.V. DOBROVA, M.E. ABRAMOV
Nab-paclitaxel in the treatment of breast cancer: clinical trial data and first-hand experience

62

A.A. MESCHERYAKOV, E.V. LUBENNIKOVA, M.E. ABRAMOV
Ixabepilone: new perspectives for its use in breast cancer

68

A.M. LOZHKINA, M.A. SVIRIDENKO, A.O. CHEREMNYKH, E.A. FILIPPOVA, M.A. URTENOVA, S.V. ODINTSOVA, S.V. ORLOV
Clinical case of long-term pemetrexed-based chemotherapy treatment for pulmonary adenocarcinoma (ALA +)

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, В.Ю. ЛИФАНОВА, В.С. АПОЛЛОНОВА
Адьювантная терапия пременопаузальных женщин с гормонозависимым раком молочной железы

И.Б. КОНОНЕНКО, А.В. СНЕГОВОЙ, Л.В. МАНЗЮК, Е.И. КОВАЛЕНКО, В.Ю. СЕЛЬЧУК

Минимизация риска повышения эстрадиола на фоне ингибиторов ароматазы в адьювантной терапии рака молочной железы у пациенток в пременопаузе. Результаты пилотного исследования

ОНКОУРОЛОГИЯ

И.Г. РУСАКОВ, С.В. МИШУГИН

Цитотоксическая терапия рака предстательной железы

М.И. ВОЛКОВА, А.С. ОЛЬШАНСКАЯ

Пазопаниб в терапии распространенного почечно-клеточного рака

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, К.М. НЮШКО, А.Д. КАПРИН

Аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в терапии больных раком предстательной железы

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

Г.С. ТУМЯН

Брентуксимаб ведотин – первый таргетный препарат в лечении лимфомы Ходжкина

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

Н.В. ВОРОБЬЕВ, С.В. ПОПОВ

Современные низкомолекулярные гепарины в профилактике и лечении венозных тромбозомболических осложнений у онкоурологических больных

Р.Р. САРМАНАЕВА, Г.Р. АБУЗАРОВА

Клинический случай лечения тяжелого болевого синдрома комбинацией сильных опиоидов и НПВП у онкологического пациента

И.А. КОРОЛЕВА, М.В. КОПП, А.М. КОРОЛЕВА

Оценка эффективности апрепитанта для профилактики тошноты и рвоты у больных раком молочной железы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.И. ЮДИН, К.К. ЛАКТИОНОВ, Д.Т. МАРИНОВ, В.В. БРЕДЕР, А.К. АЛЛАХВЕРДИЕВ, Т.Н. БОРИСОВА, А.Х. БЕКЯШЕВ, К.П. ЛАКТИОНОВ, В.А. АЛЕШИН, М.С. АРДЗИНБА

Общая выживаемость при олигометастатическом поражении у пациентов с немелкоклеточным раком легкого в группе комбинированного лечения

И.Ю. ВИЗЕЛЬ, А.А. ВИЗЕЛЬ, Г.Р. ШАКИРОВА, Г.С. ГАНИБАЕВА

Характеристика популяции больных саркоидозом в Республике Татарстан: результаты многолетнего мониторинга

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Л.А. НЕЛЮБИНА, Е.В. РЕУТОВА, К.К. ЛАКТИОНОВ, Д.И. ЮДИН, Д.Т. МАРИНОВ, Е.Н. КОЗАК, В.В. МОЧАЛЬНИКОВА

Фенотипическая трансформация как причина вторичной лекарственной резистентности к осиметинибу. Клиническое наблюдение

HORMONOTHERAPY

V.F. SEMIGLAZOV, V.YU. LIFANOVA, V.S. APPOLONOVA
Adjuvant therapy in premenopausal women with hormone-dependent breast cancer

I.B. KONONENKO, A.V. SNEGOVOI, L.V. MANZYUK, E.I. KOVALENKO, V.Yu. SELCHUK

Tactics for minimizing risk of increasing estradiol against the background of aromatase inhibitors in combination with gonadotropin releasing hormone agonists in adjuvant therapy for breast cancer in premenopausal patients. Pilot study results

ONCOUROLOGY

I.G. RUSAKOV, S.V. MISHUGIN

Cytotoxic therapy for prostate cancer

M.I. VOLKOVA, A.S. OLSHANSKAYA

Pazopanib in the treatment of advanced renal cell carcinoma

B.YA. ALEXEEV, K.M. NYUSHKO, A.D. KAPRIN

Luteinizing hormone releasing hormone analogues in the treatment of patients with prostate cancer

ONCOHEMATOLOGY

G.S. TUMYAN

Brentuximab vedotin is the first target drug in the treatment of hodgkin lymphoma

SUPPORTIVE THERAPY IN ONCOLOGY

N.V. VOROBYEV, S.V. POPOV

Modern low-molecular-weight heparins in the prevention and treatment of venous thromboembolic complications in oncurologic patients

R.R. SARMANAEVA, G.R. ABUZAROVA

Clinical case discussion: treating severe pain syndrome with strong opioids in combination with nsaid in a cancer patient

I.A. KOROLEVA, M.V. KOPP, A.M. KOROLEVA

Evaluation of the effectiveness of aprepitant for prevention of nausea and vomiting in patients with breast cancer

ORIGINAL RESEARCH

D.I. YUDIN, K.K. LAKTIONOV, D.T. MARINOV, V.V. BREDER, A.K. ALLAKHVERDIEV, T.N. BORISOVA, A.H. BEKYASHEV, K.P. LAKTIONOV, V.A. ALESHIN, M.S. ARDZINBA

Intermediate results of combination therapy in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer

I.YU. VIZEL, A.A. VIZEL, G.R. SHAKIROVA, G.S. GANIBAEVA

Characteristics of population of patients with sarcoidosis in the republic of Tatarstan: the results of multi-year monitoring

CLINICAL OBSERVATION

L.A. NELYUBINA, E.V. REUTOVA, K.K. LAKTIONOV, D.I. YUDIN, D.T. MARINOV, E.N. KOZAK, V.V. MOCHALNIKOVA
Phenotypic transformation as a cause of secondary drug resistance to osimetinib clinical observation

73

76

85

90

96

101

106

113

116

122

126

130



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главный внештатный специалист-пульмонолог МЗ РФ

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. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ

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 неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Буралкина Н.А., д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Вавина О.В., врач отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Гаращенко 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

Дурина Э.Р., к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

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 «НЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

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

Козаченко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

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

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

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО 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

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

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

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

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

Приходько А.М., врач родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

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

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

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

Сметник А.А., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сыркашева А.Г., к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика 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

Хашукова А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии

Хилькевич Е.Г., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГПОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Юренева С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Явेलов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ НМИЦ ПМ 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 №ФС 77-30814 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 2 ноября 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС 

FOUNDER AND PUBLISHER: REMEDIUM GROUP LLC

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Avdeev S.N., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia, Chief External Expert Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alekseeva L.I., 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 M.B., Acad. of RAS, MD, Prof., GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Diabetology

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

Ashrafyan L.A., MD, Prof., Honoured Doctor of RF, Head of the Laboratory of Combined Methods for the Treatment of Gynaecological Diseases, the Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology FGBU MH RF

Bogachev V.Yu., 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

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

Buralikina N.A., MD, obstetrician-gynaecologist of the highest category, senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Vavina O.V., physician of the Pathologic Pregnancy Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Garashchenko T.I., 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 E.S., MD, Head of Paediatric Infection Department, Samara State Medical University of MH of RF

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

Durinyan E.R., PhD in medicine, associate professor, obstetrician-gynaecologist of the highest category, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Zakharova I.N., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

Ilyina N.I., MD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Center, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov A.A., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Director of Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations FGUP of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Ministry of Education and Science of Russia

Kozachenko A.V., MD, lead researcher of Gynaecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Kryukov A.I., MD, Prof., Federal Agency for Scientific Organizations Prof., Director of Sverzhvskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute GBUZ of Moscow Department of Health

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

Melnikova I.Yu., 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.

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

Minushkin O.N., MD, Prof., Head of the Department of Gastroenterology of the Educational Scientific Medical Centre (ESMC) of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (UDP RF)

Mkrtyumyan A.M., MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

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

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

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

Nosulya E.V., MD, Prof., the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO, Department of Otorhinolaryngology

Nedogoda S.V., MD, Prof., Head of the Department of Therapy and Endocrinology, the Volgograd State Medical University FUV

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

Prilepskaya V.N., MD, Prof., Honoured Worker of Science of RF, Deputy Director for Research, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Prikhodko A.M., physician of Maternity Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Rachin A.P., MD, Prof., Head of the Evolution Neurology Department and Neurophysiology, the Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology FGBU of the Ministry of Health of RF

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

Ryazantsev S.V., 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 V.M., 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 V.F., 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 V.N., Acad. of RAS, MD, Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Smetnik A.A., PhD in medicine, researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Sukhikh G.T., Acad. of RAS, MD, Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Syrkasheva A.G., PhD in medicine, researcher of the Department of Scientific Planning and Audit, physician of the Department of Assisted Reproductive Technologies, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Taranushenko T.E., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Khashukoeva A.Z., MD, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

Khilkevich E.G., MD, Lead Researcher, Department of General Surgery, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

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

Yureneva S.V., PhD in medicine, Lead Researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Yavelov I.S., MD, Prof., Lead Researcher of the Laboratory of Clinical Cardiology, Research Institute of Physical and Chemical Medicine

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. ФЦ77-30814 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

ОБРАБОТАННЫЕ МЯСНЫЕ ПРОДУКТЫ ПОВЫШАЮТ РИСК РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Метаанализ данных 15 исследований показал, что потребление обработанных мясных продуктов связано с повышением риска развития злокачественных новообразований молочной железы на 9%. При этом ученые не выявили значительной взаимосвязи между потреблением необработанного красного мяса и риском развития злокачественных новообразований молочной железы. В двух исследованиях оценили взаимосвязь между потреблением красного мяса и злокачественными опухолями молочной железы, стратифицированную по генотипам пациентов относительно ацетилятора N-ацетилтрансферазы 2-го типа. Считается, что активность данного фермента способна модифицировать канцерогенное действие мяса. Исследователи не выявили этой взаимосвязи в группах пациентов как с быстрыми, так и с медленными ацетиляторами N-ацетилтрансферазы 2-го типа. Проведенный метаанализ демонстрирует, что потребление обработанных мясных продуктов может повысить риск развития злокачественных новообразований молочной железы.



ИНГИБИТОРЫ EGFR МОГУТ БЫТЬ ЭФФЕКТИВНЫМИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Результаты нового исследования ученых из Великобритании показывают, что ингибиторы EGFR, блокирующие сигнальный путь, который является ключевым для роста солидных опухолей, могут использоваться для лечения онкогематологических заболеваний. Исследователи полагают, что эффективность этих препаратов в лечении злокачественных заболеваний крови связана не с механизмом EGFR, а с воздействием на псевдокиназу TRIB2 (часть семейства белков Tribbles, которые способствуют развитию резистентности к препаратам у пациентов с солидными опухолями и злокачественными новообразованиями крови). Используя линию клеток острой миелоидной лейкемии, исследователи показали, что ингибиторы EGFR могут эффективно уничтожать клетки злокачественных новообразований крови *in vitro*, дестабилизируя TRIB2. В то же время воздействие некоторых из этих препаратов вместо разрушения псевдокиназы приводило к стабилизации TRIB2 *in vitro*. Ученые планируют продолжить исследования.



НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ HER2-ПОЗИТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Более десятилетия назад была предложена идея использования собственных иммунных клеток для лечения HER2-позитивного рака молочной железы. Технология заключалась в сборе дендритных клеток в крови пациенток и их генетической модификации для того, чтобы они могли вырабатывать фрагменты белка HER2. Ученые надеялись, что модифицированные клетки после введения пациентке будут генерировать иммунный ответ на злокачественные новообразования. Ученые из США провели небольшое исследование с участием 17 пациенток, чьи опухоли отличались гиперэкспрессией HER2. Участникам исследования произвели 5 инъекций с различными дозировками вакцины. Среди 11 больных, получивших наиболее высокие дозы (10 или 20 млн дендритных клеток), у 6 наблюдался положительный эффект. Побочных действий, помимо незначительных реакций в месте инъекции, не наблюдалось. Разработчики вакцины на основе дендритных клеток планируют оценить эффективность и безопасность использования данного метода в сочетании с ингибиторами иммунных контрольных точек.



ПРЕДЛОЖЕНЫ НОВЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РМЖ

Эволюцию тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) определяет функциональная активность шести протеинкиназ, говорится в исследовании ученых из Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), опубликованном в Nature Communications.

Ученые изучили опухоли 34 больных ТНРМЖ с целью определения биохимических маркеров активации белков в опухоли. Были отобраны биопсии пациенток, у которых рецидив возник в течение первых 3 лет после лечения, и тех, кто 12 и более лет жили без признаков болезни. В результате у пациенток с рецидивами были выявлены специфические комбинации белков, которые активируются посредством протеинкиназ. Исследователи выделили шесть основных.

Эти данные были подтверждены на клиническом примере 113 пациенток с ТНРМЖ, которых разделили на две группы. Для первой группы (81 человек, 71%) была характерна высокая активность любой из выделенных киназ, для второй (32 случая, 29%) – низкая. Относительная частота развития рецидива составила 47 и 6,5% при медиане наблюдения более 12 лет. Медиана времени до развития рецидива составила 9 лет в первой группе и не была достигнута во второй. Количество активированных киназ различалось. Ученые выявили 38 возможных вариантов активности этих белков. При отсутствии активации любой из киназ 12-летняя безрецидивная выживаемость составляла более 93%. В остальных 37 случаях, когда была активна хотя бы одна из шести, риск развития рецидива возрастал в 9 раз.

Следует сказать, что препараты, активные в отношении этих киназ, уже существуют. Исследователи изучили активность 15 различных комбинаций препаратов на ксенографтах и в 99,3% случаев добились терапевтического эффекта.

Для ТНРМЖ характерно большое количество мутаций, профиль которых индивидуален для каждой из пациенток. В связи с этим авторы исследования изучали не нарушения в работе генов, а протеом – совокупность белков, синтез которых они регулируют. По словам ведущего автора исследования, директора Breast Cancer Clinical Research Unit в CNIO Miguel Ángel Quintela, было впервые показано, что протеомика может предсказывать эволюцию ТНРМЖ и предлагать специфическое лечение. Теперь стало возможным установить связь между определенными мутациями у пациенток с ТНРМЖ и прогнозом или вероятностью ответа на лечение. Авторы исследования предлагают также инструменты для выявления активированных протеинкиназ в рутинной клинической практике.



ПЕРВЫЙ В КЛАССЕ¹

ПЕРВАЯ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ЛИНИИ^{2,3}

ОДНА КАПСУЛА В ДЕНЬ⁴

ЕДИНСТВЕННОЕ ТРЕБОВАНИЕ
К МОНИТОРИНГУ⁴

PALOMA-2²

Рандомизированное двойное
слепое исследование III фазы
(N=666)

ИБРАНСА®
+ ингибитор ароматазы
у больных в постменопаузе
в 1-й линии терапии^{2,4}

**27,6 месяца
мВБП⁵**

	Пре-/перименопауза [†]	✓
✓	Постменопауза	✓
✓	1-я линия	✓
	Последующие линии	✓
✓	Химиотерапия в анамнезе	✓
✓	Метастазы в кости	✓
✓	Висцеральные метастазы	✓

PALOMA-3³

Рандомизированное двойное
слепое исследование III фазы
(N=521)

ИБРАНСА®
+ фулвестрант
после прогрессии
на предшествующей
терапии⁴
**В 2 раза снижает риск
прогрессирования, улучшая
качество жизни³**

[†]Женщинам в пре- или перименопаузе должны назначаться агонисты ЛГРГ-Р4

Список литературы: 1. Kim ES, et al. Target Oncol. 2017;12(3):373-383. 2. Finn et al. N Engl J Med 2016;375:1925-36. 3. Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ИБРАНСА® (ЛП-003878 от 31.05.2018). 5. Finn et al. SABCS 2017, abstr P5-21-03.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИБРАНСА®

Регистрационный номер: ЛП-003878. **Международное непатентованное название:** палбоциклиб. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав 1 капсула содержит:** Активное вещество: палбоциклиб 75 мг, 100 мг, 125 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор протеинкиназы. **Код АТХ:** L01XE33. **Показания к применению:** Препарат Ибранса в сочетании с гормонотерапией показан для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-); - в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии - в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию. У женщин в пре- или перименопаузе терапию необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона - релизинг гормона (ЛГРГ). **Противопоказания:** - повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата; - умеренное или тяжелое нарушение функции печени (общий билирубин > 1,5 × ВГН при любом уровне активности АСТ) (применение при данных состояниях не изучалось); - тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин) (применение при данном состоянии не изучалось); - необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось); - беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось); - детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **С осторожностью:** Препарат Ибранса следует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). **Способ применения и дозы:** препарат Ибранса следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя проглатывать капсулы, если они разломаны,

имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней). В сочетании с летрозолом 2,5 мг, один раз в сутки ежедневно на протяжении 28-дневного цикла или с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. **Модификация дозы:** Модификация дозы препарата Ибранса рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в полной инструкции по медицинскому применению (также см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). Перед применением необходимо внимательно изучить инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения. **Побочное действие:** Следующие побочные явления отмечались очень часто (≥ 1/10) и часто (≥ 1/100 и < 1/10): очень часто - инфекции, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; пониженный аппетит; головная боль; стоматит; тошнота, диарея, рвота, запор; сыпь; алопеция; утомляемость, общая слабость, гипертермия; часто - нечеткость зрения, увеличение слезотечения, сухость глаз; дисгевзия; носовое кровотечение, сухость кожных покровов, увеличение АЛТ, увеличение АСТ. **Передозировка:** Антидот палбоциклиба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом Ибранса должна включать общую поддерживающую терапию. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Полная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003878 от 31.05.2018).

СКРИНИНГ СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ ОТ РАКА ЛЕГКОГО

Результаты голландского популяционного исследования NELSON показали, что компьютерная томография (КТ) снижает риск смерти от рака легкого у мужчин на 26% и у женщин на 39% в популяции с высоким риском. Это исследование стало вторым по масштабу после National Lung Screening Trial (NLST), проведенного в США. Результаты были представлены на 19-й Всемирной конференции по раку легких (World Conference on Lung Cancer, WCLC).

В популяционном контролируемом исследовании NELSON приняли участие 15 792 мужчины и женщины в возрасте от 50 до 74 лет, которые курили более 10 сигарет в день в течение более 30 лет или 15 сигарет в день в течение более 25 лет. Около половины участников продолжали курить на момент рандомизации, почти 45% бросили курить в последние 10 лет. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы скрининга и контроля. Экспериментальной группе предлагали сделать КТ, а после повторить исследование через 1, 2 и 2,5 лет после рандомизации (всего 4 этапа). Период наблюдения составил около 10 лет для 93,7% участников.

В течение первых трех этапов охват скрининга был чрезвычайно высоким, но к четвертому этапу спал почти на две трети. Уровень комплаентности в среднем был около 86%. До 4 этапа скрининга был выявлен 261 случай рака легкого. Всего было сделано 27 053 снимка. При финальном анализе 2,2% сканов были положительными, уровень обнаружения рака легкого составил 0,9%. Авторы исследования поясняют, в чем заключается предиктивная ценность скрининга: при положительном результате КТ и направлении на другое КТ вероятность обнаружения рака составляла 41%.

Важно, что в половине случаев обнаруженные опухоли были ранними, из них 69% – IA и IB стадий. Метастатический рак был обнаружен только у 10–12% участников. Хирургическое лечение рака в группе скрининга встречалось в 3 раза чаще, чем в группе контроля (67,7% против 24,5%, $p < 0,001$), что нетипично. Так, в Голландии 50% мужчин на момент диагностики имеют рак легкого IV стадии.

За 10 лет наблюдения отношение рисков смерти между группами скрининга и контроля составило 0,74 ($p = 0,003$) у мужчин, у женщин – 0,61 ($p = 0,0543$). Таким образом, по мнению авторов исследования, КТ-скрининг является эффективным средством для оценки образований в легких у людей с высоким риском развития рака. «КТ повышает вероятность выявления подозрительных образований. Учитывая последующее хирургическое лечение и низкий уровень ложноположительных результатов, скрининг может значительно увеличить шансы на излечение от этой трудной болезни», – заявляют авторы. Первое большое популяционное исследование NLST по изучению скрининга рака легкого было опубликовано в 2013 г. На основании результатов NLST US Preventive Services Task Force рекомендовало ежегодно проходить КТ всем взрослым в возрасте 55–80 лет с анамнезом курения не менее 30 пачек-лет, которые продолжают курить сейчас или бросили менее 15 лет назад. При этом уровень скрининга в США пока еще остается невысоким. В 2017 г. в JAMA Oncology были опубликованы данные, согласно которым из 6,8 млн подходящих курильщиков в 2015 г. скрининг был доступен только 3,9%.



ЕЩЕ ОДИН СПОСОБ ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Исследователи из Финляндии разработали платформу для создания антиканцероматозной вакцины, которую можно использовать для улучшения терапевтической эффективности онколитических оболочечных вирусов.

С помощью новой платформы активация иммунного ответа против клеток злокачественных новообразований станет значительно более эффективной.

Созданная платформа позволяет покрывать онколитические вирусы пептидами опухолевых антигенов, что дает возможность использовать персонализированную терапию. Вирус, покрытый пептидами, может эффективно «обучать» Т-лимфоциты определять опухолевые клетки. Количество таких Т-клеток в тканях злокачественных новообразований увеличивается, что повышает эффективность лечения.

Ученые также отмечают, что число Т-клеток в тканях злокачественных новообразований, способных определить опухолевые клетки, в значительной степени связано с терапевтическим эффектом новых ингибиторов иммунных контрольных точек.



В РОССИИ БУДЕТ СОЗДАН ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ

Главный федеральный центр по паллиативной помощи будет открыт в России в 2019 г., также планируется создание новых паллиативных коек для пациентов и расширение сети выездных патронажных служб.

Об этом во время Глобальной конференции по первичной медико-санитарной помощи рассказала министр здравоохранения РФ Вероника Скворцова.

«С 2019 года будет функционировать Федеральный научно-практический центр паллиативной помощи, который станет головным методологом развития всей системы. Будут дополнительно созданы 2 тыс. паллиативных коек, 50 выездных патронажных служб паллиативной помощи. Тем самым будет полностью доформирована инфраструктура паллиативной медицинской помощи в соответствии с международными стандартами и утвержденными в России порядками оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению и детям», – приводит ТАСС ее слова.

По словам министра, на текущий момент в стране функционируют 12,5 тыс. стационарных коек для взрослого населения и детей, более 700 кабинетов паллиативной медицинской помощи и более 200 выездных патронажных бригад.

«Паллиативная помощь стала одним из стратегических направлений развития здравоохранения на ближайшие шесть лет – до 2024 года», – сказала министр здравоохранения. Скворцова также отметила высокую активность некоммерческих организаций, благотворительных и волонтерских сообществ в РФ в этой сфере.



ГК «Ремедиум» уже 20 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

КЛИФАР-ГОСЗАКУПКИ



Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- ▶ Поиск более чем по 80 информационным показателям
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- ▶ Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- ▶ Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- ▶ Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- ▶ Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- ▶ Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



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

РОЛЬ БЕЛКА TIP60 В КОНТРОЛЕ ФОРМИРОВАНИЯ ОПУХОЛИ

Ученые из Сингапура обнаружили новый молекулярный путь, который контролирует развитие злокачественных новообразований кишечника. Исследователи установили, что белок TIP60, подавляющий развитие опухолей кишечника и молочной железы, действует синергично с белком BRD4 для подавления экспрессии группы генов – эндогенных ретровирусных элементов (ERV), известных как транспозоны, или «прыгающие гены». Они способны перемещаться с места на место в пределах генома клетки и менять последовательности генов, что приводит к мутациям. Кроме того, ERVs могут активировать воспаление в тканях, что способствует росту опухоли. В ходе исследования ученые выявили, что в тканях с низким уровнем белка TIP60 экспрессия транспозонов не контролируется, что может привести к развитию воспалительной реакции в данных тканях и формированию опухоли. Ученые полагают, что белок TIP60 может использоваться для того, чтобы уменьшить экспрессию ERV и остановить формирование опухоли. Кроме того, было установлено, что опухоли, где искусственно был удален белок TIP60, были более чувствительны к специфическим препаратам, которые используются для лечения ВИЧ. В настоящее время ученые проводят исследования с целью выявить, является ли сайленсинг «прыгающих» генов эффективным методом для лечения злокачественных новообразований печени и молочной железы.



В МОСКВЕ ОТКРЫЛСЯ ЦЕНТР КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛАБОРАТОРИЙ, ВЫЯВЛЯЮЩИХ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЯ

12 октября 2018 г. в Москве официально открылся Центр контроля качества лабораторных исследований клеток и тканей с целью выявления онкологии. Это самостоятельное структурное подразделение Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России. Основной задачей центра является контроль качества иммуногистохимических исследований, которые проводятся другими лечебно-профилактическими и научными медицинскими организациями. Как сообщил руководитель центра Георгий Франк, контроль лабораторий достаточно проводить раз в два-три года. По его результатам специалисты центра дают рекомендации, лаборатория может их учесть и в следующий раз пройти процедуру повторно. В ходе первого этапа центр уже провел проверку 29 региональных лабораторий, которые диагностируют агрессивные формы рака молочной железы, в частности проводят исследования рецепторов ER и HER2. Общее количество участников программы центра – 40 учреждений, оказывающих услуги по проведению иммуногистохимических исследований. Удовлетворительный результат по исследованиям рецептора рака молочной железы ER получили 74,04%, по рецептору HER2 – 81,48% лабораторий.



ПОЛУЧЕНЫ ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ ДНК- ВАКЦИНЫ ОТ МЕЛАНОМЫ

Ученые Национального медицинского исследовательского центра им. академика Е.Н. Мешалкина вместе с исследовательской группой государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора разработали ДНК-вакцину от меланомы. Первые результаты испытаний на клетках меланомы показали: вакцина стимулирует работу иммунной системы, которая направлена на уничтожение опухоли. Подготовка к клиническим испытаниям вакцины начнется в 2019 г. По словам руководителя Центра онкологии и радиотерапии НМИЦ им. Мешалкина Александра Жеравина, исследовательская группа провела тщательную работу по подготовке векторных систем, которые способны доставлять генетический материал в иммунокомпетентные клетки и стимулировать их работу. Эксперименты и лабораторные тесты показали, что данная схема является работоспособной. Новая вакцина рассчитана на пациентов с диагностированной меланомой. По словам ученого, суть иммунотерапии рака заключается в том, чтобы элиминировать защиту опухолевой клетки. Основной проблемой в лечении онкологических заболеваний является способность опухолевых клеток избегать воздействия иммунной системы. Действие ДНК-вакцины заключается в том, что они активируют иммунокомпетентные клетки в организме пациента.



80% ЛЮДЕЙ НЕ ЗНАЮТ О ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАКУ

Медицинские учреждения в настоящее время располагают диагностическими возможностями для выявления риска рака молочной железы и яичников, однако эта опция недостаточно востребована среди пациенток. Исследование, проведенное в Йельском университете (США) с участием более 50 тыс. человек, показало, что 8 из 10 пациентов не знают о повышенном онкологическом риске, даже если в семейном анамнезе уже были случаи злокачественных заболеваний. Главными показателями предрасположенности к раку яич-

ников и груди являются мутации в генах BRCA1 или BRCA2. Однако эти мутации выявляются зачастую только лишь на стадии постановки диагноза «рак». Родственники пациента до этого момента не знают о повышенной предрасположенности к раку и не проводят необходимых мер профилактики. Исследование показало, что 17% людей с положительным BRCA в семейном анамнезе имеют случаи онкологии. Среди пациентов, у которых был выявлен повышенный риск рака, связанный с мутацией BRCA, почти 48% не дожили до

завершения исследования. Исследователь Майкл Мюррей утверждает, что справиться с проблемой можно с помощью введения глобальных программ генетического обследования. Как только выявлена генетическая предрасположенность к раку, врач может направить пациента на диагностику и назначить необходимые меры профилактики, для того чтобы предотвратить развитие онкозаболевания. Ученые уверены, что геномный скрининг является реальной возможностью снизить онкологическую смертность.



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 кровоизлияние), антикоагулянтная терапия; желудочно-кишечные заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); тяжелые нарушения функции почек; 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 внутримышечного введения. С осторожностью: аллергические состояния в анамнезе; нарушение системы кроветворения; 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**

ПЕРСПЕКТИВЫ

ИММУНОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Иммуноterapia уже стала важным компонентом стандартного лечения больных распространенным раком. Большинство методов лечения включают в себя моноклональные антитела (mAbs), блокирующие иммунные контрольные точки (checkpoint), в частности рецептор запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) и его лиганд 1 (PD-L1), или направленные на Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA-4). Будущее иммуноонкологии будет состоять в том, чтобы определить, могут ли данные агенты быть более эффективными при назначении их в послеоперационном адъювантном или в неоадъювантном режиме до хирургического лечения. Вакциноterapia показала многообещающие результаты, и особенно данная терапия привлекательна ввиду отсутствия выраженной токсичности.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуноонкология, иммуноterapia.

V.F. SEMIGLAZOV, A.I. TSELUIKO, R.V. DONSKIKH, P.V. KRIVOROTKO, G.A. DASHYAN, V.V. SEMIGLAZOV, A.V. KOMYAKHOV

Petrov National Medical Cancer Research Centre, the Ministry of Russia, St.Petersburg, Russia

FUTURE PROSPECTS FOR BREAST CANCER IMMUNOTHERAPY

Immunotherapy has already become an important component of the standard treatment of patients with advanced cancer. Most treatment methods include monoclonal antibodies (mAbs) that block immune checkpoints, in particular, the programmed cell death 1 (PD-1) receptor and its ligand 1 (PD-L1) or are directed against T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4). The future prospects for immuno-oncology will be to determine whether these agents can be more effective if administered in a postoperative adjuvant or in a neoadjuvant regimen prior to surgical treatment. Vaccine therapy has shown promising results, and this therapy is especially attractive due to absence of pronounced toxicity.

Keywords: breast cancer, immuno-oncology, immunotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

В отличие от других солидных опухолей (включая рак толстой и прямой кишки, рак яичников, меланому) рак молочной железы (РМЖ) долгое время не относили в группу опухолей с высокой иммуногенностью. Только после открытия патогенетического многообразия РМЖ стало ясно, что по крайней мере два биологических подтипа с высокой пролиферативной активностью – трижды негативный и HER2-позитивный обладают определенными чертами иммуногенности.

Контроль работы иммунной системы осуществляется за счет баланса клеточных сигналов, которые инициируют иммунный ответ и подавляют воспаление, индуцированное иммунной реакцией. Способность подавлять иммунную реакцию является жизненно важной для защиты здоровых тканей от нежелательного повреждающего воздействия в ходе реализации иммунного ответа, направленного на уничтожение патогена [10]. Элементы системы врожденного иммунитета: нейтрофилы, моноциты, макрофаги и антиген-презентирующие клетки (АПК) и элементы системы приобретенного иммунитета (Т- и В-лимфоциты) – привлекаются для ответа при появлении патогена или другой угрозы. Сочетанная работа элементов врожденного иммунитета необходима для идентификации иммуногенных протеинов (т. е. антигенов) Т- и В-клетками [12, 13]. Далее клетки системы врожденного иммунитета вырабатывают цитокины, оптимизирующие функции лимфоцитов. Благодаря этому лимфоциты обретают способность

идентифицировать чужеродные клетки с целью их дальнейшего уничтожения. Формирование приобретенного иммунитета в условиях определенного цитокинового профиля позволяет сформировать клетки памяти: долгоживущие лимфоциты, остающиеся в лимфатических узлах, готовы ответить на специфическую угрозу в случае ее повторного появления.

Возможность уничтожения опухоли связывается с активацией 1-го типа иммунного ответа. При 1-м типе иммунного ответа CD 4 Т-хелперы, Th-1 лимфоциты секретируют цитокины, такие как интерферон-гамма (IFN-gamma) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО; TNF-alpha), которые активируют и усиливают литическую функцию CD8 Т-лимфоцитов. Цитокины, вырабатываемые Т-клетками 1-го типа, приводят к улучшению экспрессии молекул на антигенпредставляющих клетках (АПК), что позволяет им более эффективно поставлять иммуногенные протеины. CD8 Т-клетки являются цитотоксическими и после присоединения к клетке-мишени и взаимодействия с антигенными пептидами, содержащими главный комплекс гистосовместимости (МНС – ГКГС), запускают процессы старения клетки-мишени (вплоть до апоптоза) или напрямую осуществляют лизис клетки при помощи последовательных ферментных реакций [14].

Рак молочной железы в принципе обладает способностью стимулировать иммунный ответ. Было однозначно установлено, что некоторые опухоли подвергаются существенной лимфоцитарной инфильтрации, и чем больше Т-клеток при этом обнаруживается, тем лучше прогноз [2].

Так как иммунный ответ может оказывать парадоксальное воздействие при раке, Ali и соавт. (2016) оценили две функционально различные подгруппы Т-клеток: цитотоксические и регуляторные Т-клетки. Цитотоксические Т-клетки, распознаваемые с помощью экспрессии CD8, формируют основной компонент адаптивной иммунной системы. Клетки, которые представляют чужеродные антигены в сочетании с главным комплексом гистосовместимости I класса, распознаются цитотоксическими Т-лимфоцитами с помощью специфического взаимодействия между представленным антигеном и Т-клеточным рецептором. Это взаимодействие заставляет активированную Т-клетку высвобождать такие белки, как перфорины и гранзимы, способные убить клетку с помощью мембранолиза Berke (1994).

Такие же механизмы могут воздействовать на опухолевые клетки, которые в отличие от обычных клеток могут представлять атипичные антигены [6, 7]. Регуляторные Т-клетки, экспрессирующие FOXP3, действуют таким образом, чтобы уменьшить иммунный ответ на аутоантигены [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Некоторые аспекты иммунобиологии рака молочной железы (РМЖ), в частности роль лимфоплазмочитарной инфильтрации опухоли, начали изучаться в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова еще в 70-е годы. Результаты этого исследования опубликованы в 1970 и в 1974 гг. [8].

Выраженность лимфоплазмочитарной инфильтрации опухоли была изучена с помощью патоморфологического исследования у 372 пациентов с первичным РМЖ.

Один плюс (+) – наличие немногочисленных скоплений лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических или тучных клеток в опухолевом очаге или вокруг него или полное отсутствие указанных клеточных элементов.

Два плюса (++) – умеренно выраженная реакция, когда в поле зрения определяется заметное количество лимфоцитов, плазмочитов или других элементов мезенхимы, располагающихся как в опухоли, так и среди тяжелой опухолевых клеток, инвазирующих окружающие ткани.

Таблица 1. Степень лимфоцитарной инфильтрации опухолей в зависимости от размера первичной опухоли

Размер первичной опухоли	Степень лимфоплазмочитарной инфильтрации опухоли		
	Число = (%) ЛПРМЖ* +++	n = ++%	n +%
До 2 см (n = 127)	27 (21–2%)	8 (6,2%)	92 (72,4%)
От 2 до 5 см (n = 200)	44 (22%)	24 (12,0%)	132 (66%)
5 см и больше (45)	9 (20%)	3 (6,6%)	33 (73,3%)

Примечание. P > 0,5 во всех случаях. Адапт. по В.Ф. Семиглазов, 1974.
* ЛПРМЖ – лимфоцит-преобладающий РМЖ.

Три плюса (+++) – наиболее выраженная мезенхимальная реакция, когда имеет место сплошная лимфоплазмочитарная инфильтрация вокруг опухоли и в строме самой опухоли, т. е. РМЖ с лимфоцитарным преобладанием (ЛПРМЖ).

Изучение выраженности лимфоцитарной инфильтрации при различных размерах первичного опухолевого очага (табл. 1) показывает отсутствие четко выраженной корреляции.

Как видно из таблицы 1, выраженная (3+) лимфоцитарная инфильтрация опухоли наблюдается у 20–29% пациентов и не зависит от размера первичной опухоли.

Как видно из таблицы 2, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных с лимфоцитарным валом вокруг опухоли ухудшает отдаленные результаты лечения. Тем не менее выживаемость в этой группе больных была значительно выше, чем в изученной группе больных в целом. Так, десять лет после операции живы 83,3% больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах при наличии лимфоцитарного вала вокруг опухоли и лишь 50,5% при отсутствии такой мезенхимальной реакции.

Таблица 2. Пяти- и десятилетняя выживаемость при наличии лимфоцитарного вала вокруг опухоли в группах больных с регионарными и без регионарных метастазов

		Число больных	5 лет живы		10 лет живы	
			Число больных	% ± м.	Число больных	% ± м.
Без регионарных метастазов	Лимфолазмочитарный вал вокруг опухоли ЛП РМЖ	15	15	100 ± 0	15	100 ± 0
	Без лимфолазмочитарного вала 0 – 1+	90	76	84,4 ± 3,8	60	66,6 ± 4,9
С регионарными метастазами	Лимфолазмочитарный вал вокруг опухоли ЛП РМЖ	12	11	91,6 ± 7,8	10	83,3 ± 10,8
	Без лимфолазмочитарного вала 0 – 1+	91	61	67,0 ± 4,9	46	50,5 ± 5,2
Всего		208	163	78,3	131	62,9

Примечание. Адапт. по В.Ф. Семиглазов, 1974.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие исследования патологии опухоли продемонстрировали роль адаптивного иммунного ответа в модулировании опухолевого роста. Большое число лимфоцитов I типа, инфильтрирующих опухоль (TILs), соотносится с благоприятным прогнозом при опухолевых заболеваниях, включая рак толстой кишки, яичника, легких и молочной железы [1, 2, 20–22]. Абсолютное число опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) имеет важное значение в обеспечении потенциальной иммунной защиты организма от опухоли [23]. Величина адаптивного иммунного ответа оказалась важной для прогноза рака молочной железы.

Интенсивность лимфоцитарной инфильтрации – не единственный фактор регулирования прогрессирования заболевания; фенотип лимфоцитов также может определять его клинический исход. I тип иммунитета поддерживает распространение CD8 + Т-клеток, необходимых для разрушения опухоли. Клетки CD4 + Т-хелперы-1 (Th1) секретируют цитокины – фактор некроза опухолей и IFN- γ , активирующий врожденные иммунные клетки, представляющие антигены для Т-клеток и способствующие активации и пролиферации CD8 + Т-клеток, которые непосредственно лизируют опухолевые клетки [6]. Клетки II типа CD4 + Т-хелперы 2 (Th2) секретируют интерлейкин 5 (IL-5) и IL-6, поддерживающие пролиферацию В-лимфоцитов и развитие ответа первичных антител. Хотя В-клетки включены в оценку TILs, их роль в уничтожении опухоли четко не определена. Есть данные о том, что они способствуют возникновению в опухолевой среде иммунитета типа II, который лишь усиливает прогрессию рака молочной железы (Tan, 2007). Клетки CD4 + Т-хелперы – подмножество Т-регуляторных клеток (Treg) – ограничивают развитие аутоиммунитета и подавляют функции Т-клеток I типа (киллеров). Клетки CD4 + Treg часто встречаются при раке и определяются экспрессией белка FOXP3 (forkhead box P3 protein).

При различных биологических подтипах РМЖ степень инфильтрации опухоли иммунокомпетентными клетками различается. Среди пациентов с трижды негативным РМЖ (ТНРМЖ) чаще, чем при других подтипах, наблюдается выраженная инфильтрация Т-клетками. При гормон-рецептор-позитивном РМЖ крайне редко наблюдается нарастание числа опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL). При HER2-позитивном РМЖ также отмечен определенный процент пациентов со значимым числом TIL в опухолях. При HER2-позитивном РМЖ число TIL может в дальнейшем увеличиваться при применении трастузумаба [25]. Однако прогностическая значимость выраженного нарастания числа TIL (TILs) наиболее выражена при ТНРМЖ. Патогенетический путь через экспрессию PD-1/PDL1- является главным регулятором иммунного ответа на растущую опухоль. В результате исследований по оценке наличия PD-1 на TIL и PD-L1 на опухолевых клетках РМЖ было обнаружено, что иммунные чек-пойнт-протеины повышено экспрессируются при многих видах РМЖ, но особенно часто при трижды негативном

раке. Частота определения экспрессии варьиабельна и может зависеть от методов, используемых для определения иммунных чек-пойнт-протеинов, а также от качества реагентов, используемых для выделения белков из тканей. В одном из исследований при изучении 116 образцов РМЖ было установлено, что PD-1 экспрессируется на поверхности 50% TIL (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты), а PD-L1 присутствует на 45% клеток РМЖ, сочетанная экспрессия обоих протеинов определялась в 29% случаев [16].

Поскольку ТНРМЖ представляется биологическим подтипом, наиболее часто ассоциированным с присутствием TIL (TIL), были проведены клинические исследования с целью оценить целесообразность применения иммунных чек-пойнт-ингибиторов («контрольно-пропускных») в качестве потенциально эффективного лечебного подхода. Иммунные чек-пойнт-протеины экспрессируются на нормальных клетках, клетках системы врожденного иммунитета и лимфоцитах. Когда Т-клетка осуществляет взаимодействие через белковый рецептор иммунного чек-пойнта (например, PD-1) с соответствующим рецептором на антиген-презентирующих клетках (АПК) или опухолевой клетке (например, PD-L1), то такая Т-клетка подвергается инактивации. Экспрессия иммунных чек-пойнт-белков повышается при воспалении, и, как указывалось выше, они являются частью системы защиты от иммуноопосредованного повреждения здоровых тканей.

В 2014 г. были представлены первичные данные, полученные в результате исследования 1-й фазы анти-PD-L1 моноклонального антитела MPDL3280A в лечении метастатического ТНРМЖ [16]. На сегодняшний день Emens и соавт. провели лечение пациентов с PD-L1-позитивным ТНРМЖ с использованием препарата Atezolizumab. Atezolizumab (atezo; MPDL3280A) представляет собой гуманизированное анти-PD-L1 антитело, ингибирующее присоединение PD-L1 к PD-1 и B7.1, но оставляющее сцепление PD – L2/Pd-1 интактным. Трижды негативный РМЖ характеризуется высокими уровнями инфильтрирующих опухоль иммунных клеток (К), увеличенной экспрессией PD-L1 и высокой частотой мутаций, что может генерировать иммуногенные неоантигены, делая их привлекательными кандидатами для PD-L1-таргетной терапии с помощью атезолизумаба. Монотерапия с использованием atezo показала устойчивые ответы при метастатическом ТНРМЖ [15]. Кроме того, atezo в комбинации с наб-паклитакселом показал многообещающую толерантность и активность при метастатическом ТНРМЖ (табл. 3) [17]. Сам по себе наб-паклитаксел характеризуется высокой противоопухолевой активностью, что может обеспечить благоприятные изменения иммунного микроокружения (microenvironment) опухоли.

В таблице 3 представлена высокая эффективность комбинации чек-пойнт-ингибитора атезолизумаба и наб-паклитаксела при ТНРМЖ.

Хотя антитела, нацеленные на иммунные «контрольные точки» (CTLA-4 и PD-1/PD-L1), представляют наибольший успех в области иммунотерапии рака, предпринима-

ются значительные усилия для разработки дополнительных иммунотерапевтических препаратов, которые могут использоваться отдельно или в сочетании с этими блокаторами контрольных точек.

Существует динамическое взаимодействие между раковыми клетками и иммунной системой. Иммунная система способна как подавлять рост опухоли, так и/или способствовать ее прогрессированию. Что касается подавления роста опухоли, то врожденная и адаптивная иммунные системы могут специфически распознавать раковые клетки как чужеродные и продуцировать иммунные ответы. Такие благоприятные иммунные ответы могут быть индуцированы и/или усилены с помощью терапии блокады контрольных точек, адоптивных клеточных терапий или с помощью противораковых вакцин [11].

Уже идентифицированы протеины типа «стволовые клетки/ЕМТ», которые являются иммуногенными в отношении РМЖ. На этой основе создана мультиантигенная вакцина STEMVAC, включающая Th1-эпитопы, происходящие из этих протеинов. В доклинических исследованиях на мышах вакцина STEMVAC оказалась безопасной и ингибирующей опухолевый рост. Начато исследование I фазы безопасности вакцины у человека (пациенты с HER2-негативным РМЖ III–IV стадии). Иммуногенность оценивается по генерации антиген-специфического Th1 иммунитета (antigen specific Th1 immunity) с помощью ELISPOT.

Таким образом, идентифицирована определенная популяция пациентов, у которых вакцинация может быть эффективней. HER2+ (3+) пациенты характеризовались наибольшей клинической пользой от GP2-вакцинации после стандартного адъювантного лечения трастузумабом ($p = 0,052$).

В целом неоантигенные вакцины показали обнадеживающие результаты с точки зрения индуцирования специфических ответов Т-клеток. Дендритные клетки и ДНК-неоантигенные вакцины подвергаются строгому тестированию в клинических испытаниях фазы I.

Учитывая, что рак может ускользать от иммунного контроля с помощью различных механизмов, в том числе тех, которые еще не полностью раскрыты, важно изучить эффективность неоантигенных вакцин в сочетании с другими видами иммунотерапии, включая терапию ингибиторами контрольных точек, и новыми методами лечения, нацеленными на иммуносупрессорное микроокружение опухоли.

При РМЖ могут секретироваться вещества, влияющие на антиген-презентирующие клетки (АПК) и нарушающие процесс обучения Т-клеток, что приводит к их превращению в клетки II, а не I типа [18]. Большинство антигенов, выделяющихся при РМЖ, – собственные протеины. Это как раз та группа антигенов, которая с наибольшей частотой стимулирует Т-клетки на развитие регуляторного иммунного ответа II типа [19], обеспечивающего беспрепятственный рост опухоли, более того, в 30–50% случаев при РМЖ отмечается повышенная экспрессия рецептора лиганда программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) на поверхности клеточных мем-

Таблица 3. Активность комбинации наб-паклитаксела и атезолизумаба при трижды негативном РМЖ (ТНРМЖ)

Клинический ответ	1 линия (n = 9)	2 линия (n = 8)	3 линия + (n = 7)	Все пациенты (n = 24)
ORR (95% CI) ^a	88,9%	75,0%	42,9%	70,8%
Полный ответ (CR)	11,1%	0	0	4,2%
Частичный ответ (PR)	77,8%	75,0%	42,9%	66,7%
Стабилизация (SD)	11,1%	25,0%	28,6%	20,8%
Прогрессирование (PD)	0	0	28,6%	8,3%
Примечание. Адапт. по Adams S., 2016.				

бран. Как уже указывалось, при связи PD-L1 с белком программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) на поверхности Т-клетки происходит инактивация лимфоцита. Это лишь малая часть механизмов, за счет которых происходит предотвращение быстрого иммунного ответа I типа при РМЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Популяционные исследования инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) позволили установить, что заболевание является иммуногенным, а при ТНРМЖ и HER2+РМЖ наблюдается наибольший эффект эндогенного иммунного ответа. Первые исследования иммуномодулирующей терапии четко указывают на то, что эти опухоли являются чувствительными к новому классу чек-пойнт-ингибиторов, ранее продемонстрировавших эффективность в лечении опухолей с известной иммуногенностью, таких как меланома. Научно обоснованные комбинации препаратов для дальнейшей стимуляции иммунитета должны пройти тестирование в лечении всех биологических подтипов РМЖ. Выделение компонентов иммунной среды опухоли, позволяющее получить более точный прогноз по заболеванию, также способствует рассмотрению методов модификации этой иммунной среды с целью улучшения прогноза лечения опухолей, не содержащих TIL.

На примере ТНРМЖ комбинирование традиционных химиотерапевтических агентов и ингибиторов иммунного чек-пойнта может привести к повышению частоты ответа на лечение. Для пациентов с низкой Т-клеточной инфильтрацией использование вакцины до или параллельно с ингибиторами чек-пойнта может принести дополнительный эффект. Рост понимания структуры и функции иммунной микросреды опухоли, а также определение, почему некоторые виды РМЖ являются более, а некоторые менее иммуногенными, позволит ускорить клиническое применение иммуномодулирующих препаратов на благо всех пациентов с РМЖ. Данные, полученные при изучении трижды негативного и HER2-позитивного РМЖ, – отличное начало на пути улучшения результатов лечения для всех биологических подтипов РМЖ.

Основные выводы

1. Пациенты с наиболее агрессивными подтипами РМЖ имеют наибольшую пользу от антител, направленных против PD-1 или PD-L1.
2. Ранний операбельный рак молочной железы является более иммуногенным по сравнению с метастатическим РМЖ.
3. В комбинациях с химиотерапией HER2-направленные антитела (например, трастузумаб) и другие таргетные препараты имеют потенциал повысить

вероятность сильного иммунного ответа иммунной памяти.

4. Неoadъювантные методы лечения превосходят адъювантное применение иммунотерапии в экспериментальных моделях и, возможно, окажутся наиболее оптимальным подходом для достижения вакциноподобного эффекта и стойкой эрадикации (искоренения) опухоли.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 105-113.
2. Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 983-991.
3. Ali HR, Chlon L, Pharoah PD, Markowitz F, Caldas C. Patterns of immune infiltration in breast cancer and their clinical implications: a gene-expression-based retrospective study. *PLoS Med*, 2016, 13: e1002194.
4. Berke G. The binding and cellular aspects. *Ann Rev Immunol*, 1994, 12: 735-773.
5. Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8: 151-160.
6. Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O, Smyth MJ, Kroemer G. Type I interferons in anticancer immunity. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(7): 405-414.
7. Segal NH, Parsons DW, Peggs KS, et al. Epitope landscape in breast and colorectal cancer. *Cancer Res*, 2008, 68: 889-892.
8. Semiglazov VF. Dependence of clinical course in breast cancer on pathology. *Radiobiol Radiother*, 1974, 3: 361-364.
9. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М. Рекомендации для врачей по ведению пациентов с раком молочной железы. М.: Ремедиум, 2017. 240 с. /Semiglazov VF, Krivorotko PV, Semiglazov VV, Dashyan GA, Paltuev RM. Guidelines for physicians concerning management of patients with breast cancer. M.: Remedium, 2017. 240 p.
10. Хаитов Р.М., Кадагидзе З.Г. Иммулитет и рак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018, 251 с. /Khaitov RM, Kadaidze ZG. Immunity and cancer. M.: GEOTAR-Media, 2018, 251 p.
11. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммунология и вакцины нового поколения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 608 с. /Petrov RV, Khaitov RM. Immunology and new generation vaccines. M.: GEOTAR-Media, 2011, 608 p.
12. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Лечение рака молочной железы. Клинико-биологическое обоснование. М.: СИМК, 2017. 227 с. /Semiglazov VF, Semiglazov VV. Breast cancer treatment. Clinical and biological study. M.: SIMK, 2017. 227 p.
13. Кадагидзе З.Г., Чертова А.И., Славина Е.Г. Регуляторные Т-клетки и их роль в противоопухолевом иммунном ответе. *Вопросы онкологии*, 2009, 55(3): 269-277. /Kadagidze ZG, Chertkova AI, Slavina EG. Regulatory T-cells and their role in the antitumor immune response. *Voprosy Onkologii*, 2009, 55 (3): 269-277.
14. Колядина И.В., Поддубная И.В., Van de Velde и соавт. Иммунная гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое, популяционное и прогностическое значение. *Современная онкология*, 2015, 17(1): 30-38. /Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Van de Velde, et al. Immune heterogeneity of stage I breast cancer: biological, population and prognostic value. *Sovremennaya Onkologiya*, 2015, 17 (1): 30-38.
15. Emens LA, Adams S, Loi S, et al. A phase III randomized trial of atezolizumab in combination with nab. paclitaxel as first line therapy for patients with metastatic triple – negative breast cancer (mTNBC). San-Antonio Breast Cancer Symposium. 2015. OT1-01-06.
16. Emens LA, Braithe FS, Cassier P, et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium. December 9-13, 2014. San Antonio, TX.
17. Adams S, Diamond JR, Hamilton EP et al. Phase IB trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl. 15): 1009-1009.
18. Perdoza-Gonzalez A, Xu K, Wu TC, et al. Thymic stromal lempohopoietin fosters human breast tumor growth by promoting type 2 inflammation. *J Exp Med*, 2011, 208: 479-490.
19. Cecil DL, Holt GE, Park KH, et al. Elimination of IL-10-inducing T-helper epitopes from an IGFBP-2 vaccine ensures potent antitumor activity. *Cancer Res*, 2014, 74: 2710-2718.
20. Pages F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353(25): 2654-2666.
21. Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, Hagemann IS, Coukos G. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: ameta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(2): 192-198.
22. Dieu-Nosjean MC, Antoine M, Danel C, et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol*, 2008, 26(27): 4410-4417.
23. Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 298-306.
24. Tan TT, Coussens LM. Humoral immunity, inflammation and cancer. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(2): 209-216.
25. Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer*, 2006, 94: 259-267.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Донских Роман Владимирович – к.м.н., врач-онколог, заместитель главного врача по медицинской части ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Комяхов Александр Валерьевич – к.м.н., врач-онколог, хирург, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Криворотко Петр Владимирович – д.м.н., врач-онколог, хирург, заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Целуйко Андрей Игоревич – врач-онколог, хирург, врач клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дашян Гарик Альбертович – д.м.н., врач-онколог, хирург, ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семиглазов Владимир Федорович – д.м.н., профессор, врач-онколог, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, председатель Санкт-Петербургского научного общества онкологов, президент Российского общества онкомаммологов (РООМ), заведующий научного отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Процессы неоангиогенеза критически важны для роста и распространения злокачественных опухолей. Антиангиогенная терапия прочно вошла в стандарты лечения диссеминированного рака яичников (РЯ). Результаты многочисленных исследований продемонстрировали ее эффективность на различных этапах терапии этого заболевания, наиболее изученным при РЯ антиангиогенным препаратом является бевацизумаб. В этой статье представлены обзор и анализ наиболее значимых исследований эффективности антиангиогенной терапии при РЯ, описаны различные аспекты ее применения при этом заболевании.

Ключевые слова: рак яичников, антиангиогенная терапия, бевацизумаб.

A.A. RUMYANTSEV, I.A. POKATAEV, S.A. TYULYANDIN

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

MODERN ASPECTS OF ANTIANGIOGENIC THERAPY IN OVARIAN CANCER

The process of angiogenesis is essential for the growth and spread of malignant tumours. Antiangiogenic therapy is deeply embedded in the standard treatment of disseminated ovarian cancer (OC). The numerous studies have demonstrated its efficacy in various stages of the therapy of this disease; bevacizumab is the best-investigated anti-angiogenic drug for OC. This article presents a review and analysis of the most significant studies of the efficacy of anti-angiogenic therapy in ovarian cancer, and describes various aspects of its use in this disease.

Keywords: ovarian cancer, antiangiogenic therapy, bevacizumab.

ВВЕДЕНИЕ

На долю рака яичников (РЯ) приходится около 4% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России, однако эта патология уверенно занимает первое место среди причин смертности от онкогинекологических заболеваний [1]. В значительной степени высокая смертность от РЯ объясняется поздней диагностикой – в 70% случаев заболевание выявляется на поздних стадиях [2], а также хроническим рецидивирующим течением. Несмотря на высокую чувствительность к химиотерапии, у большинства пациенток отмечаются рецидивы заболевания, которые требуют повторно проведения химиотерапии.

В течение многих лет основой лечения РЯ являются хирургическое лечение и цитотоксическая химиотерапия. При этом в настоящее время в клиническую практику активно внедряются современные таргетные препараты. Их механизм действия реализуется за счет избирательного воздействия на определенные мишени в опухолевых клетках, что и дало название данному виду лечения. Антиангиогенная терапия является одной из наиболее изученных разновидностей таргетной терапии при РЯ, которая прочно вошла в стандарты лечения этого заболевания [3].

Образование новых кровеносных сосудов является обязательным условием для опухолевого роста и метастазирования, при этом процессы неоангиогенеза начинаются на самых ранних этапах опухолевой прогрессии. Опухоль может достигнуть размеров не более 1–2 мм³

до того момента, как возрастающая потребность в кислороде и питательных веществах начнет препятствовать ее дальнейшему росту. Для увеличения размеров опухоли ее клетки вынуждены активно вырабатывать различные проангиогенные вещества, которые запускают процессы неоангиогенеза и способствуют васкуляризации опухоли [4].

Важную роль в этих процессах играет фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), взаимодействие VEGF и его рецепторов (VEGFR) вызывает активацию клеток эндотелия, их пролиферацию и миграцию. Именно сигнальный путь VEGF/VEGFR наиболее изучен при РЯ, хотя известна роль и других проангиогенных факторов [4, 5]. Данная статья посвящена обзору современных аспектов применения антиангиогенных препаратов при диссеминированном РЯ.

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Общепринятый стандарт первой линии терапии РЯ – применение паклитаксела и платиновых агентов, цисплатина или карбоплатина [6, 7]. РЯ высокочувствителен к первоначальному лечению, но у большинства пациенток отмечаются рецидивы заболевания. С учетом того, что добавление к стандартной терапии дополнительных цитотоксических препаратов не позволяет улучшить результаты лечения пациенток [8], антиангиогенные препараты активно изучались в первой линии терапии РЯ с целью снижения риска рецидива заболевания и смертности пациенток.

Наиболее изученным антиангиогенным препаратом, применяемым при РЯ, является бевацизумаб – моноклональное антитело к фактору роста эндотелия (VEGF-A). Действие бевацизумаба реализуется за счет блокирования активации сигнального пути VEGF его лигандом, что нарушает процессы васкуляризации опухоли. Эффективность бевацизумаба в первой линии терапии РЯ была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях.

В двойном слепом исследовании III фазы GOG-218 ($n = 1873$) была показана эффективность добавления бевацизумаба в дозе 15 мг/кг к стандартной химиотерапии паклитакселом и карбоплатином [9]. Включались пациентки с III стадией РЯ с наличием макроскопической остаточной опухоли или с IV стадией заболевания. Рандомизация пациенток осуществлялась в три группы:

- 1) химиотерапия + плацебо в период лечения и в качестве поддерживающей терапии;
- 2) химиотерапия + бевацизумаб 15 мг/кг в период лечения + плацебо в качестве поддерживающей терапии;
- 3) химиотерапия + бевацизумаб 15 мг/кг в период лечения + бевацизумаб в качестве поддерживающей терапии.

Бевацизумаб/плацебо применялись в течение 15 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) среди пациенток, получавших бевацизумаб в периоды лечения и поддерживающей терапии, составила 14,1 мес. по сравнению с 10,3 мес. в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 0,71; $p < 0,001$). Добавление бевацизумаба только в период проведения химиотерапии не оказывало значимого влияния на результаты лечения (ОР 0,908; $p = 0,16$). При этом ни в одной из групп исследования не было выявлено положительного влияния на общую выживаемость (ОВ) пациенток [9].

В рандомизированное исследование ICON7 ($n = 1528$) включались пациентки с IIB–IV стадиями РЯ или, в случае неблагоприятных гистологических признаков опухоли (высокая степень злокачественности или светлоклеточный морфологический подтип), – с I и IIA стадиями заболевания. Всем пациенткам проводилась стандартная химиотерапия паклитакселом 175 мг/м² в сочетании с карбоплатином AUC5-6. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в группу химиотерапии в сочетании с бевацизумабом 7,5 мг/кг или в группу только химиотерапии [10, 11]. Проводилось 6 курсов химиотерапии, терапия бевацизумабом продолжалась до завершения 18 курсов лечения.

Различий в результатах лечения пациенток между группами выявлено не было. Медиана ВБП составила 17,5 мес. в группе плацебо по сравнению с 19,9 мес. в группе бевацизумаба (ОР 0,93; $p = 0,25$), медиана ОВ – 58,6 мес. и 58 мес. соответственно (ОР 0,99; $p = 0,85$) [11]. Тем не менее среди пациенток с высоким риском прогрессирования заболевания (неоптимальная циторедукция или IV стадия РЯ) было отмечено выраженное улучшение результатов лечения. В данной подгруппе медиана продолжительности жизни составила 39,7 мес. в группе бевацизумаба по сравнению с 30,2 мес. в контрольной группе (ОР 0,78; $p = 0,03$), медиана ВБП – 16 и 10,5 мес. соответственно (ОР 0,73; $p = 0,01$) [10]. Результаты исследований

ICON7 и GOG-218 свидетельствуют об эффективности бевацизумаба в первой линии терапии РЯ, в первую очередь – в наиболее многочисленной подгруппе неоптимально прооперированных пациенток.

Тирозинкиназные ингибиторы, блокирующие VEGFR и другие рецепторы, участвующие в запуске процессов неоангиогенеза, не доказали своей эффективности в первой линии терапии РЯ. В качестве примера рассмотрим результаты плацебо-контролируемого рандомизированного исследования III фазы, в котором изучалась эффективность поддерживающей терапии пазопанибом после первой линии терапии диссеминированного РЯ. Медиана ВБП составила 17,9 мес. в группе пазопаниба по сравнению с 12,3 мес. в группе плацебо (ОР 0,77; $p = 0,0021$), однако какого-либо улучшения ОВ пациенток выявлено не было (ОР 1,08; $p = 0,49$) [12]. Примечательно, что среди пациенток неазиатского происхождения было отмечено достоверное снижение риска прогрессирования заболевания (ОР 0,69; 95% ДИ 0,57–0,84), в то время как в азиатской популяции был выявлен обратный эффект (ОР 1,16; 95% ДИ 0,78–1,73). Аналогичные различия были выявлены и в отношении ОВ пациенток (в азиатской популяции ОР 1,71; $p = 0,0465$) [13]. С учетом отсутствия доказанного улучшения ОВ больных роль поддерживающей терапии пазопанибом остается неизвестной. Другие тирозинкиназные ингибиторы – нинтеданиб и сорафениб продемонстрировали негативные результаты в поддерживающей терапии РЯ в крупных исследованиях III фазы [14, 15].

Таким образом, бевацизумаб остается единственным антиангиогенным препаратом, продемонстрировавшим увеличение ВБП и ОВ (неоптимальная циторедукция или IV стадия РЯ) при использовании в первой линии терапии РЯ, хотя необходимо проведение исследований, направленных на более точное выявление пациенток, нуждающихся в применении этого препарата. Результаты некоторых работ свидетельствуют, что эффективность бевацизумаба, как, возможно, и других антиангиогенных препаратов, может зависеть от молекулярно-генетических особенностей опухоли. Kommos et al. провели дополнительный анализ результатов исследования ICON7 и выделили несколько молекулярных подтипов РЯ: иммунореактивный (34% пациентов), пролиферативный (27%), дифференцированный (20%) и мезенхимальный (19%). У пациенток с пролиферативным подтипом опухоли были выявлены значимое увеличение ВБП (ОР 0,46; $p = 0,0015$), а также стойкая тенденция к увеличению ОВ пациенток (ОР 0,50; $p = 0,06$), в то время как в остальных подгруппах пациенток достоверных различий выявлено не было [16]. Проведение дополнительных исследований, направленных на выявление предиктивных факторов эффективности антиангиогенной терапии, будет способствовать ее наиболее рациональному применению.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ

Возможности антиангиогенной терапии при рецидивах РЯ изучались во множестве клинических исследований. В настоящее время наиболее широкое распростра-

нение получило применение бевацизумаба. Его эффективность была доказана как при платиночувствительных, так и при платинорезистентных рецидивах РЯ [17–19].

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы OCEANS ($n = 484$) было посвящено изучению эффективности добавления бевацизумаба к химиотерапии гемцитабином/карбоплатином при платиночувствительных рецидивах РЯ (интервал после последнего введения платинового агента ≥ 6 мес.) во второй линии терапии заболевания. Пациентки рандомизировались в соотношении 1:1 в группу химиотерапии гемцитабином 1000 мг/м² день 1,8 + карбоплатин AUC4 день 1 (курсы каждые 3 нед.) в сочетании с бевацизумабом 15 мг/кг или в группу только химиотерапии по указанной схеме [18].

Медиана ВБП составила 12,4 мес. в группе бевацизумаба по сравнению с 8,4 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,48; $p < 0,0001$). При этом не было выявлено достоверных различий в ОВ пациенток, медиана продолжительности жизни составила 33,3 мес. и 35,2 мес. соответственно (ОР 1,02), различия не были статистически значимыми [19]. Последнее, вероятно, объясняется тем фактом, что 31% пациенток из группы плацебо в дальнейшем получили терапию бевацизумабом. Отметим, что добавление бевацизумаба позволяло значительно увеличить частоту достижения объективного ответа (ЧОО) – с 57% в группе плацебо до 79% в группе бевацизумаба ($p < 0,0001$) [18].

Рандомизированное исследование III фазы GOG-213 было посвящено изучению эффективности добавления бевацизумаба к стандартной химиотерапии паклитакселом 175 мг/м² в сочетании с карбоплатином AUC5, а также эффективности вторичной циторедукции при платиночувствительных рецидивах РЯ. Бевацизумаб назначался в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед. Пациентки рандомизировались в равном соотношении в группу химиотерапии или химиотерапии в сочетании с бевацизумабом. По результатам исследования медиана продолжительности жизни составила 42,2 мес. в группе бевацизумаба по сравнению с 37,3 мес. в контрольной группе (ОР 0,82; $p = 0,056$), медиана ВБП – 13,8 мес. и 10,4 мес. соответственно (ОР 0,62; $p < 0,0001$). Показатель ЧОО составил 78% и 59% соответственно ($p < 0,0001$) [20].

В рандомизированное исследование III фазы AURELLIA включались пациентки с платинорезистентными рецидивами РЯ (прогрессирование в течение < 6 мес. с момента завершения платиносодержащей химиотерапии) [17]. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в группу химиотерапии по выбору лечащего врача (пегилированный липосомальный доксорубин, паклитаксел или топотекан) в сочетании с бевацизумабом в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед. или 15 мг/кг каждые 3 нед., или в группу только химиотерапии одним из указанных препаратов. Терапия проводилась до прогрессирования заболевания или возникновения непереносимой токсичности. После прогрессирования на фоне химиотерапии допускался переход пациенток в группу терапии бевацизумабом. Всего в исследование была включена 361 пациентка. Медиана ВБП составила 6,7 мес. в группе бевацизумаба по сравнению с 3,4 мес. в группе только химиотерапии

(ОР 0,48; $p < 0,001$), медиана продолжительности жизни – 16,6 мес. и 13,3 мес. соответственно (ОР 0,85; $p = 0,17$).

Как показали результаты последующего анализа, 40% пациенток из группы химиотерапии в исследовании AURELLIA в последующем получили терапию бевацизумабом, 60% пациенток никогда не получали данный препарат. Среди больных, получивших терапию данным препаратом в любой момент времени, было отмечено значительное улучшение продолжительности жизни как в сочетании с химиотерапией (ОР 0,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,52–0,90), так и после ее проведения (ОР 0,60; 95% ДИ 0,43–0,86), по сравнению с пациентками, никогда не получавшими терапию бевацизумабом [21].

В таблице 1 суммированы результаты обсужденных выше исследований. Оценивая их результаты, можно сделать вывод, что терапия бевацизумабом позволяет улучшить результаты лечения пациенток при применении препарата как в первой, так и в последующих линиях терапии заболевания.

Повторное назначение бевацизумаба при рецидивах может быть эффективной стратегией даже при лечении пациенток, получавших препарат в первой линии терапии. Это было продемонстрировано в исследовании III фазы MITO16B ($n = 405$), в которое включались пациентки с первыми платиночувствительными рецидивами РЯ, получавшие бевацизумаб в составе первой линии терапии [23]. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в группу бевацизумаба (15 мг/кг каждые 3 нед. или 10 мг/кг каждые 2 нед.) в сочетании с карбоплатин-содержащей химиотерапией или в группу только химиотерапии. На усмотрение лечащего врача допускалось применение карбоплатина с паклитакселом, гемцитабином или пегилированным липосомальным доксорубином. Медиана ВБП составила 11,8 мес. в группе повторного назначения бевацизумаба по сравнению с 8,8 мес. в контрольной группе (ОР 0,51; $p < 0,001$), хотя значимых различий в ОВ отмечено не было (ОР 0,97).

Различные тирозинкиназные ингибиторы также активно исследовались в лечении рецидивов РЯ (табл. 2). Среди них наилучшие результаты были отмечены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании II фазы TRIAS ($n = 172$) [24], посвященном изучению

Таблица 1. Сопоставление результатов исследований эффективности бевацизумаба в различных линиях терапии рака яичников

	N	ВБП	ОВ
GOG-218 [9]	623	ОР 0,71; $p < 0,001$	ОР 0,91; $p = 0,45$
ICON7 [22]*	764	ОР 0,73; $p = 0,01$	ОР 0,78; $p = 0,03$
OCEANS [18, 19]	282	ОР 0,48; $p < 0,0001$	ОР 1,02
GOG-213 [20]	330	ОР 0,62; $p < 0,0001$	ОР 0,82; $p = 0,056$
AURELLIA [17]	179	ОР 0,48; $p < 0,001$	ОР 0,85; $p < 0,17$

ОР – hazard ratio; ПЖ – продолжительность жизни, ВБП – выживаемость без прогрессирования; * подгруппа высокого риска.

эффективности добавления сорафениба к стандартной терапии топотеканом у пациенток с платинорезистентными рецидивами РЯ. Топотекан назначался в дозе 1,25 мг/м² в 1–5-й дни курса терапии; сорафениб (или плацебо) – в дозе 400 мг 2 р/сут в 6–15-й дни каждого курса терапии. Курсы терапии проводились каждые 21 день. После завершения 6 курсов терапии поддерживающая терапия сорафенибом/плацебо проводилась в ежедневном режиме дозирования в течение 12 мес. или до прогрессирования заболевания. Медиана ВБП в группе сорафениба и плацебо составила 6,7 мес. и 4,4 мес. соответственно (ОР 0,60; $p = 0,018$), медиана продолжительности жизни – 17,1 мес. и 10,1 мес. соответственно (ОР 0,65; $p = 0,017$).

В исследовании MITO-11 ($n = 74$) было показано достоверное увеличение ВБП с 3,5 мес. до 6,4 мес. на фоне добавления пазопаниба к терапии паклитакселом при платинорезистентных рецидивах РЯ ($p = 0,002$), также была отмечена тенденция к увеличению ОВ (с 13,7 мес. до 19,1 мес.; $p = 0,056$) [25]. Тем не менее в плацебо-контролируемом исследовании с аналогичным дизайном преимущества добавления пазопаниба к монотерапии паклитакселом не были подтверждены [26].

Таким образом, антиангиогенные препараты могут быть эффективным дополнением к цитотоксической химиотерапии при рецидивах РЯ. Применение бевацизумаба позволяет увеличить ВБП и ОВ пациенток, а также повысить вероятность достижения объективного ответа на проводимую терапию, что может быть особенно важно при лечении больных с массивным распространением опухолевого процесса.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БЕВАЦИЗУМАБА: КОМУ, КОГДА, КАК ДОЛГО?

Исходя из данных вышеприведенных клинических исследований, можно привести краткие рекомендации по применению бевацизумаба:

- Назначение препарата возможно как в первой линии, так и в составе последующих линий химиотерапии при платиночувствительных и платинорезистентных рецидивах РЯ.

- При назначении бевацизумаба в первой линии терапии и отсутствии непереносимой токсичности длительность применения препарата должна составлять не менее 18 курсов (приблизительно соответствует 1 году лечения). Максимальная возможная длительность терапии препаратом неизвестна.

- При назначении бевацизумаба пациенткам с рецидивами РЯ лечение препаратом следует продолжать до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности терапии.

- Применение препарата только в период химиотерапии не улучшает результаты лечения пациентов.

- На сегодняшний день возможно назначение препарата в дозе 7,5 мг/кг или 15 мг/кг 1 раз в 21 день. Данные, показывающие преимущества одного режима дозирования перед другим с точки зрения безопасности или эффективности, отсутствуют. При рецидивах РЯ препарат из-

Таблица 2. Эффективность различных тирозинкиназных ингибиторов при рецидивах РЯ

Исследование	N	Группы	Медиана ВБП
TRIAS [24]*	172	Топотекан ± сорафениб	6,7 vs 4,4 мес. ($p = 0,018$)
Richardson et al. 2017 [26]*	106	Паклитаксел ± пазопаниб	7,5 vs 6,2 мес. ($p = 0,20$)
MITO-11 [25]	74	Паклитаксел ± пазопаниб	6,4 vs 3,5 мес. ($p = 0,002$)
AEROC [27]	35	Этопозид + апатиниб	8,1 мес.

*рандомизированные плацебо-контролируемые исследования

учался только в режиме дозирования 15 мг/кг 1 раз в 21 день или 10 мг/кг 1 раз в 14 дней.

- Пациентки, ранее получавшие бевацизумаб, могут получить преимущество от повторного применения данного агента.

БЕВАЦИЗУМАБ В РОССИЙСКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Как было отмечено выше, применение бевацизумаба входит в современные стандарты лечения диссеминированного РЯ. Несмотря на его высокую эффективность при данном заболевании, по причине высокой стоимости бевацизумаб в течение длительного времени оставался малодоступным для российских пациентов. Стоимость 400 мг оригинального препарата (Авастин, Roche/Genentech) в 2012 г. составляла 61 500 руб. (≈2000 долл. на момент регистрации цены) [28]. Ситуация в корне изменилась с момента выхода препарата из-под патентной защиты и появления биоаналогов препарата – в ноябре 2015 г. был зарегистрирован первый российский биоаналог бевацизумаба Авегра® БИОКАД. Вследствие выхода биоаналога цена снизилась на терапию в 4 раза.

Авегра® БИОКАД – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и нейтрализует его. Как и оригинальный препарат, Авегра® БИОКАД ингибирует связывание фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные антиангиогенные препараты позволяют значительно расширить возможности лечения диссеминированного РЯ на различных этапах терапии данного заболевания. Появление доступного биоаналога бевацизумаба будет способствовать расширению его применения и улучшению отдаленных результатов лечения пациенток.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (Заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с./ Malignant neoplasms in Russia, 2017 (morbidity and mortality). Under the editorship of Kaprina AD, Starinsky VV, Petrova GV. M.: Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia, 2018. 250 p.
2. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
3. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *The New England Journal of Medicine*, 1971 Nov 18, 285(21): 1182-1186.
4. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 2000 Sept, 407(6801): 249-257.
5. Avril S, Dincer Y, Malinowsky K, Wolff C, Gündisch S, Hapfelmeier A et al. Increased PDGFR-beta and VEGFR-2 protein levels are associated with resistance to platinum-based chemotherapy and adverse outcome of ovarian cancer patients. *Oncotarget*, 2017 Jun 8, 8(58): 97851-97861.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines. Ovarian cancer. Version 1, 2018.
7. Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Тюляндина А.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*, 2017, 7: 135-145. /Tyulyandin SA, Kolomiets LA, Morkhov KYu, Nchushkina VM, Pokatayev IA, Tyulyandina AS, et al. Practical guidelines for the drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and tubal cancer. *Zlokachestvennyye Opukholy: Prakticheskie Rekomendacii RUSSCO # 3s2*, 2017, 7: 135-145.
8. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M et al. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *J Clin Oncol*, March 20, 2009, 27(9): 1419-1425.
9. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2011 Dec 29, 365(26): 2473-2483.
10. Oza AM, Selle F, Davidenko I, Korach J, Mendiola C, Pautier P et al. Efficacy and Safety of Bevacizumab-Containing Therapy in Newly Diagnosed Ovarian Cancer: ROSIA Single-Arm Phase 3B Study. *Int J Gynecol Cancer*, 2017 Jan, 27(1): 50-58.
11. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2011 Dec 29, 365(26): 2484-2496.
12. Du Bois A, Floquet A, Kim J-W, Rau J, del Campo JM, Friedlander M et al. Incorporation of Pazopanib in Maintenance Therapy of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*, 2014 Oct 20, 32(30): 3374-3382.
13. Kim J-W, Mahner S, Wu L-Y, Shoji T, Kim B-G, Zhu J-Q et al. Pazopanib Maintenance Therapy in East Asian Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Results From AGO-OVAR16 and an East Asian Study. *Int J Gynecol Cancer*, 2018 Jan, 28(1): 2-10.
14. Hainsworth JD, Thompson DS, Bismayer JA, Gian VG, Merritt WM, Whorf RC et al. Paclitaxel/carboplatin with or without sorafenib in the first-line treatment of patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer: a randomized phase II study of the Sarah Cannon Research Institute. *Cancer Med*, 2015 May, 4(5): 673-681.
15. Du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Reuss A, Pignata S, Colombo N et al. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016 Jan, 17(1): 78-89.
16. Kommoss S, Winterhoff B, Oberg AL, Konecny GE, Wang C, Riska SM et al. Bevacizumab May Differentially Improve Ovarian Cancer Outcome in Patients with Proliferative and Mesenchymal Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res*, 2017 Jul 15, 23(14): 3794-3801.
17. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 2014 May, 32(13): 1302-1308.
18. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol*, 2012 Jun 10, 30(17): 2039-2045.
19. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2015 Oct, 139(1): 10-16.
20. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017 Jun, 18(6): 779-791.
21. Bamias A, Gibbs E, Khoon Lee C, Davies L, Dimopoulos M, Zagouri F et al. Bevacizumab with or after chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: exploratory analyses of the AURELIA trial. *Ann Oncol*, 2017 Aug 1, 28(8): 1842-1848.
22. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2015 Aug, 16(8): 928-936.
23. Pignata S, Lorusso D, Gallo C. Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: The randomized phase 3 trial MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17. *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl; abstr 5506).
24. Chekerov R, Hilpert F, Mahner S, El-Balat A, Harter P, De Gregorio N et al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2018 Sep, 19(9): 1247-1258.
25. Pignata S, Lorusso D, Scambia G, Sambataro D, Tambari S, Cinieri S et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015 May, 16(5): 561-568.
26. Richardson DL, Sill MW, Coleman RL, Sood AK, Pearl ML, Kehoe SM et al. Paclitaxel With and Without Pazopanib for Persistent or Recurrent Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2018 Feb 1, 4(2): 196.
27. Lan C-Y, Wang Y, Xiong Y, Li J-D, Shen J-X, Li Y-F et al. Apatinib combined with oral etoposide in patients with platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (AERO): a phase 2, single-arm, prospective study. *Lancet Oncol*, 2018 Sep, 19(9): 1239-1246.
28. Государственный реестр лекарственных средств. Государственный реестр предельных отпускных цен. Бевацизумаб (09.11.2012 (274/20-12). Последний доступ: 13.10.2018. / State register of medicinal products. State register of maximum selling prices. Bevacizumab (09/11/2012 (274 / 20-12). Last Access: 10/13/2018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Румянцев Алексей Александрович – сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Покатаев Илья Анатольевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Тюляндин Сергей Алексеевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

ВОЗМОЖНОСТИ ВЫБОРА

Максимально эффективные режимы лекарственной терапии 1 и последующих линий метастатического колоректального рака (мКРР) предполагают включение в них таргетных препаратов (ТП). Выбор ТП для 2 линии лечения учитывает не только биологические особенности опухоли и общее состояние больного, но и вариант предшествующей линии терапии, ее эффективность и токсичность. Анти-EGFR антитела (АТ) не продемонстрировали возможности увеличения общей выживаемости (ОВ) в сравнении с ХТ в режимах 2 линии, в отличие от препаратов антиангиогенной направленности. Среди этой группы МАТ афлиберцепт обеспечивает наилучшие результаты у отобранной группы больных (группа наибольшей эффективности) и контролируемый профиль токсичности.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак (мКРР), таргетная терапия, афлиберцепт.

L.V. BOLOTINA, A.D. KAPRIN

Gertsen Moscow Research Oncological Institute, Branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

SECOND-LINE TARGETED THERAPY FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER. POSSIBILITIES FOR CHOICES

The most effective first-and subsequent line drug regimens for metastatic colorectal cancer (mCRC) suggest the inclusion of targeted drugs (TD). The choice of TD for the second-line therapy takes into account not only the biological features of the tumor and the general condition of the patient, but also the option of the previous line therapy, its effectiveness and toxicity. Treatment with anti-EGFR antibodies (AT) did not significantly improve overall survival (OS) in comparison with chemotherapy in the second-line regimens, in contrast to antiangiogenic drugs. Among this group of MAT, aflibercept provides the best results in a selected group of patients (the highly effective group) and a controlled toxicity profile.

Keywords: metastatic colorectal cancer (mCRC), targeted therapy, aflibercept.

Колоректальный рак (КРР) остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) в мире и РФ, что заставляет уделять серьезное внимание выработке наиболее оптимальной лечебной стратегии с целью снижения смертности ЗНО. В 2017 г. диагноз КРР был установлен 61 921 пациенту [1]. Между тем нельзя не отметить, что за последние два десятилетия отмечается значимая позитивная динамика в результатах лечения метастатической формы КРР, демонстрирующая увеличение медианы продолжительности жизни больных с 12 до 30 мес. [2–4]. Ни у кого не вызывает сомнений необходимость комбинации химиотерапевтических режимов с препаратами таргетной терапии, что и позволяет добиться столь впечатляющих показателей выживаемости. Основные положения, отраженные во всех рекомендациях медицинских сообществ, предполагают обязательность проведения противоопухолевой терапии практически всем без исключения больным метастатическим КРР (мКРР), причем максимальный выигрыш получают те пациенты, которым будут использованы все активные препараты независимо от числа проведенных линий терапии. Таким образом, лечение превращается в непрерывный комплекс, в котором определение поставленной цели является важной состав-

ляющей, влияющей на формирование всей лечебной стратегии [7].

Конечно, при выборе варианта лекарственной терапии 1-й линии, помимо поставленных целей, дополнительно учитываются и факторы, связанные как с особенностями больного, так и с характеристиками опухолевого процесса [5]. В частности, оцениваются общий функциональный статус, сопутствующая патология, что сопоставляется с возможностью пациента перенести интенсивное лечение. В ряде случаев ослабленным больным не могут быть предложены хотя и высокоэффективные, но токсичные режимы лекарственной терапии, даже в случае наличия условно резектабельных метастазов и больших шансов на выполнение в последующем радикального хирургического вмешательства. К факторам, связанным с характеристиками опухоли, могут быть отнесены количество метастазов и их потенциальная резектабельность, темпы прогрессирования заболевания и выраженность клинических симптомов, прогностические биомаркеры, молекулярные характеристики опухоли и предиктивные маркеры, а также локализация первичного очага. А вот для последующих линий терапии помимо вышеупомянутых факторов также важно учитывать предшествующее лечение и его переносимость [6].

Таким образом, возможные опции таргетной терапии мКРР предполагают возможность применения двух классов препаратов: блокирующих процесс ангиогенеза или блокирующих рецептор эпидермального ростового фактора в случае дикого типа генов семейства RAS [7]. Для больных, начавших лечение с бевацизумаба, возможна его пролонгация во 2-й линии со сменой режима химиотерапии (ХТ).

Основные положения, отраженные во всех рекомендациях медицинских сообществ, предполагают обязательность проведения противоопухолевой терапии практически всем без исключения больным метастатическим КРР, причем максимальный выигрыш получают те пациенты, у которых будут использованы все активные препараты независимо от числа проведенных линий терапии

Альтернативным вариантом продолжения антиангиогенной терапии может быть включение в режимы 2-й линии афлиберцепта или рамуцирумаба. Смена класса таргетных препаратов предполагает возможность применения во 2-й линии цетуксимаба или панитумумаба, но только у больных с диким типом RAS. Однако необходимо отметить, что ни одно из проведенных клинических исследований не подтвердило преимуществ от введения в режимы 2-й линии терапии анти-EGFR препаратов в отношении общей продолжительности жизни.

В масштабном исследовании EPIC, в котором одна группа больных получала в качестве 2-й линии монотерапию иринотеканом, а исследовательская группа – иринотекан в сочетании с цетуксимабом, медиана общей выживаемости (МОВ) составила 10,0 мес. и 10,7 мес. соответственно ($p = 0,71$) [8]. В другом очень близком по дизайну исследовании изучалась эффективность добавления к иринотекану второго препарата этой группы – панитумумаба. Авторами были получены очень схожие результаты – МОВ 10,9 мес. vs 10,4 мес. ($p = 0,91$) [9].

Еще в одном исследовании пациенты получали дуплет FOLFIRI, в основной группе дополненный панитумумабом. Вновь не зафиксировано преимуществ в МОВ, которая хоть и оказалась равна 16,2 мес. в экспериментальной группе в сравнении 13,9 мес. для группы ХТ, но разница не достигла статистической достоверности ($p = 0,08$) [10]. Для пациентов с диким типом генов семейства RAS, начавших лечение с анти-EGFR средств, при прогрессировании заболевания возможно применение любого из препаратов антиангиогенной направленности. Понимание различий между бевацизумабом, афлиберцептом и рамуцирумабом поможет выбрать наиболее оптимальный режим терапии в зависимости от ранее проведенного лечения и коморбидности пациента. Дополнительным преимуществом всех этих препаратов является возможность их применения независимо от молекулярно-генетического профиля опухоли.

Основным отличием афлиберцепта и бевацизумаба от рамуцирумаба является воздействие на различные мишени. Так, основной точкой приложения бевацизумаба и афлиберцепта являются лиганды – ростовые факторы сосудистого роста, тогда как рамуцирумаб связывается с рецептором VEGFR2, препятствуя связыванию с ним лигандов. Действие афлиберцепта существенно шире, чем бевацизумаба, т. к. он, являясь «ловушкой» VEGF, обладает способностью блокировать не только VEGF A, что характерно для бевацизумаба, но дополнительно инактивирует VEGF B и PlGF. Роль двух последних факторов роста изучена недостаточно, но предполагается, что первый из них начинает активно продуцироваться при повреждении кровеносных сосудов, а плацентарный фактор роста обладает способностью активировать «аварийный» сигнальный путь при снижении уровня экспрессии VEGF A или при подавлении активности VEGFR2 антагонистом [11, 12].

Потенциальная возможность продолжить таргетную терапию бевацизумабом в режимах 2-й линии терапии после прогрессирования с включением данного агента в 1-ю линию лечения была изучена в рандомизированном исследовании III фазы ML18147 (TML) [13]. Исследование объединило 820 больных, которые после прогрессии на оксалиплатин- или иринотекан-содержащем режиме ХТ с добавлением бевацизумаба, в равных пропорциях разделялись на две группы, одна из которых со сменой режима ХТ продолжала получать таргетную терапию бевацизумабом, в отличие от второй. Основной целью была оценка общей продолжительности жизни. Исследование оказалось успешным – было продемонстрировано достоверное преимущество от продолжения терапии бевацизумабом (HR 0,01; $p = 0,0062$). Два других антиангиогенных агента – рамуцирумаб и афлиберцепт исследовались в рамках 2-й линии терапии с единым режимом ХТ FOLFIRI. В исследование RAISE были включены 1072 пациента, которые прогрессировали на фоне ХТ на основе оксалиплатина [14]. Основная группа пациентов получала комбинацию FOLFIRI с добавлением рамуцирумаба. В результате авторам удалось продемонстрировать преимущество комбинированной терапии, хотя относительное снижение риска смерти составило лишь 16% (HR 0,84; $p = 0,02$). При подгрупповом анализе было выяснено, что меньше от такой комбинации выигрывали мужчины и пациенты с изолированным поражением печени.

Возможные опции таргетной терапии мКРР предполагают возможность применения двух классов препаратов: блокирующих процесс ангиогенеза или блокирующих рецептор эпидермального ростового фактора в случае дикого типа генов семейства RAS

Еще более масштабное рандомизированное исследование III фазы VELOUR ($n = 1226$) оценивало возможность увеличения продолжительности жизни больных мКРР при добавлении ко 2-й линии терапии FOLFIRI препарата

широкой антиангиогенной направленности афлиберцепта. Как и в предыдущем исследовании, пациенты при прогрессии на терапии оксалиплатином в сочетании с фторпиримидинами при включении в протокол VELOUR рандомизировались на 2 группы, одна из которых получила дополнительно терапию афлиберцептом 4 мг/кг каждые 2 нед. При анализе полученных результатов у всей популяции включенных пациентов было отмечено достоверное преимущество в отношении ОВ в экспериментальной группе (HR 0,81; $p = 0,0032$). При длительном наблюдении оказалось, что выигрыш от комбинации ХТ с афлиберцептом увеличивается, и более чем у 20% больных отмечалось долгосрочное преимущество от добавления таргетного агента. В последующие годы были проведены различные подгрупповые анализы с целью выявления подгрупп пациентов, которые могут получить максимальный выигрыш от применения афлиберцепта. Оказалось, что общая выживаемость не зависела от прогрессирования на 1-й линии ХТ (менее 9 мес. или более 9 мес.) [16], но не после адъювантной ХТ [17], а также независимо от предшествующей терапии бевацизумабом. А группа максимальной эффективности представлена больными при статусе ECOG 0 и любом числе зон метастазирования или ECOG 1 и наличии не более 2 зон метастатического поражения [18]. У этих больных зафиксирован HR 0,73, а МОВ составила 16,23 мес. Спектр нежелательных эффектов во всех вышеуказанных исследованиях был представлен класс-специфическими реакциями (артериальная гипертензия, протеинурия, артериальная и венозная тромбоэмболия, перфорация). Однако при адекватной коррекции предсуществующей сосудистой патологии лечение может проводиться безопасно и длительно. С учетом полученных результатов обновленные рекомендации ESMO 2016 г. включают афлиберцепт как предпочтительную лечебную опцию у пациентов с мКРР в сочетании с режимом FOLFIRI, как не получавших ранее, так и леченных бевацизумабом в режимах 1-й линии терапии, а также у больных с быстрым прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии лечения.

В масштабном исследовании EPIC, в котором одна группа больных получала в качестве 2-й линии монотерапию иринотеканом, а исследуемая группа – иринотекан в сочетании с цетуксимабом, медиана общей выживаемости составила 10,0 мес. и 10,7 мес. соответственно ($p = 0,71$)

В качестве примера эффективности афлиберцепта приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациентка В., 57 лет. При ежегодном обследовании в марте 2016 г. выявлены изменения в печени (случайная находка). Дообследована, установлен диагноз: рак слепой кишки 4 ст., cT4N1M1 (билобарные метастазы в печени). Клинических проявлений заболевания нет, ECOG 0. Произведена биопсия опухоли слепой кишки, гистологическое заключение – аденокарцинома G1. При молекулярно-

генетическом исследовании выявлена мутация в 12 кодоне гена KRAS типа G12V.

По данным колоноскопии от 25.03.2016 г.: на границе слепой и восходящей кишки имеется опухоль протяженностью около 5 см, занимающая 2/3 окружности кишки с изъязвлением по поверхности.

Основной точкой приложения бевацизумаба и афлиберцепта являются лиганды – факторы сосудистого роста, тогда как рамуцирумаб связывается с рецептором VEGFR2, препятствуя связыванию с ним лигандов

МСКТ от 30.03.2016 г.: печень не увеличена, в обеих долях – множественные гиподенсные образования, максимальные размеры: в левой доле – в S2 15 x 14 мм, в правой доле – на границе S 5/6 самое крупное 45 x 32 x 41 мм с деформацией контуров печени. Отмечается неравномерное утолщение стенок слепой кишки, местами до 2 см, с распространением на начальные отделы восходящей ободочной кишки, а также на область илеоцекального клапана. Протяженность изменений – около 6 см. Визуализируются регионарные лимфоузлы до 12 x 17 мм.

Опухолевые маркеры от 24.03.2016 г.: РЭА – 12,8; СА 19-9 – 44,6.

С апреля 2016 г. проведено 6 курсов ПХТ XELOX + бевацизумаб. При обследовании после 3-го и 6-го курсов – стабилизация процесса, однако к 6-му курсу терапии зафиксирована периферическая полинейропатия 3-й степени. С учетом развившейся токсичности из режима исключен оксалиплатин. Продолжена поддерживающая терапия капецитабином и бевацизумабом до июня 2017 г. (в течение года).

При МСКТ от 13.06.2017 г. – отрицательная динамика: отмечено появление лимфоузлов в воротах печени 13 x 19 мм, выявлены множественные очаги по брюшине 12 x 18 мм. Печень не увеличена в размерах, очаг на границе S5/6 увеличился до 50 x 35 x 50 мм. С июня 2017 г. начата терапия 2-й линии – FOLFIRI + афлиберцепт.

МСКТ от 16.08.2017 г.: при сравнении с исследованием от 13.06.2017 г. отмечается уменьшение размеров и количества очагов в печени и размеров очагов по брюшине: в воротах печени лимфоузлы – до 10 мм (ранее – 13 x 19 мм), очаги по брюшине – от 5 до 7 мм (ранее – 12 x 18 мм). На границе S5/6 очаг уменьшился до 54 x 28 x 40 мм (ранее – 50 x 35 x 50 мм). Краниокаудальная протяженность опухоли по кишке прежняя – до 6 см (рис. 1, 3). С учетом отсутствия клинически значимой токсичности пациентке продолжена лекарственная терапия в прежнем объеме.

МСКТ от 28.09.2017 г.: протяженность изменений в слепой кишке уменьшилась до 52 мм (ранее – 60 мм). Количество образований на брюшине и их размеры уменьшились, некоторые – с наличием кальцинатов. Печень не увеличена. Сохраняются образования в обеих долях печени с прежними размерами, наибольшее – в S 5/6 – 45 x 28 мм (ранее – 54 x 28 x 40 мм) (рис. 2, 4). Таким образом, отмечена положительная динамика в рамках стабилизации про-

Рисунок 1. Первичная опухоль после 3 курсов 2-й линии (FOLFIRI афлиберцепт)



цесса. К 10-му курсу 2-й линии терапии из нежелательных реакций зарегистрирована гематологическая токсичность 2-й степени, не требующая применения колоние-стимулирующего фактора (КСФ); диарея 1-й степени; похудание; тромбоцитопения 2-й степени.

Наше клиническое наблюдение является иллюстрацией того, что комбинация FOLFIRI + афлиберцепт является эффективной лечебной опцией, в т. ч. у больных с крайне агрессивной формой мКРП (мутация в 12 кодоне гена KRAS типа G12V). Афлиберцепт проявляет активность даже в случае прогрессирования на бевацизумабе, вероятнее всего, благодаря большему спектру антиангиогенной активности. С учетом умеренной токсичности данный режим позволяет применять эффективное лечение даже в случае сохранения выраженной нейропатии после

Рисунок 3. Лимфатические узлы после 3 курсов 2-й линии (FOLFIRI афлиберцепт)



Рисунок 2. Первичная опухоль после 6 курсов 2-й линии (FOLFIRI афлиберцепт). Нарастание положительной динамики



ранее использованных лечебных комбинаций, включающих оксалиплатин.

Еще одним важным аспектом эффективности ХТ в сочетании с афлиберцептом является возможность достижения объективного ответа или стойкой стабилизации процесса, что позволяет у отдельных больных рассматривать возможность проведения хирургических вмешательств даже после 2-й линии терапии. Так, вызывают интерес результаты национального испанского исследования, представленные A.J.M. Martin et al. на конференции ASCO GI в 2018 г. [19]. Авторами опубликован анализ результатов лечения 32 пациентов из 26 испанских госпиталей, которым после прогрессирования на оксалиплатин-содержащих режимах проведено лечение комбинацией FOLFIRI в сочетании с афлиберцептом с последу-

Рисунок 4. Лимфатические узлы после 6 курсов 2-й линии (FOLFIRI афлиберцепт). Нарастание положительной динамики



ющим хирургическим лечением метастатических очагов. У 37,5% больных в режим предшествующей линии был включен бевацизумаб, а у 22% – цетуксимаб. Ранее 46,9% уже были выполнены резекции печени или легких. В рамках проведенного исследования после 2-й линии терапии хирургические вмешательства проводились по поводу метастазов в печени (46,9%), легких (25%), перитонеального канцероматоза (15,6%), метастазов в надпочечник (3,1%) и одновременное удаление метастазов в печени и очагов с брюшины (9,4%). В большинстве случаев лекарственная терапия сопровождалась частичным ответом (56,3%), а в 3,1% случаев достигнут полный ответ. У 40,6% пациентов зафиксирована длительная стабилизация процесса, что послужило обоснованием целесообразности проведения хирургического этапа. В большинстве случаев резекции носили характер R0 (75%), в 15,6% случаев – R1, в 9,4% – R2. При медиане наблюдения 21 мес. медиана ВБП после операции составила 8 мес. Медиана ОВ достигнута не была, а среднее время жизни составило 37,3 мес. Авторы не отметили разницы в данных показа-

телях в зависимости от локализации первичного очага и сделали вывод о том, что исследованный комбинированный подход обеспечивает обнадеживающие результаты и может быть приемлемой опцией для отобранной группы больных с олигOMETASTATической болезнью. Аналогичный анализ клинических наблюдений из реальной практики Германии представлен H.W. Tessen et al. [20]. Повторная резекция метастазов была выполнена у 217 пациентов, получивших лекарственную терапию с включением афлиберцепта. Подобный подход позволил обеспечить медиану ОВ 54,5 мес.

Таким образом, следуя основной стратегии в формировании лечебного плана в каждой отдельно взятой клинической ситуации, используя последовательно наиболее рациональные режимы лекарственной терапии, можно обеспечить клинически значимые результаты даже у больных с метастатической формой КРР.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В. и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. /Kaprin AD, Starinsky VV, et al. The state of cancer care in Russia, 2017. M., 2018
- American Cancer Society. Colorectal Cancer. <http://www.cancer.org/cancer/colorectal-cancer/detailedguide/colorectal-cancer-survival-rates>. Accessed October 27, 2015.
- Modulation of Fluorouracil by Leucovorin in Patients With Advanced Colorectal Cancer: Evidence in Terms of Response Rate. *J. Clin. Oncol*, 1992, 10: 896-903.
- Vernook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR). *J Clin Oncol*, 2014, 32(5s suppl): Abstr LBA3.
- Schmoll HJ et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*, 2012, 23: 2479-2516.
- Van Cutsem E. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 2016, 27: 1386-1422. doi:10.1093/annonc/mdw235.
- Van Cutsem E et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2014; 25 Suppl 3: iii1-9. doi: org/10.1093/annonc/mdl260.
- Sobrero AF et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2008 May 10, 26(14): 2311-2319.
- Seymour MT et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol*, 2013 Jul; 14(8): 749-759. Peeters M et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI + panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2014, 25: 107-116.
- Peeters M et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI + panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2014, 25: 107-116.
- Li X et al; VEGF B a survival or an angiogenic factor? *Cell Adh Migr*, 2009, 3(4): 322-327.
- Fan Zhang et al. VEGF-B is dispensable for blood vessel growth but critical for their survival and VEGF-B targeting inhibits pathological angiogenesis. *PNAS*, 2009; 106: 6152-6157.
- Arnold et al. Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study). *J Clin Oncol*, 2012, Li. Cell Adhesion & Migration (suppl): abstract CRA3503.
- Tabernero J et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 499-508 (updated 16:e262).
- Van Cutsem E 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, 30(28): 3499-3506.
- Mitchell et al. Evaluation of the Effect of Aflibercept on OS by Timing of First-Line Disease Progression: A Post-Hoc Analysis of the VELOUR Trial. *Ann Oncol*, 2014, 25(suppl2): abstract P-0226.
- Van Cutsem E et al. Aflibercept Plus FOLFIRI vs. Placebo Plus FOLFIRI in Second-Line Metastatic Colorectal Cancer: a Post Hoc Analysis of Survival from the Phase III VELOUR Study Subsequent to Exclusion of Patients who had Recurrence During or Within 6 Months of Completing Adjuvant Oxaliplatin-Based Therapy. *Target Oncol*, 2016, 11: 383-400; epub. doi: 10.1007/s11523-015-0402-9.
- Chau et al. 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.
- Martin AJM, Casado AR, Millan PI et al. Colorectal metastases resection after FOLFIRI-Aflibercept (FA) in oxaliplatin-refractory patients. ASCO GI, 2018.
- Tessen HW et al. The colorectal carcinoma – treatment research and treatment reality in oncology practices (Anti-VEGF or Anti-EGFR therapies). *Annals of Oncology*, 2016, 27(6): 498. doi: org/10.1093/annonc/mdw370.46.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Болотина Лариса Владимировна – д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России», Москва, Россия

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д.м.н., профессор, директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии Минздрава России», Москва, Россия

ЗАДУМАЙТЕСЬ ДВАЖДЫ

ПРИ ВЫБОРЕ II ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (МКРР)

ЗАЛТРАП® + FOLFIRI¹ достоверно увеличивает^{2*}:

- **общую выживаемость на 3,1 мес.**
- **выживаемость без прогрессирования в 1,5 раза**
- **частоту объективного ответа более чем в 2 раза**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап®. Регистрационный номер: ЛП-002534. Торговое название: Залтрап®, MHN: афлиберцент. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (МКРР) (у взрослых пациентов), резистентный к оксалиплатинсодержащей химиотерапии или прогрессирующий после ее применения (препарат Залтрап® в комбинации с режимом, включающим иринотекан, фторурацил, кальция фолиат (FOLFIRI). Противопоказания: гиперчувствительность к афлиберценту или любому из вспомогательных веществ препарата Залтрап®; тяжелые кровотечения; артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции; хроническая сердечная недостаточность III–IV класса (по классификации NYHA); тяжелая степень печеночной недостаточности; офтальмологическое применение или введение в стекловидное тело; беременность; период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Побочное действие. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) (всех степеней тяжести, с частотой $\geq 20\%$), наблюдавшимися, по крайней мере, на 2 % чаще при применении химиотерапевтической схемы Залтрап®/FOLFIRI, чем при применении химиотерапевтической схемы FOLFIRI, были следующие НР (в порядке снижения частоты возникновения): лейкопения, диарея, нейтропения, протеинурия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), стоматит, утомляемость, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение АД, снижение массы тела, уменьшение аппетита, носовые кровотечения, абдоминальные боли, дисфония, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и головная боль. Частота возникновения нежелательных реакций определяется в соответствии с классификацией ВОЗ следующим образом: очень часто — $\geq 10\%$; часто — $\geq 1\%$ и $< 10\%$; нечасто — $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$; редко — $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$; очень редко — $< 0,001\%$; неизвестная частота — невозможно определить по имеющимся данным. Нежелательные реакции со степенью тяжести ≥ 3 : Очень часто — инфекции, лейкопения, нейтропения, гипертензия, диарея, стоматит, астения. Часто — нейтропенические инфекции/сепсис, фебрильная нейтропения, обезвоживание, снижение аппетита, головная боль, артериальная тромбоэмболия, венозная тромбоэмболия, кровотечения, боль в животе, боль в верхней части живота, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), протеинурия, астения, увеличение АСТ, АЛТ, потеря веса. Нечасто — гиперчувствительность, затруднение дыхания, носовое кровотечение, дисфония, боль в области ротоглотки, перфорация стенок ЖКТ, ректальное кровотечение, прокталгия, нарушение заживления ран, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия. Нежелательные реакции со степенью тяжести ≤ 3 : часто — назофарингит, ринорея, геморрой, зубная боль, гиперпигментация кожи.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

* По сравнению с монотерапией режимом FOLFIRI в группе пациентов с индексом соматического статуса 0 и любым количеством метастазов или с индексом соматического статуса 1 и менее чем 2 метастазами. Из группы были исключены пациенты с быстрым прогрессированием заболевания на адъювантной терапии.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап® ЛП-002534-110717.
2. Chau et al. BMC Cancer. 2014;14: 605.

С.Ф. МЕНЬШИКОВА¹, М.А. ФРОЛОВА², Е.В. ГЛАЗКОВА², М.Б. СТЕНИНА²¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

РИБОЦИКЛИБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНОЗАВИСИМОГО HER2-НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С СОХРАННОЙ ФУНКЦИЕЙ ЯИЧНИКОВ

Методом выбора при лечении метастатического гормонзависимого рака молочной железы независимо от возраста является гормонотерапия (ГТ), даже при наличии висцеральных метастазов. Сейчас появились препараты нового класса – ингибиторы циклин-зависимых киназ, которые существенно повышают эффективность ГТ и препятствуют развитию резистентности к ней. Исследование MONALEESA-7, которое изучало применение ингибиторов циклин-зависимых киназ в комбинации с гормонотерапией и овариальной супрессией у пациенток молодого возраста с сохранной функцией яичников, не нашло различий в эффективности и безопасности данных препаратов по сравнению с пациентками в менопаузе. Наш клинический опыт убедительно демонстрирует эффективность и безопасность комбинации рибоциклиба с ГТ и овариальной супрессией у больной в пременопаузе с висцеральными метастазами.

Ключевые слова: метастатический гормонзависимый рак молочной железы, гормонотерапия, ингибиторы циклин-зависимых киназ, рибоциклиб

S.F. MENSHIKOVA¹, M.A. FROLOVA², E.V. GLAZKOVA², M.B. STENINA²¹ FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Oncology² FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy

RIBOCICLIB IN THE FIRST-LINE THERAPY FOR METASTATIC HORMONE-DEPENDENT HER2-NEGATIVE BREAST CANCER IN PATIENTS WITH INTACT OVARIAN FUNCTION

Treatment of choice of metastatic hormone-dependent breast cancer regardless of age is hormone therapy (HT) even with visceral metastases. Now we have a new class of drugs called inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6, which significantly increase effectiveness of HT and prevent development of resistance to HT. In MONALEESA-7 inhibitor of cyclin-dependent kinases 4/6 ribociclib was studied in combination with ovarian suppression and hormone therapy in young patients with preserved ovarian function, and found no differences in the efficacy and safety of these drugs compared with menopausal patients. Our clinical experience strongly demonstrates the safety and efficacy of ribociclib in combination with HT and ovarian suppression in premenopausal patient with visceral metastases.

Keywords: metastatic hormone-dependent breast cancer, hormone therapy, cyclin-dependent kinase inhibitors, ribociclib.

Около 20% всех случаев рака молочной железы (РМЖ) диагностируются у больных моложе 50 лет и примерно в половине случаев бывают гормонозависимыми. В целом РМЖ у молодых женщин характеризуется более агрессивным течением [1]. Согласно рекомендациям крупнейших онкологических сообществ, гормонотерапия (ГТ) является методом выбора при лечении метастатического гормонзависимого HER2-негативного РМЖ независимо от возраста и в случае эффективности позволяет длительно контролировать болезнь и сохранять хорошее качество жизни пациентов. Наличие висцерального поражения и множественных метастазов в костях при отсутствии признаков висцерального криза не является противопоказанием к назначению ГТ [2].

Механизм действия гормональных препаратов различен, но все они в конечном счете уменьшают стимулирующее влияние эстрогенов на опухолевую ткань.

Несмотря на патогенетический механизм действия и таргетный принцип назначения эндокринных препаратов, рано или поздно наступает устойчивость к этому виду терапии, а иногда опухоль является первично резистентной к ГТ, несмотря на высокую экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона. Этот факт поддерживает интерес ученых к созданию препаратов, способных преодолеть резистентность к ГТ. Наиболее изучаемой группой препаратов такой направленности вот уже несколько лет являются ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6, которые, не обладая самостоятельной активностью, существенно повышают эффективность гормонотерапии и препятствуют развитию резистентности.

Рак характеризуется потерей контроля над клеточным циклом. Циклинзависимые киназы являются главными регуляторами этого процесса, влияя на смену фаз клеточного цикла. Гиперактивация циклинзависимых киназ 4/6

характерна для многих раков, в т.ч. гормонозасимого РМЖ, и приводит к утрате пролиферативного контроля. Ингибиторы циклинзависимых киназ препятствуют синтезу ДНК путем ареста перехода клетки из G1 в S фазу и, таким образом, снижают пролиферативную активность опухоли [3]. В настоящее время в России для лечения метастатического гормонозависимого РМЖ зарегистрированы два препарата данной группы – палбоциклиб и рибоциклиб. Оба препарата в сочетании со стандартными средствами эндокринотерапии, согласно данным крупных рандомизированных исследований III фазы, существенно (практически вдвое) увеличивают безрецидивный период в первой-второй линиях терапии у больных HER2-негативным гормонозависимым РМЖ по сравнению с ГТ в монорежиме [4–7]. Несмотря на то что клиническая эффективность палбоциклиба и рибоциклиба практически идентична, существуют некоторые различия в профиле токсичности, принципах редукции доз и мониторинге в процессе лечения.

Если говорить о лечении больных метастатическим гормонозависимым РМЖ пременопаузального возраста, то, согласно рекомендациям, им необходима овариальная супрессия с последующим назначением ГТ по тем же принципам, что и у больных в менопаузе. Предпочтительным методом овариальной супрессии является двусторонняя овариоэктомия, которая позволяет надежно выключить яичники и безопасно назначить ингибиторы ароматазы и фулвестрант. Однако часть женщин, особенно молодого возраста, психологически не готовы к этой процедуре и отказываются от ее выполнения. Кроме того, ожидание операции может отложить начало лечения, что нежелательно, особенно если речь идет о висцеральных или симптомных метастазах. В таком случае допустимо назначение аналогов ГнРГ с целью выключения функции яичников, при этом желательно периодически контролировать уровень эстрадиола для подтверждения достижения менопаузы. Единственным исследованием, которое изучало возможность назначения ГТ с сочетанием с ингибиторами циклинзависимых киназ 4/6 в качестве 1-й линии терапии у больных в пременопаузе, является исследование MONALEESA-7. В этом рандомизированном исследовании 3 фазы приняли участие 672 пациентки в возрасте 18–59 лет, не достигшие менопаузы. Допускалось применение гормональной или химиотерапии в нео- или адьювантном режиме, равно как и одной линии химиотерапии по поводу метастатической болезни. В качестве ГТ больные получали тамоксифен или нестероидные ингибиторы ароматазы на фоне овариальной супрессии гозерелином. Экспериментальная группа (n = 335) получала рибоциклиб 600 мг внутрь ежедневно 3 недели, далее 1 неделя перерыв, контрольная группа (n = 337) – плацебо в том же режиме. Было продемонстрировано существенное увеличение выживаемости без прогрессирования в группе рибоциклиба: 23,8 мес. в группе рибоциклиба против 13,0 мес. в группе плацебо (отношение рисков 0,55; $p < 0,0001$) [8]. Таким образом, эти результаты сопоставимы с результатами исследования MONALEESA-2, в котором было показано, что рибоциклиб + летрозол имели преимущество в отношении ВБП по сравнению с монотерапией летрозолом в первой линии лечения у паци-

ентов в постменопаузе [9]. Не было получено каких-либо новых сигналов по токсичности и переносимости комбинации рибоциклиба в сочетании с ГТ.

В отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России накоплен опыт лечения больных диссеминированным гормонозависимым РМЖ с использованием ингибиторов циклинзависимых киназ. Представляем клиническое наблюдение успешной гормонотерапии летрозолом и рибоциклибом в рамках исследования ComPLEEment-1 пациентки молодого возраста с метастазами гормонозависимого РМЖ в печени и костях.

Пациентка У., впервые обратилась к врачу в 2011 г. в возрасте 40 лет в связи с наличием опухолевого образования в левой молочной железе. При обследовании был диагностирован местнораспространенный первично неоперабельный РМЖ, клинически – T4N2M0; выполнена биопсия опухоли, гистологически – инфильтративный протоковый вариант, G2; иммуногистохимически – гиперэкспрессия рецепторов эстрогенов (5 баллов) и прогестерона (5 баллов), без гиперэкспрессии HER2, Ki67 20%. Сохранная функция яичников. Неоадьювантно получила 6 курсов химиотерапии по схеме FAC (500/50/500 мг/м²), зафиксирована частичная регрессия опухоли, достигнуто оперable состояние. 05.04.2012 г. выполнена радикальная мастэктомия слева с сохранением грудных мышц. В удаленном материале III ст. лечебного патоморфоза. Аменорея с января 2012 г. Адьювантно получала тамоксифен 20 мг/сут в течение 5 лет (прием завершен в апреле 2017 г.), лучевую терапию. В ноябре 2017 г. (в возрасте 46 лет) при плановом обследовании (по данным КТ) выявлены множественные очаги в обеих долях печени (контрольные очаги 55 и 28 мм), опухолевый узел в мягких тканях передней грудной стенки, многочисленные очаги повышенного накопления РФП в костях (остеосцинтиграфия), R-логически подтверждено наличие множественных смешанных метастазов в костях скелета. Выполнена биопсия одного из очагов в печени, гистологически – метастаз инфильтративного протокового рака, иммуногистохимически – гиперэкспрессия рецепторов эстрогенов (8 баллов), без гиперэкспрессии рецепторов прогестерона (0 баллов) и HER2, Ki67 50%. Выполнена пункция метастаза в мягких тканях передней грудной стенки, получены клетки рака. При осмотре: жалобы на умеренные боли в нижнегрудном отделе позвоночника, в правом подреберье, требующие периодического назначения НПВС. Состояние относительно удовлетворительное, данные по органам – без особенностей. Послеоперационный рубец, периферические лимфоузлы, правая молочная железа – визуально и пальпаторно без опухолевой патологии. Печень +1 см от края реберной дуги, при пальпации плотноэластичной консистенции, безболезненная. АД 145/85 мм рт. ст., ЧСС 82 уд/мин. в покое. В общем анализе крови – без отклонений от нормы, в биохимическом анализе крови – повышение уровня АСТ и АЛТ, не превышающее 2 норм. Аменорея с 2012 г.; при определении гормонального статуса ФСГ 35 мМЕ/мл, эстрадиол 190 пг/мл (соответствуют пременопаузе). Согласно данным осмотра и обследования, без признаков висцерального криза.

Рисунок. Компьютерная томография органов брюшной полости



КТ на скрининге

КТ через 3 месяца терапии

КТ через 10 месяцев терапии

Назначена терапия летрозолом 2,5 мг/сут внутрь ежедневно (в сочетании с овариальной супрессией гозерелином 3,6 мг п/к 1 раз в 4 нед.) и рибосиклибом 600 мг/сут внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день, интервал 7 дней, к настоящему моменту длительность терапии составляет 10 мес., лечение переносит без серьезной токсичности (нейтропения 2–3 ст., не требующая редукции доз; дважды – отсрочка начала очередного цикла в связи с нейтропенией 3 ст. на 2 и 3 дня; без удлинения интервала QTc по данным ЭКГ). При первой оценке эффекта через 12 нед. терапии зафиксирована частичная регрессия очагов в печени (*рис.*) и мягких тканях передней грудной стенки, признаки репарации очагов деструкции в костях. Эффект сохраняется по настоящее время. Пациентка получает остеомодифицирующие препараты (золедронат 4 мг в/в 1 раз в 28 дней), отмечает полное исчезновение болей в костях. У нее нет никаких субъективных побочных эффектов, она продолжает работать и поддерживать обычный образ жизни.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность длительного эффективного контроля болезни с помощью комбинированной гормонотерапии летрозолом (в сочетании с овариальной супрессией гозерелином) и рибосиклибом у пациентки молодого возраста с висцеральными метастазами (в печени) и множественным метастатическим поражением костей. Лечение обладает хорошей переносимостью и управляемой токсичностью, позволяет поддерживать высокое качество жизни. Это в очередной раз подтверждает, что комбинация ГТ с ингибиторами циклинзависимых киназ 4/6 является предпочтительной опцией первой линии терапии у больных метастатическим гормонозависимым РМЖ, а если говорить о комбинации с рибосиклибом, то и у больных в пременопаузе.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Tancredi R et al. Endocrine Therapy in Premenopausal Hormone Receptor Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2 Negative Metastatic Breast Cancer: Between Guidelines and Literature. *The Oncologist*, 2018, 23(8): 974–981.
2. Cardoso F. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast*, 2014 Oct, 23(5): 489–502.
3. Boyle F et al. Hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer: Impact of CDK4/6 inhibitors on the current treatment paradigm. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018 Oct, 14(Suppl 4): 3–11. doi: 10.1111/ajco.13064.
4. Finn RS, Martin M, Rugo H et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1925–36.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1738–48.
6. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 425–39.
7. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 2465–72. JCO2018789909.
8. Tripathy D et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lanc Onc*, 2018 Jul, 19(7): 904–915.
9. Foukakis T. Ribociclib in premenopausal women with advanced breast cancer (Commentary). *Lanc Onc*, 2018 Jul, 19(7): 850–852.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Меньшикова София Фатиховна – врач-ординатор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Фролова Мона Александровна – к.м.н., научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Глазкова Елена Владимировна – аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Стенина Марина Борисовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фармсубстанциям, 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 фармсубстанций
- ▶ Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций (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

ЦЕТУКСИМАБ В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА:

ИСТОРИЯ ВОПРОСА И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В настоящее время продолжается поиск наиболее оптимальных режимов лекарственной терапии метастатического колоректального рака (мКРР), в результате использования которых предполагаются увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ); улучшение качества жизни пациентов. Благодаря значительному прогрессу в химиотерапии (ХТ) и хирургическом лечении мКРР, использованию мультидисциплинарного подхода алгоритмы лечения больных изменились. Увеличение продолжительности жизни пациентов наблюдается при использовании всех трех наиболее активных при данном заболевании химиопрепаратов: оксалиплатина (Оха), иринотекана (Ири), фторпиримидинов. Включение таргетного препарата цетуксимаба в современные режимы лечения мКРР привело к статистически достоверному увеличению частоты объективных ответов (ЧОО), медианы ВБП и ОВ. В статье приводятся результаты наиболее значимых клинических исследований, посвященных изучению эффективности анти-EGFR препарата цетуксимаба в комбинации со стандартными режимами ХТ в I и II линиях лекарственного лечения мКРР, а также представлено клиническое наблюдение успешного использования цетуксимаба в терапии мКРР.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак (мКРР), таргетная терапия, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), моноклональное антитело (МКА), цетуксимаб, химиотерапия (ХТ), иринотекан, оксалиплатин, фторпиримидины.

A.D. DARENSKAYA, N.V. DOBROVA, B.M. MEDVEDEVA

Blokhin National Medical Cancer Research Center of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

CETUXIMAB IN TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER: BACKGROUND AND CLINICAL OBSERVATION

Today, the researchers continue the search for the most optimal regimens of drug therapy for metastatic colorectal cancer (mCRC) which are supposed to increase progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), improve patient quality of life. Due to significant progress in chemotherapy (CT) and surgical treatment of mCRC, and the multidisciplinary approach, the treatment algorithms have changed. The increase in life expectancy of patients is observed when all three of the most active chemotherapy drugs in this disease: oxaliplatin (Oxa), irinotecan (Iri), fluoropyrimidines are administered. The inclusion of the targeted drug cetuximab in modern mCRC treatment regimens led to a statistically significant increase in the objective response rate (ORR), median PFS and OS. The article presents the results of the most significant clinical studies of the efficacy of the anti-EGFR drug cetuximab in combination with standard CT regimens for the first- and second-line treatment of mCRC, and describes a clinical case of the successful use of cetuximab in mCRC therapy.

Keywords: metastatic colorectal cancer (mCRC), targeted therapy, epidermal growth factor receptor (EGFR), monoclonal antibody (MAB), cetuximab, chemotherapy (CT), irinotecan, oxaliplatin, fluoropyrimidines.

Одним из ключевых этапов улучшения результатов лечения метастатического колоректального рака (мКРР) было внедрение в клиническую практику (по мере развития представления о молекулярных нарушениях при мКРР) препаратов так называемой таргетной терапии (target – мишень), т.е. терапии направленного действия, основным принципом которой является избирательное воздействие на строго определенные, патогенетически обоснованные молекулярные мишени, присущие только опухолевым клеткам (ферменты, рецепторы, сигнальные пути).

Одним из препаратов данной группы является цетуксимаб – химерное моноклональное антитело (МКА) класса G (IgG1), обладающее высокой специфичностью и примерно в 10 раз большей аффинностью к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR), чем его естественные лиганды: трансформирующий фактор роста (TGF-α) и эпителиальный

фактор роста (EGF). Конкурентное связывание цетуксимаба с экстрацеллюлярным доменом EGFR опухолевых клеток предотвращает лиганд-индуцированное фосфорилирование внутриклеточного тирозинкиназного домена и последующую активацию внутриклеточных путей передачи сигнала [1]. Прекращается подача сигнала к ядру клетки, и, соответственно, происходят подавление клеточной пролиферации, ингибирование индуцированного опухолью неоангиогенеза, угнетение миграции, инвазии опухолевых клеток и метастазирования с одновременным потенцированием апоптоза и повышением чувствительности клеток к химиотерапии (ХТ) [2]. Более того, связывание цетуксимаба с EGFR приводит к димеризации рецептора с последующим эндоцитозом и внутриклеточной деградацией антитело-рецепторного комплекса. За счет этого механизма происходит снижение плотности EGFR на поверхности клетки. Цетуксимаб как МКА класса IgG1 также может активиро-

вать иммунную систему и запускать внутренние механизмы антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC). В результате иммунная система начинает распознавать и уничтожать раковые клетки, экспрессирующие EGFR [3–5]. Каскад реакций, вызываемый воздействием на EGFR, связан с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) и ангиогенезом через фосфатидилинозитол-3-киназу, протеин-серин/треонинкиназу и mTOR. Следовательно, один из важнейших противоопухолевых эффектов цетуксимаба заключается в подавлении избыточной продукции VEGF опухолевыми клетками и последующего неоангиогенеза в опухоли [6–8], а также стимуляции выработки собственных Т-киллеров, которые вызывают лизис опухолевой клетки.

Изначально применение цетуксимаба у больных мКРП было одобрено в сочетании с иринотеканом (Iri) при сформировавшейся устойчивости к последнему. Поводом для этого послужило европейское многоцентровое исследование BOND, в котором сравнивалась эффективность комбинации цетуксимаб + Iri и монотерапии цетуксимабом. В исследование были включены 329 пациентов, рандомизированных в вышеуказанные группы в соотношении 2:1. Полный эффект не был достигнут ни в одной из групп, частичный эффект наблюдался в 22,9% случаев в 1-й группе против 10,8% – в группе монотерапии цетуксимабом. Медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) составили для группы цетуксимаб + Iri 4,1 и 8,6 мес., 1,5 и 6,9 мес. – для группы цетуксимаб в монорежиме соответственно [9].

В многоцентровом исследовании III фазы EPIC изучалась эффективность комбинации цетуксимаба с Iri против Iri в монорежиме у больных мКРП с гиперэкспрессией EGFR, получавших фторпиримидины или оксалиплатин (Оха) в I линии ХТ. Исследование не показало достоверно значимого увеличения медианы ОВ в группе комбинированного лечения (10,7 против 10,0 мес.), что, по всей вероятности, объясняется тем, что около половины больных из контрольной группы (46,9%) после прогрессирования получали цетуксимаб. В то же время комбинация Iri + цетуксимаб показала достоверно значимое увеличение медианы ВБП (4,0 против 2,6 мес.) и значительно большую частоту общих ответов (16,4% против 4,2%) [10].

В исследовании II фазы у больных с диссеминированным колоректальным раком (КРП) изучалась эффективность комбинации цетуксимаб + Iri + S-1 (пероральный фторпиримидин) во II линии лечения. Всем пациентам Iri назначался внутривенно (в/в) каждые 2 нед. в дозе 100 мг/м²; S-1 – перорально 80–120 мг/сут в течение 2 нед., с последующим 2-недельным перерывом (режим IRIS). Цетуксимаб вводился еженедельно 34 больным (400 мг/м² – 1 введение, далее 250 мг/м²) и каждые 2 нед. – 23 больным (500 мг/м²). Комбинация цетуксимаб + IRIS показала свою высокую эффективность в обеих группах. Объективный эффект достиг 34,4% в группе с еженедельным введением цетуксимаба и 31,8% – в группе с введением цетуксимаба каждые 2 нед. Медиана ВБП составила 4,2 мес. (95% доверительный интервал (95% ДИ) 3,5–4,9) и 6,1 мес. (95% ДИ 4,1–8,1) соответственно (ОР 0,752, 95% ДИ 0,413–1,372, $p = 0,350$). Негематологическая токсичность ≥ 3 ст. встречалась досто-

верно чаще в группе введения цетуксимаба каждые 2 нед. (диарея – 23,5% против 52,2%, $p = 0,005$; стоматит – 2,9% против 30,4%, $p = 0,046$). Таким образом, в сочетании с химиотерапией IRIS рекомендован еженедельный режим введения цетуксимаба [11].

К настоящему времени известны многочисленные исследования, доказывающие эффективность цетуксимаба не только во II линии, но и в I линии терапии мКРП.

Представляют интерес результаты II фазы исследования XT FOLFOX-4 в сочетании с цетуксимабом в I линии лечения пациентов мКРП с гиперэкспрессией EGFR. В исследование включены 62 пациента с неоперабельным мКРП, без предшествующего лечения, у 52 из них доказана гиперэкспрессия EGFR. Пациенты получили: цетуксимаб в стандартном режиме (1 доза – нагрузочная (400 мг/м²), 120-минутная инфузия, начиная со 2-го введения – по 250 мг/м², 60-минутная инфузия, 1 раз в неделю) в сочетании с FOLFOX-4 (Оха 85 мг/м² + лейковорин (LV) 200 мг/м², 2-часовая инфузия + 5-фторурацил (5-FU) 400 мг/м² в/в струйно, затем 600 мг/м² в виде 22-часовой инфузии в 1-й и 2-й дни. Цикл – каждые 2 нед.). Оценены 43 случая. Общий эффект составил 72%, в т. ч. 4 (9%) полных и 27 (63%) частичных эффектов. У 10 (23 %) пациентов отмечена стабилизация болезни (СБ). ВБП составила 10,2 мес. Десяти больным удалось выполнить оперативные вмешательства в объеме радикальной резекции метастазов. Побочные эффекты III–IV ст.: кожная сыпь – 30,2% случаев, диарея – 25,6%, нейротоксичность – 25,6%, нейтропения – 20,9%, стоматит/мукозит – 16,3% [12].

В исследовании ACROBAT [13] изучали эффективность цетуксимаба (Эрбитукса) в стандартном режиме в комбинации с FOLFOX-4 у пациентов с гиперэкспрессией EGFR и не получавших ранее ХТ. Общая эффективность комбинации FOLFOX-4 с цетуксимабом, оцененная у 42 пациентов, составила 81% при 5% полных регрессий (ПР). СБ наблюдали в 17% случаев, прогрессирование заболевания (ПЗ) – только у 2% больных. Контроль роста опухоли составил 98%, медиана ВБП – 12,3 мес. У 7 из 9 пациентов с изначально неоперабельными метастатическими очагами в печени после проведенного лечения удалось выполнить радикальную резекцию метастазов в печени.

Еще одно исследование по изучению цетуксимаба в комбинации с Оха-содержащей ХТ проведено у 41 пациента КРП [14]. Изучался режим еженедельного введения цетуксимаба с еженедельной схемой FUFOX (Оха 50 мг/м² + 5-FU 1500/2000 мг/м², 24-часовая инфузия + LV 500 мг/м²). Объективный ответ наблюдали у 54% пациентов.

В качестве примера эффективности цетуксимаба также могут быть представлены результаты исследования II фазы, где в I линии терапии сравнили режим XELOX и аналогичную схему с включением цетуксимаба в стандартном режиме. У 67 оцененных больных включение цетуксимаба в терапию увеличило частоту объективного ответа (ЧОО) с 33 до 53%. Побочные эффекты III–IV ст. встречались одинаково часто, за исключением кожной токсичности, характерной для цетуксимаба (6 vs 0%) [15].

По результатам других исследований эффективность цетуксимаба с комбинациями на основе Оха (режимы

FOLFOX, FUFOX, XELOX) в I линии терапии мКРП составила 57–72%, с контролем роста опухоли 77–95% и медианой ВБП 8,1–12,3 мес. Особого внимания заслуживает медиана ОВ, которая достигла в одном из исследований 30 мес. [16].

При попытке комбинировать цетуксимаб с режимом FLOX (Оха/струйный 5-FU/LV) получены негативные результаты. Добавление цетуксимаба к этой комбинации не улучшило результаты I линии терапии, медианы ОВ и ВБП численно были даже выше в группе только ХТ. С точки зрения авторов, возможным объяснением является неблагоприятное взаимодействие цетуксимаба именно со струйным введением 5-FU [17].

Наиболее крупным рандомизированным исследованием III фазы по определению роли цетуксимаба в I линии противоопухолевой терапии мКРП является исследование CRYSTAL [18, 19]. Оно посвящено изучению эффективности комбинации цетуксимаба с режимом FOLFIRI (Iri 180 мг/м², день 1; LV 400 мг/м² (при L-форме 200 мг/м²), день 1; 5-FU 400 мг/м² в/в струйно, день 1 с последующей инфузией 2400 мг/м², в/в, в течение 46 ч, цикл – каждые 2 нед.) (группа А) (n = 599) в сравнении с эффективностью режима FOLFIRI (группа В) (n = 599) в I линии лечения мКРП с гиперэкспрессией EGFR. Были рандомизированы 1217 больных (608 – в группу с цетуксимабом (группа А) и 609 больных – в группу без цетуксимаба (группа В), оценка эффективности произведена у 1198, токсичности – у 1202 пациентов. Главным параметром оценки являлась ВБП, оценивали также ЧОО, частоту контроля роста опухоли, ОВ, качество жизни больных, профиль токсичности. Комбинация цетуксимаба с режимом FOLFIRI достоверно повысила непосредственную эффективность лечения с 38,7 до 46,9% (p = 0,004) и медиану ВБП (с 8,0 до 8,9 мес.) (p = 0,048), снизив риск прогрессирования опухолевого процесса на 15% (HR = 0,851), следствием чего явилось увеличение одногодичной выживаемости (с 23 до 34%). Достоверных различий в ОВ не наблюдалось (19,9 vs 18,6 мес. для групп А и В соответственно, p = 0,30). Эффективность режима FOLFIRI + цетуксимаб оказалась выше у больных с изолированным метастатическим поражением печени (57,4 vs 43,3%), что привело к достоверному повышению частоты радикальных резекций у данной подгруппы (9,8 vs 4,5%, p = 0,027) и увеличению медианы ВБП (11,4 vs 9,2 мес., p = 0,023). Переносимость комбинации FOLFIRI + цетуксимаб была удовлетворительной. При сравнении выраженной токсичности (III–IV ст.) в группе А (FOLFIRI + цетуксимаб) отмечен более высокий процент нейтропений – 26,7% (в сравнении с 23,3% – в группе В (FOLFIRI)), кожной токсичности – 18,7% (в сравнении с 0,2% – в группе В, p < 0,001) и диареи – 15,2% случаев (в сравнении с 10,5% в группе В). В группе больных, получавших FOLFIRI + цетуксимаб, отмечались также инфузионные реакции (2,3%), которых не было в группе FOLFIRI (0%) (p < 0,001).

Крупное рандомизированное исследование III фазы OPUS (n = 337) посвящено изучению эффективности цетуксимаба в комбинации с другим стандартным режимом I линии ХТ – режимом FOLFOX4 в сравнении с только ХТ FOLFOX4 в I линии лечения мКРП с экспрессией

EGFR [20]. Главная цель исследования – сравнение непосредственной эффективности данных режимов. Оценивались также: продолжительность ответа, возможность контроля опухолевого процесса, ВБП, ОВ, частота последующих радикальных резекций печени, безопасность. Выбор лечения осуществлялся путем рандомизации, после которой больным 1-й лечебной группы (n = 169) проводили лечение цетуксимабом (в стандартном еженедельном режиме) в комбинации с режимом FOLFOX4, пациентам 2-й группы (группа контроля) (n = 168) – в режиме FOLFOX4. Комбинация цетуксимаба с режимом FOLFOX4 повышала ЧОО (45,6% vs 35,7%), хотя статистической достоверности в различии не получено (p = 0,064). Не получено также различий между медианами ВБП в обеих группах (7,2 мес.). Продemonстрирован более значимый контроль роста опухоли (85,2% vs 81,0%). Отмечены 80% увеличение количества резекций (с 3,6% до 6,5%) и увеличение частоты радикальных хирургических вмешательств (с 2,4% до 4,7%) на фоне комбинированного режима. У пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG 0–1 и изолированным метастатическим поражением печени получены еще более высокие результаты: ответ на терапию с добавлением цетуксимаба наблюдали у 49,0% vs 36,8% (в группе стандартной терапии) (p = 0,032) и у 54,0% vs 36% больных (p = 0,094) соответственно. Добавление цетуксимаба к режиму FOLFOX4 не сопровождалось повышением токсичности III–IV ст., за исключением характерных для цетуксимаба кожных (в виде сыпи) (14,1% vs 0%) и инфузионных (4,1% vs 1,8%) реакций. Не зарегистрировано ни одного летального исхода, связанного с цетуксимабом.

Изучение эффективности цетуксимаба в I линии лечения мКРП было начато до получения данных о предикторном значении статуса гена KRAS. Показанием для назначения препарата в то время являлось наличие гиперэкспрессии EGFR, определяемое иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Анализ результатов исследований в зависимости от типа («дикий» или «мутированный») гена KRAS проведен ретроспективно. На конгрессе ASCO GI в 2010 г. представлены данные метаанализа по сравнению эффективности комбинации цетуксимаба + ХТ с ХТ в I линии лечения мКРП при «диком» типе KRAS, а также в соответствии со статусом гена BRAF. Метаанализ проведен на основе суммарных индивидуальных данных больных, участвовавших в двух исследованиях: CRYSTAL и OPUS. Результаты анализа показали, что по сравнению с одной ХТ включение цетуксимаба в I линию лечения мКРП при отсутствии мутации KRAS снижает риск прогрессирования болезни на 34%, риск смерти – на 19% (статистически значимые отличия), более чем в 2 раза повышает ЧОО и достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов. Таким образом, ретроспективный анализ результатов исследований CRYSTAL и OPUS в зависимости от типа KRAS показал значение последнего как предиктора чувствительности/рефрактерности к цетуксимабу в I линии лечения мКРП. Это было подтверждено и в других клинических исследованиях [21–23]. Подтверждено также негативное прогностическое значе-

ние мутации гена BRAF (у 10% больных с «диким» типом KRAS) для I линии лечения KPP. При этом мутация генов KRAS и BRAF не встречается одновременно.

До 2013 г. перед назначением цетуксимаба в обязательном порядке проводилось определение мутационного статуса опухоли, которое заключалось в исследовании 2 экзона гена KRAS. Именно отсутствие мутации во 2 экзоне (12 и 13 кодоны) обозначалось как KRASwt и позволяло надеяться на выигрыш от анти-EGFR MKA [22–24]. В связи с тем, что ответ на лечение при наличии «дикого» типа гена KRAS оставался недостаточным (около 40%), был продолжен поиск дополнительных маркеров эффективности терапии MKA к EGFR. В 2013 г. применение технологии секвенирования нового поколения позволило выявить, что кроме мутаций во 2 экзоне есть еще целый ряд мутаций, коррелирующих с неэффективностью анти-EGFR-терапии (так называемые «редкие» мутации в экзонах 3 и 4 гена KRAS, а также мутации в гене NRAS). Отсутствие всех определяемых новым методом мутаций (и KRAS, и NRAS) стали обозначать как RASwt («дикий» тип всех генов семейства RAS).

Известно, что мутации гена NRAS (2–2,5% случаев KPP) и мутации в 20 экзоне гена PI3K (2,5–3% случаев) достоверно ассоциируются с плохим ответом на лечение MKA к EGFR [25–27]. По данным De Roock et al., количество больных с объективным ответом на терапию среди пациентов с мутациями NRAS составляло 7,7% против 38,1% – среди пациентов с «диким» типом генов KRAS и NRAS. Больные с мутациями в 20 экзоне гена PI3K вовсе не ответили на лечение по сравнению с 36,8% ответивших – среди пациентов с «диким» типом KRAS и PI3K [25, 26, 28].

Частота встречаемости мутации гена BRAF при KPP составляет 5–11%. Более чем 90% этих нарушений представлены точечной мутацией в 600-м кодоне 15-го экзона, ведущей к замене валина на глутаминовую кислоту (V600E). Наличие данной мутации характеризуется отсутствием ответа на терапию MKA к EGFR. При ретроспективном анализе Di Nicolantonio et al. было отмечено, что ни один из пациентов с «диким» типом гена KRAS не ответил на лечение MKA к EGFR при наличии мутации V600E в гене BRAF [29]. Таким образом, мутации в гене BRAF имеют не только прогностическое, но и предиктивное значение [30]. В результате проведенных исследований была выявлена более узкая, но более чувствительная к ингибиторам EGFR группа больных.

В рандомизированном исследовании CECOG/CORE1.2.001, обновленные данные которого представлены на ASCO-2009, сравнивали эффективность цетуксимаба в сочетании с FOLFOX6 (n = 77) или FOLFIRI (n = 74) в I линии терапии мКРР. При анализе всей популяции результаты лечения в обеих группах были одинаковыми по всем параметрам, включая медиану ВБП (8,6 и 8,3 мес.), медиану ОБ (17,4 и 18,9 мес.), частоту регрессий (43 и 45%) и контроль роста опухоли (83 и 77% соответственно). KRAS-статус достоверно коррелировал с ВБП и ОБ во всей популяции и в подгруппе цетуксимаб + FOLFOX6. Отсутствие достоверной взаимосвязи KRAS-статуса и результатов лечения комбинацией цетуксимаб + FOLFIRI,

возможно, связано с небольшим количеством больных с «диким» типом KRAS в этой подгруппе.

Данные о повышении непосредственной эффективности лечения при комбинации цетуксимаба с ХТ при EGFR-позитивном мКРР, а также последующие данные о предикторном значении статуса гена KRAS явились основанием для изучения эффективности цетуксимаба в комбинации с современными режимами ХТ у больных с изолированным метастатическим поражением печени. Исследование CELIM проведено при наличии исходно нерезектабельных метастазов KPP, экспрессирующего EGFR, в печени при отсутствии первичной опухоли и метастатического поражения других органов. Ожидаемая резектабельность после ХТ как критерий включения не рассматривалась [16]. Путем рандомизации больные разделены на 2 группы: цетуксимаб + FOLFOX6 и цетуксимаб + FOLFIRI. Объективный эффект достигнут у 68% больных, получавших цетуксимаб + FOLFOX6, и у 57% пациентов, получавших цетуксимаб + FOLFIRI. Таким образом, еще раз показана равная эффективность обоих режимов ХТ I линии. Анализ результатов лечения в зависимости от экспрессии EGFR в первичной опухоли или метастазах, определяемых ИГХ методом, также не выявил достоверных различий. Непосредственная эффективность лечения зависела от статуса KRAS и была достоверно выше при «диком» типе по сравнению с мутированным. Оба режима хорошо переносились, из побочных явлений III–IV ст. на фоне FOLFOX6 чаще встречались тромбоцитопения (p = 0,011), тошнота и рвота (p = 0,040), нейропатия ≥II ст. (p = 0,00021), на фоне FOLFIRI – инфекционные осложнения (0,023) и алоpecia ≥II ст. (p = 0,043). Объективный эффект при «диком» KRAS и «диком» BRAF составил 72% vs 40% – при мутации гена BRAF (p = 0,003). Таким образом, результаты исследования CELIM подтверждают данные, полученные в исследованиях CRYSTAL и OPUS.

V. Heinemann et al. в 2008 г. проводили сравнение цетуксимаба в комбинации с режимами XELOX или XELIRI. В исследования включены 185 больных, результаты оценены у 149 из них (71 и 78 – по группам соответственно). Эффективность комбинаций была одинаковой: частота регрессий составила 59 и 54%, СБ – 37 и 31%, контроль роста опухоли достигнут в 96 и 85% случаев с медианой ВБП 7,9 и 6,7 мес. соответственно.

На ASCO-2010 представлен финальный анализ рандомизированного исследования AIO CRC-группы по изучению режимов XELOX и XELIRI в сочетании с цетуксимабом в I линии лечения у 177 пациентов с мКРР. Цетуксимаб применялся в стандартном еженедельном режиме; Iri 200 мг/м², день 1; капецитабин 1600 мг/м²/сут, дни 1–14-й (XELIRI); Оха 130 мг/м², день 1; капецитабин 2000 мг/м²/сут, дни 1–14-й (XELOX). Высокие ЧОО (46,1 и 47,7%) и частота контроля над болезнью (74,2 и 77,3%) доказаны для обеих групп. Медиана ВБП и медиана ОБ составили 6,3 и 21,1 мес. для режима XELIRI и 7,7 и 25,5 мес. – для режима XELOX. Наиболее частыми побочными эффектами были диарея III–IV ст. (15,7 и 19,3%), кожная токсичность (12,4 и 20,5%) и сенсорная нейропатия (1,1 и 15,7%) для групп XELIRI и XELOX соответственно [31].

В вышеуказанных исследованиях не проводилось сравнения групп ХТ с включением пероральных фторпиримидинов в сочетании с цетуксимабом и аналогичных режимов ХТ без цетуксимаба. Эта задача была решена в рандомизированном исследовании III фазы COIN, в котором, кроме того, сравнили непрерывную и интермиттирующую терапию мКРР [32], а также оценили эффективность добавления цетуксимаба к Оха-содержащим режимам ХТ [33]. Включены 2445 больных, рандомизированы на 3 группы: А (контрольная) – непрерывная ХТ до ПЗ: XELOX или FOLFOX (по выбору исследователя); В – непрерывная ХТ до ПЗ: XELOX или FOLFOX+ цетуксимаб; С – прерывистая (интермиттирующая) ХТ: XELOX или FOLFOX в течение 12 нед., затем наблюдение с оценкой каждые 6 нед., при ПЗ – возобновление того же режима ХТ. Основная цель исследования – ОВ. Медиана ОВ в группе А составила 19,6 мес., в группе С – 18,0 мес., различия недостоверны. В период с 6 до 9 мес. от начала терапии ПЗ отмечалось у большего числа пациентов группы С по сравнению с группой А, в отдаленные сроки показатели выравнивались: 2 года живы без ПЗ 7,7 и 7,6% соответственно. Основные показатели качества жизни были выше в группе С, однако контроль боли через 24 нед. терапии лучше обеспечивался с помощью непрерывного лечения ($p = 0,00029$). Исходно в программу включались все пациенты, независимо от мутационного статуса, затем был проведен анализ эффективности при опухолях без мутации KRAS [34]. Результаты оказались достаточно неожиданными. Медианы ОВ в сравниваемых группах практически не различались и составили 17,9 мес. – для группы только ХТ (KRASwt; $n = 367$) и 17,0 мес. – для группы ХТ + цетуксимаб (KRASwt; $n = 362$), ОР 1,04; $p = 0,67$. Медиана ВБП также оказалась абсолютно одинаковой – 8,6 мес. Авторы не рекомендовали добавление цетуксимаба к режиму XELOX у больных мКРР без мутации KRAS. Отмечалась меньшая медиана ОВ по сравнению с другими программами. На основании полученных в исследовании результатов был сделан вывод, что анти-EGFR МКА цетуксимаб не должен назначаться одновременно с пероральным фторпиримидином.

Комбинация цетуксимаба с режимом FOLFOXIRI (Оха 85 мг/м² + Iri 180 мг/м² + LV 200 мг/м² – день 1 + 5–FU 400 мг/м² в/в струйно, день 1 с последующей инфузией 1800 мг/м², в течение 46 ч каждые 2 нед.) использована в I линии лечения 42 пациентов при нерезектабельных метастазах КРР в печень. Объективный эффект достигнут у 80,9% больных, у 11,9% из них зарегистрирована ПР. Медиана ВБП составила 10 мес., медиана ОВ – 27,2 мес., одногодичная выживаемость – 79%.

В исследование POCHER включены 43 больных мКРР, имевших исходно нерезектабельные метастазы в печени, у некоторых из них одновременно выявлены метастазы в легких [35]. Больным назначали цикловую ХТ цетуксимабом в комбинации с режимом FOLFOXIRI. После проведения 8 циклов терапии проводили оценку резектабельности процесса. В зависимости от результатов либо продолжали терапию в течение 3 мес., либо выполняли резекцию метастазов в печени с последующей лекарственной терапией на протяжении 3–5 мес. В результате лечения

объективный эффект зарегистрирован у 79% больных, радикальная резекция метастазов в печени выполнена у 58% пациентов, 2-годичная выживаемость составила 63%.

Основным побочным эффектом при применении цетуксимаба является угреподобная пустулезная сыпь, локализуемая преимущественно на лице и верхней половине туловища [36–38]. В большинстве случаев сыпь появляется через несколько дней после введения первой дозы цетуксимаба, достигает максимума своего развития через 2–3 нед. и может спонтанно ослабевать в течение последующих недель и месяцев даже на фоне продолжения терапии цетуксимабом. К другим характерным проявлениям токсичности цетуксимаба относятся: паронихий, нарушение электролитного баланса, а также аллергические реакции при введении препарата [39].

Наличие кожной сыпи, по данным большинства исследований, является фактором, предсказывающим эффективность лечения с включением цетуксимаба [9, 40]. Практически во всех клинических исследованиях выявлена прямая корреляция степени выраженности кожной токсичности и эффективности терапии ингибиторами EGFR (может объясняться тем фактом, что в кератиоцитах, клетках кожных и волосных фолликулов отмечается высокая экспрессия EGFR; ингибирование EGFR приводит к их апоптозу) [41–44].

Данные всех вышеприведенных исследований подтвердили не только эффективность, но и безопасность цетуксимаба в разных подгруппах и популяциях больных и привели к одобрению его использования при мКРР. Сегодня цетуксимаб прочно интегрирован в терапию мКРР.

Представляем клиническое наблюдение успешного использования цетуксимаба в лечении мКРР.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной К., 65 лет, обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по поводу рака прямой кишки T₄N₂M₁ (IV стадия) (гистологически: низкодифференцированная аденокарцинома (АК)) с метастатическим поражением печени, опухолевым тромбозом левой ветви воротной вены с распространением на главный ствол воротной вены.

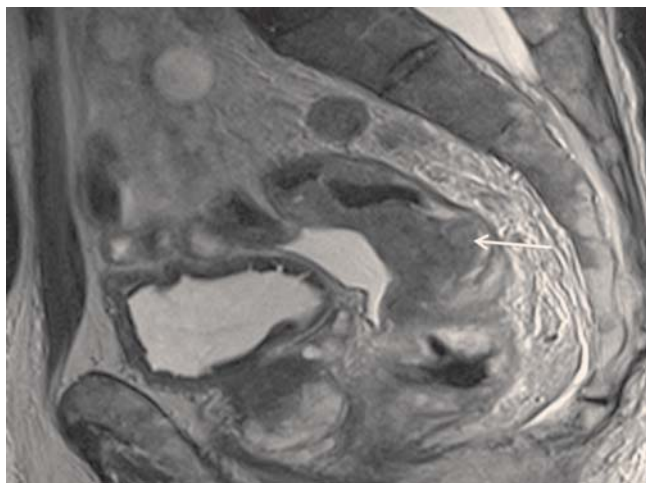
При комплексном обследовании до начала лечения:

Опухолевые маркеры: раково-эмбриональный антиген (РЭА) – 33,33 нг/мл; СА 19,9 – 75 Ед/мл.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза: опухоль определяется в виде полуциркулярного утолщения стенок верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки. Дистальный край опухоли – на расстоянии около 71 мм от анального края, выше верхнего края т. puborectalis на 38 мм. В краниокаудальном направлении опухоль имеет протяженность 51 мм. Проксимальный край опухоли – выше уровня тазовой брюшины. Опухолевая ткань инфильтрирует кишечную стенку на 10–11 часах, с вовлечением тазовой брюшины (максимальная глубина инвазии – около 10 мм). Определяется не менее 4 лимфатических узлов (л/у) мезоректальной клетчатки, с нечеткими, неровными контурами и гетерогенным МР-сигналом, раз-

мерами до 19 мм в диаметре. Признаки инвазии экстрамуральных сосудов малого и среднего калибра. Наименьшее расстояние до мезоректальной фасции (1 мм) на 6 часах на уровне тел S1-S2 позвонков обусловлено патологически измененными л/у. Потенциальный латеральный край резекции вовлечен. Заключение: рак прямой кишки (МРТ стадия T4, N2, Mx, EMVI+, CRM+) (рис. 1).

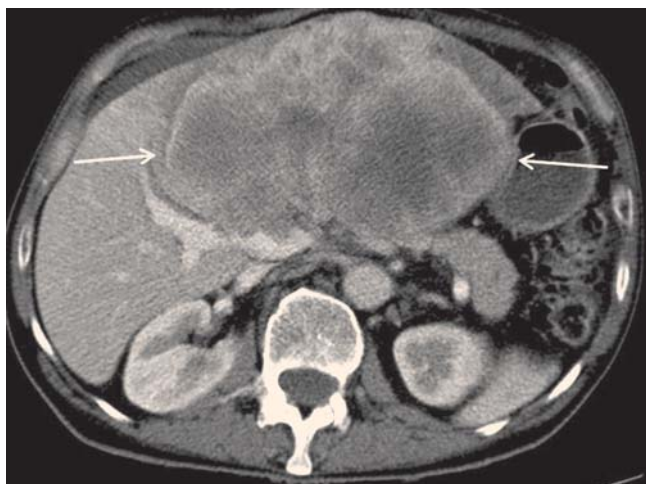
Рисунок 1. МРТ органов малого таза до начала лечения, сагиттальная проекция, T2



Опухоль прямой кишки (стрелка)

При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости (ОБП) с в/в контрастированием в левой доле печени определяется массивный гипervasкулярный опухолевый конгломерат, плотностью 70 ед Н, размером 16,2 x 10,3 см (стрелки), распространяющийся на S8,5 правой доли, подавляющий ствол воротной вены, врастающий в левую ветвь воротной вены. В структуре опухолевого конгломерата определяются зоны некроза (рис. 2).

Рисунок 2. Рентгеновская КТ ОБП до начала лечения



Венозная фаза. В/в контрастирование с йодгексолом. Метастаз КРР в печени (стрелки)

Учитывая размер выявленного образования в печени и необходимость проведения дифференциальной диагностики между первичной опухолью печени и метастазом КРР в печени, под УЗИ-контролем выполнена биопсия опухолевого образования левой доли печени. Гистологически: умеренно дифференцированная АК толстокишечного типа.

АФП – 3,52 МЕ/мл.

ПЦР-секвенирование генов KRAS, NRAS, BRAF: в 12 и 13 кодонах 2 экзона, а также в 61 кодоне 3 экзона гена KRAS мутации не обнаружено; в 12 и 13 кодонах 2 экзона, а также в 61 кодоне 3 экзона гена NRAS мутации не обнаружено; в 599–601 кодонах 15 экзона гена BRAF мутации не обнаружено.

В исследованном материале с помощью маркеров BAT 25, BAT 26, APC, D2S123, Mfd15 обнаружен высокий уровень микросателлитной нестабильности опухолевой ДНК (MSI-H).

18.05.2017 г. – имплантация подкожного венозного порта.

С 05.2017 г. по 09.2017 г. в отделении ХТ и комбинированного лечения злокачественных опухолей осуществлено 6 введений лекарственной терапии I линии в режиме: Ir 180 мг/м² – 290 мг в/в капельно (кап.), 90-минутная инфузия, день 1; Оха 85 мг/м² – 140 мг в/в кап., 120-минутная инфузия, день 1; LV 400 мг/м² – 650 мг в/в кап., 120-минутная инфузия, день 1; 5-FU 2400 мг/м² – 3850 мг в/в кап., 46-часовая инфузия с использованием помпы со скоростью 6 мл/ч. С учетом отсутствия мутаций генов KRAS; NRAS; BRAF к проводимой ХТ был добавлен анти-EGFR-препарат цетуксимаб.

В связи с гематологической токсичностью после 3 курса ХТ (нейтропения IV ст.; анемия III ст.), начиная с 4 курса ХТ дозы химиопрепаратов редуцированы на 25%.

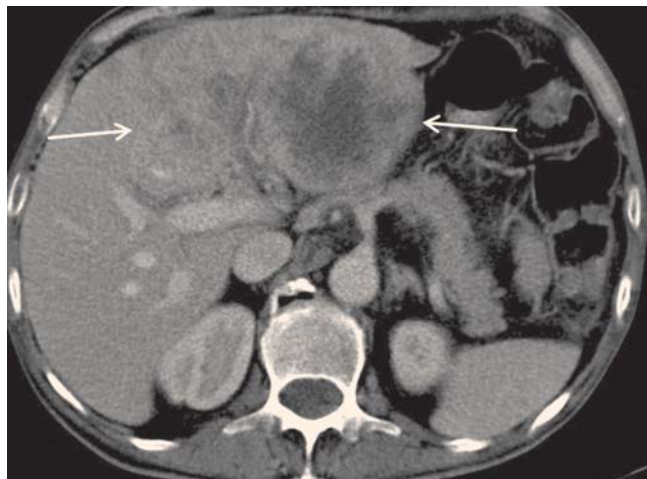
При контрольном обследовании после 3 введений картина следующая: размеры опухолевого конгломерата в печени уменьшились до 12,3 x 7,6 см (стрелки), плотность снизилась до 50 ед Н, зоны некроза существенно не изменились, тромбоз левой ветви воротной вены – в прежнем объеме (рис. 3).

При контрольном обследовании после 6 введений: опухолевые маркеры: РЭА – 7,26 нг/мл; СА 19,9 – 25,34 Ед/мл.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ОБП: левая доля печени опухолево изменена, границы опухолевого образования – крайне нечеткие, размеры около 8,2 x 5,9 x 5,5 см, в правой доле очаговые образования не определяются. Левая ветвь воротной вены – до 0,8 см, кровоток не регистрируется, в просвете – изоэхогенные тромботические массы.

В связи с проведенным лечением, резектабельностью очагов в печени 29.09.2017 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме: «Liver first» левосторонней гемигепатэктомии, резекции первого сегмента печени, холецистэктомии, лимфодиссекции. Операция паллиативная. Оставлена первичная опухоль в прямой кишке. При гистологическом исследовании операционного материала: в печени – метастатическое разрастание АК кишечного типа, с признаками лечебного патоморфоза 2 ст. Опухоль расположена на расстоянии менее 1 мм от линии резекции печени. Два л/у гепатодуоденальной связки – с реактивными изменениями.

Рисунок 3. Рентгеновская КТ ОБП после 3 введений лекарственной терапии I линии (трехкомпонентный режим ХТ + анти-EGFR-терапия цетуксимабом)



Венозная фаза. В/в контрастирование с йогексолом. Уменьшение размеров метастаза в печени (стрелки)

Для решения вопроса о возможности хирургического лечения первичного опухолевого очага в прямой кишке выполнена МРТ органов малого таза с в/в контрастированием: фиброз представляет порядка 75% от остаточной опухолевой ткани TRG2 (по Мандарт). Опухоль определяется в виде полуциркуляторного поражения стенок верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки до 6 мм (ранее – до 10 мм). Дистальный край опухоли – на расстоянии 98 мм от анального края (ранее – 71 мм), выше уровня верхнего края т. puborectalis на 74 мм (ранее – 38 мм). В краниокаудальном направлении опухоль располагается выше уровня тазовой брюшины. Опухолевая ткань инфильтрирует кишечную стенку на 10–11 часах с вовлечением тазовой брюшины. Максимальная глубина инвазии – 6 мм, представлена преимущественно фиброзной тканью (ранее – 10 мм). Нельзя исключить минимальную инвазию петли сигмовидной кишки на участке 2 мм. Ранее определяемые л/у мезоректальной клетчатки (с признаками опухолевого поражения на уровне от нижней половины S1 до нижней половины S3 на 4–6 часах) уменьшились в размерах до 8 x 5 мм (ранее – до 19 мм), в их структуре отмечается нарастание фиброзного компонента (признаки наличия опухолевой ткани сохраняются). Определяются признаки инвазии сосудов малого калибра (степень инвазии уменьшилась). Наименьшее расстояние до мезоректальной фасции (1 мм) на 6 часах на уровне S1-S2 обусловлено патологически измененными л/у, наименьшее расстояние до брюшины (0 мм) на 11–12 часах – за счет распространения самой опухоли. Потенциальный латеральный край резекции (в рамках TME) вовлечен (рис. 4).

При контрольном обследовании перед вторым этапом хирургического лечения (резекцией прямой кишки):

Опухолевые маркеры РЭА – 1,24 нг/мл; СА 19,9 – 3,48 Ед/мл.

Колоноскопия + RRS: на уровне 10 см от ануса визуализируется опухоль, которая занимает ½ окружности.

29.11.2017 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме: Чрезбрюшная резекция прямой кишки с форми-

рованием аппаратного сигморектоанастомоза по типу «конец в конец», дренирование брюшной полости. Трансверзостомия. Интраоперационно: данных за метастазы не получено. В брюшной полости выпота нет. Очаговых уплотнений в правой доле печени не выявлено. При ревизии – в ректосигмоидном отделе толстой кишки обнаружена плотная бугристая опухоль до 5,0 см в диаметре, визуально прорастающая висцеральную брюшину. Выполнена чрезбрюшная резекция прямой кишки с формированием аппаратного сигморектоанастомоза по типу «конец в конец». Трансверзостомия. При гистологическом исследовании операционного материала: разрастание АК со слабовыраженным лечебным патоморфозом 1 ст., с инвазией всех слоев стенки кишки и выходом комплексов опухоли в прилежащую клетчатку. В краях резекции кишки элементов злокачественного роста нет. В 1 из 9 л/у – метастазы АК.

При обследовании до начала адъювантной ХТ:

Опухолевые маркеры: РЭА – 1,7 нг/мл; СА 19,9 – 14,6 Ед/мл.

УЗИ ОБП: структура печени – без очаговых образований.

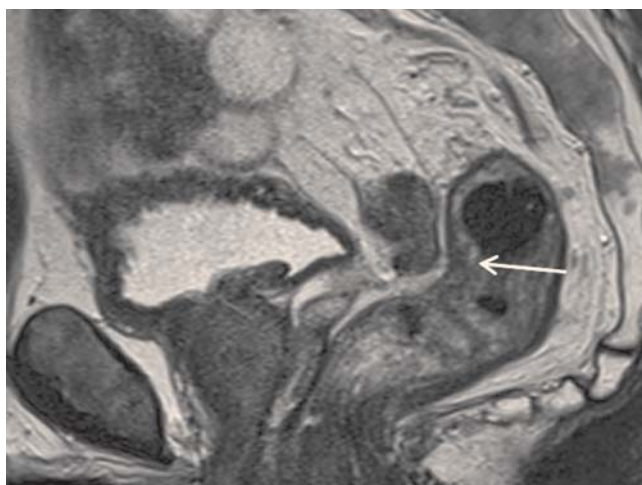
В области ворот печени – без УЗ-признаков метастазов.

С 01.2018 г. по 03.2018 г. в отделении ХТ и комбинированного лечения злокачественных опухолей проведено 4 курса адъювантной ХТ в режиме XELOX (Оха 130 мг/м² – 200 мг в/в кап., 2-часовая инфузия, день 1; капецитабин 2000 мг/м² – 3000 мг, per os, в 2 приема (вечер: 3 капс. по 500 мг, утро: 3 капс. по 500 мг), дни 1–14, 1 нед. – перерыв. Цикл – каждые 3 нед.). Нежелательные явления: периферическая сенсорная нейропатия I ст.; нейтропения II ст.

При очередном комплексном контрольном обследовании в 04.2018 г.: прогрессирование заболевания в виде появления метастаза в зоне резекции печени.

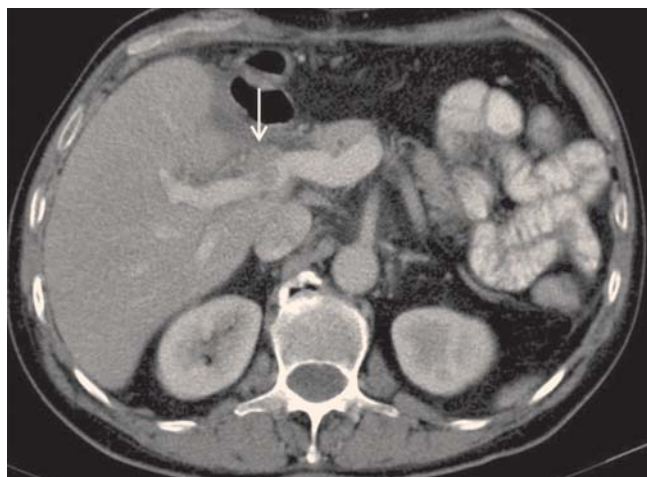
КТ ОБП до и после в/в контрастирования: правая доля печени увеличена (нижний ее край – на уровне крыла подвздошной кости). Вдоль края резекции определяется билома (головка

Рисунок 4. МРТ органов малого таза после 6 введений лекарственной терапии I линии (трехкомпонентный режим ХТ + анти-EGFR-терапия цетуксимабом), сагиттальная проекция, T2



Опухоль прямой кишки (стрелка)

Рисунок 5. Рентгеновская КТ ОБП через 7 мес. после оперативного вмешательства в объеме: «Liver first» левосторонней гемигепатэктомии, резекции первого сегмента печени, холецистэктомии, лимфодиссекции



Венозная фаза. В/в контрастирование с йогексолом. Подозрение на рецидив (стрелка)

стрелки), казди от которой визуализируется объемное образование размером 1,5 x 1,4 см, пролабирующее в просвет воротной вены (стрелка) – подозрение на рецидив (рис. 5).

С целью дообследования выполнена МРТ ОБП с в/в контрастированием, по данным которой в области резекции печени определяется рецидивная опухоль, деформирующая воротную вену, инфильтрирующая печеночную паренхиму, размером 1,7 x 1,5 см (стрелка), в крае резекции печени определяется билома (головка стрелки) (рис. 6).

ПЭТ-КТ: в печени – 2 сливающихся метастаза: по краю резекции с макс. SUV 24,12 – до 3,0 x 2,9 x 2,7 см (прорастающий стенку воротной вены с субтотальным заполнением ее просвета на протяжении до 3,0 см) и вышерасположенный с макс. SUV 14,88 – до 1,1 см. В других отделах печени по КТ определяются единичные гиподенсные очаги без очагового накопления РФП. В парапанкреатической клетчатке – единичные л/у до 1,6 x 0,7 см без очагового накопления РФП. Определяется диффузное накопление РФП по ходу послеоперационного шва в стенках сигморектоанастомоза до макс. SUV 4,97. Заключение: получены данные о наличии активной опухолевой ткани в печени. Изменения в области сигморектоанастомоза могут быть обусловлены воспалительным процессом. В других исследованных отделах патологической ткани с гиперметаболической активностью РФП не выявлено.

МРТ ОБП с в/в контрастированием (перед началом III линии лекарственной терапии) (анти-EGFR-терапия цетуксимабом в сочетании с режимом ХТ FOLFIRI): в области резекции печени определяется рецидивная опухоль, инфильтрирующая воротную вену, печеночную паренхиму, размеры которой увеличились до 3,0 x 2,7 см (стрелка) (рис. 7).

С учетом местного рецидива метастазов КРР в печени с вовлечением воротной вены хирургическое лечение (повторная резекция печени) нецелесообразно.

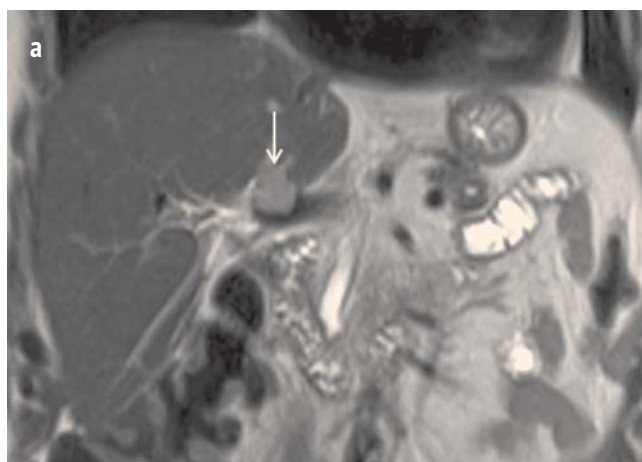
Проведение дистанционной лучевой терапии нецелесообразно в связи с высоким риском развития некроза опухолевого узла, высокой вероятностью развития массивного кровотечения (инвазия стенки воротной вены, увеличение внутрипросветного компонента).

С учетом предыдущего лечения, распространенности процесса принято решение о проведении ХТ.

С 06.2018 г. по 09.2018 г. в отделении ХТ и комбинированного лечения злокачественных опухолей осуществлено 7 введений III линии лекарственной терапии в режиме: терапия анти-EGFR-препаратом цетуксимабом по стандартной схеме + ХТ в режиме: FOLFIRI (Iri 180 мг/м² – 310 мг в/в кап., 90-минутная инфузия, день 1; LV 200 мг/м² – 500 мг в/в кап., 120-минутная инфузия, день 1; 5-FU 400 мг/м² – 700 мг в/в стр.; 5-FU 2400 мг/м² – 4150 мг в/в кап., 46-часовая инфузия с использованием помпы со скоростью 6 мл/ч).

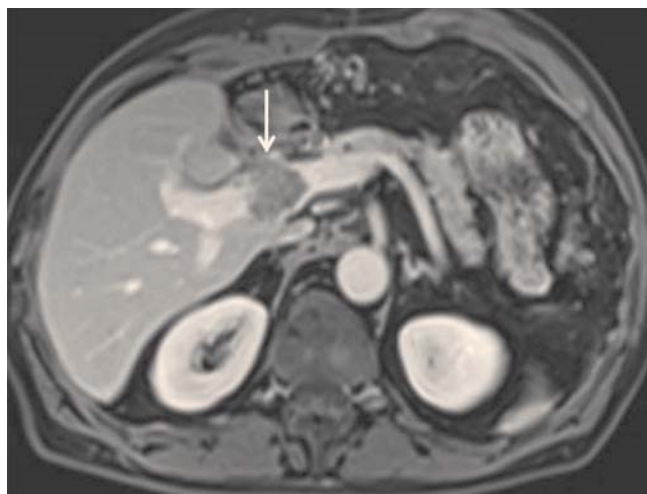
В связи с гематологической токсичностью после 2-го введения ХТ (нейтропения IV ст.) проводилась терапия

Рисунок 6. МРТ ОБП через 7 мес. после оперативного вмешательства в объеме: «Liver first» левосторонней гемигепатэктомии, резекции первого сегмента печени, холецистэктомии, лимфодиссекции



T2, фронтальная проекция (а), венозная фаза, аксиальная проекция (б). Рецидивная опухоль (стрелка), билома в крае резекции печени (головка стрелки)

Рисунок 7. МРТ ОБП перед началом III линии лекарственной терапии (анти-EGFR-терапия цетуксимабом в сочетании с режимом ХТ FOLFIRI), венозная фаза, аксиальная проекция



Увеличение размеров рецидивной опухоли (стрелка)

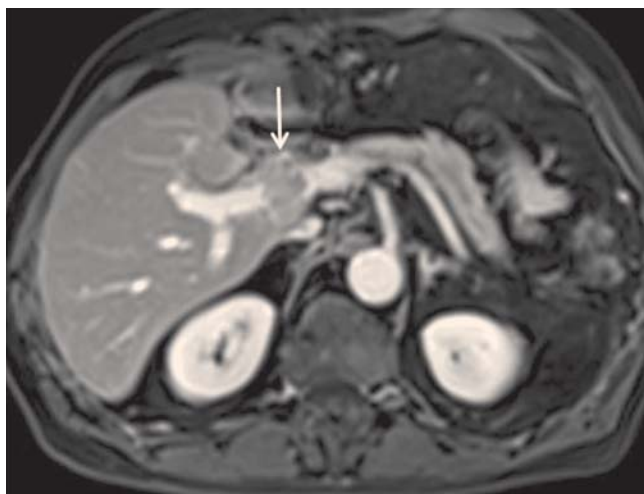
гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ). В связи с гастроинтестинальной токсичностью после 6-го введения ХТ (диарея II ст. на протяжении 5 дней) 7-й курс ХТ проводился в несколько модифицированном режиме (без струйного введения 5-FU).

При контрольном МРТ-обследовании после 5 введений в области резекции печени определяется рецидивная опухоль, инфильтрирующая воротную вену, печеночную паренхиму, размеры которой уменьшились до 2,1 x 2,0 см (рис. 8).

Таким образом, на фоне проведения лекарственной терапии I линии (трехкомпонентный режим ХТ + анти-EGFR-терапия цетуксимабом) достигнута частичная регрессия метастазов в печени больших размеров + выраженный эффект со стороны первичной опухоли прямой кишки, что позволило выполнить радикальные оперативные вмешательства. Время до прогрессирования заболевания составило 11,0 мес. (время от момента выполнения оперативного вмешательства в объеме: «Liver first» левосторонней гемигепатэктомии, резекции первого сегмента печени, холецистэктомии, лимфодиссекции до прогрессирования заболевания – 7 мес.).

На основании общеизвестных данных об эффективности использования цетуксимаба в режиме реиндукции после перерыва в лечении в III линии лекарственной терапии пациенту вновь было рекомендовано проведение анти-EGFR-терапии цетуксимабом в сочетании с режи-

Рисунок 8. МРТ ОБП после 5 введений III линии лекарственной терапии (анти-EGFR-терапия цетуксимабом в сочетании с режимом ХТ FOLFIRI), венозная фаза, аксиальная проекция



Уменьшение размеров рецидивной опухоли (стрелка)

мом ХТ FOLFIRI. Длительность лечения в вышеуказанном режиме – 3,6 мес.*. Длительность наблюдения – 17 мес.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая рассмотрение представленного клинического наблюдения, необходимо отметить, что ХТ мКРП прошла большой путь от эмпирического назначения тех или иных режимов к стройной системе персонализированных лечебных алгоритмов, базирующихся на клиническом течении заболевания и учете молекулярно-генетических особенностей опухоли. Эта стратегия привела к значительному (с 6 мес. до 2 лет) увеличению медианы продолжительности жизни больных мКРП. Таких результатов можно достичь, если пациенту проводить терапию 3 активными химиопрепаратами (иринотекан, оксалиплатин, фторпиримидины) в сочетании с таргетной терапией. В настоящее время необходим дифференцированный подход к выбору тактики лечения больных диссеминированным КРП. Основываясь на клинических данных и данных молекулярного анализа, можно приблизиться к понятию индивидуализации лечения больных при данной патологии, и приведенное нами клиническое наблюдение ярко это продемонстрировало.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Goldstein N et al. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res*, 1995, 1: 1311-1318.
- Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res*. 2001, 7: 2958-2970.
- Arteaga C. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19(Suppl. 18): 325-40S.
- Lenz H-J. Cetuximab in the management of colorectal cancer. *Biol Targ Ther*, 2007, 1(2): 77-91.
- Mendelsohn J et al. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003, 21: 2787-2799.
- Moosmann N, Heinemann V. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Exp Opin Biol Ther*, 2007, 7(2): 243-256.
- Vallbohmer D et al. Molecular determinants of cetuximab efficacy. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23: 3536-3544.
- Vincenzi B et al. Angiogenesis modifications related with cetuximab plus irinotecan as anti-

- cancer treatment in advanced colorectal cancer patients. *Ann. Oncol.*, 2006, 17: 835-841.
9. Cunningham D et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351(4): 337-345.
 10. Sobrero AF et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26(14): 2232-2240.
 11. Komatsu Y et al. Phase II trial of irinotecan plus s-1 (IRIS) with cetuximab (IRIS/Cet) as second-line treatment in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): HCGSG0902—Comparison of administration interval in cetuximab treatment. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*, 2015, 33(Suppl. 3): 746 p.
 12. Diaz-Rubio E et al. Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil(5-FU)/folinic acid (Fa) (FOLFOX-4) in first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) – expressing metastatic colorectal cancer: An intentional phase 2 study. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, abstr. 3535.
 13. Van Cutsem E et al. An international phase II study of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). *Ann Oncol*, 2004, 15(Suppl. 3): abstr. 339P.
 14. Seufferlein T, Ditttrich C et al. A phase I/II study of cetuximab with 5-fluorouracil plus weekly oxaliplatin in first – line treatment of patients with metastatic colorectal cancer expressing epidermal growth factor receptor. *ASCO*, 2005, abstr. 3644.
 15. Borner M, Mingrone W, Koeberle D et al. The impact of cetuximab on the capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) combination in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCC): A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) *Proc. ASCO*, 2006, 3551.
 16. Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E et al. Phase II Trial of Cetuximab in Combination With Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 5225–5232.
 17. Tveit K, Guren T, Glimelius B et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line therapy of metastatic colorectal cancer: the NORDIC VII study (NCT0014314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *J Clin Oncol*, 2011, 29(Suppl. 4): abstr. 365.
 18. Van Cutsem E, Nowacki M et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of pts with metastatic colorectal cancer. *CRYSTAL trial. ASCO*, 2007, abstr. 4000.
 19. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(Suppl. 18): 164S.
 20. Bokemeyer C et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(5): 663-671.
 21. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol*, 2008, 19: 508–515.
 22. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer*, 2007, 96: 1166–1169.
 23. Lievre A, Bachet JB, Boige V et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 374–379.
 24. Custodio A, Feliu J. Prognostic and predictive biomarkers for epidermal growth factor receptor-targeted therapy in colorectal cancer: beyond KRAS mutations. *Critic Rev Oncol Hematol*, 2013, 85: 45–81.
 25. Горбунова В.А. Необходимость углубленного анализа RAS-мутаций для стратегии лекарственной терапии колоректального рака. *Онкологическая колопроктология*, 2014, 1: 7-13. /Gorbunova VA. The need for an in-depth analysis of RAS mutations to develop therapeutic strategy for colorectal cancer. *Онкологическая колопроктология*, 2014, 1: 7-13.
 26. Семенов Н.Н. Высокая активность вектибикса у больных метастатическим колоректальным раком с диким типом гена RAS. *Онкологическая колопроктология*, 2014, 2: 18–21. /Semenov NN. High activity of Vectibix in patients with wild-type RAS mCRC. *Онкологическая колопроктология*, 2014, 2: 18–21.
 27. Lambrechts D. The role of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations as markers of resistance to cetuximab in chemorefractory metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*, 2009, 27(15S): 4020 p.
 28. De Roock W et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8): 753-762.
 29. Di Nicolantonio F et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26(35): 5705-5712.
 30. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab FOLFOX-4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1023–1034.
 31. Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U et al. Final analysis of the randomized trial of the German AIO CRC study group: Cetuximab plus XELIRI versus cetuximab plus XELOX as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO Meeting. Abstracts*, 2010, 28: 3540.
 32. Adams RA, Meade AM, Seymour MT et al. Intermittent vs. continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol*, 2011, 12(7): 642–653.
 33. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*, 2011, 377(9783): 2103–2114.
 34. Maughan, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based combination chemotherapy (CT) in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (ACRC): a randomised superiority trial (MRC COIN). *Eur J Cancer*, 2009, 7(3): 4 (abstr 6LBA).
 35. Garufi C, Torsello A, Tumolo S et al. POCHER (preoperative chemotherapy for hepatic resection) with cetuximab (Cmab) plus CPT-11/5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin(FA)/oxaliplatin (L-OHP) (CPT-11-FFL) in unresectable colorectal liver metastases (CLM). *J Clin Oncol*, 2009, 27: suppl. abstr e15020. 2009 ASCO Annual Meeting.
 36. Robert C et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*, 2005, 6: 491-500.
 37. Segaut S et al. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann. Oncol.*, 2005, 16: 1425-1433.
 38. Segaut S et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2005, 3: 599-606.
 39. Schrag D et al. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *Natl. Cancer Inst.*, 2005, 97(16): 1221-1810.
 40. Saltz LB et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2001, 20(2a): Abstract 7.
 41. Gullick WJ, Hughes CM, Mellon K et al. Immunohistochemical detection of the epidermal growth factor receptor in paraffin-embedded human tissues. *J Pathol*, 1991, 164: 285–289.
 42. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 803–812.
 43. Nicholson RI, Gee JM, Happer ME et al. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer*, 2001, 37(Suppl. 4): S9–15.
 44. Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol*, 2005, 23: 5235–5246.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Даренская Анна Дмитриевна – к.м.н., младший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Доброва Наталья Валериевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Медведева Бэла Михайловна – д.м.н., ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Н.В. ДОБРОВА, Е.И. БОРИСОВА, А.Д. ДАРЕНСКАЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕГАФУРА В КОМБИНАЦИИ С ИРИНОТЕКАНОМ И ОКСАЛИПЛАТИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

С целью разработки и изучения трехкомпонентного режима с пероральным фторпиримидином тегафуром (Фторафуром) для амбулаторной практики проведено исследование, в которое были включены 30 пациентов с распространенным колоректальным раком, не получавших ранее специфического лекарственного лечения. Оценены время до прогрессирования болезни (ВБП), общая выживаемость (ОВ) пациентов, получавших иринотекан + оксалиплатин + Фторафур в первой линии, а также эффективность и безопасность этого режима. У 6 пациентов был применен 3-недельный режим (рис. 1), у 24 пациентов – 2-недельный режим (рис. 2) химиотерапии.

В настоящее время получены предварительные результаты. Медиана ОВ не достигнута, медиана ВБП составила 8,5 мес. В I группе частичная регрессия метастазов достигнута у 3/6 пациентов, длительная стабилизация болезни (≥ 6 мес.) отмечена еще у 3 больных. Лечебный эффект (частичная ремиссия + длительная стабилизация ≥ 6 мес.) отмечен у всех пациентов. Длительность ВБП была от 6 до 15 мес. Во II группе эффект оценен у 24 пациентов, получивших как минимум 2 курса химиотерапии. У 14/24 больных отмечен частичный ответ (ЧО), из них 4 (16,6%) пациента радикально прооперированы, у 6 пациентов отмечалась стабилизация болезни. Таким образом, контроль над болезнью достигнут у 83,33% больных во II группе. Комбинация оксалиплатина, иринотекана и фторафура была эффективной, имела приемлемый профиль токсичности, в связи с чем может быть использована у ослабленных пациентов с диссеминированной болезнью.

Ключевые слова: колоректальный рак, химиотерапия, иринотекан, оксалиплатин, фторафур, первая линия лекарственной терапии.

N.V. DOBROVA, E.I. BORISOVA, A.D. DARENSKAYA

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

RESULTS OF USING TEGAFUR IN COMBINATION WITH IRINOTECAN AND OXALIPLATIN IN PATIENTS WITH ADVANCED COLORECTAL CANCER

A study that enrolled 30 patients with advanced colorectal cancer, who had not previously received any specific drug treatment, was conducted to develop and study a three-component regimen with oral fluoropyrimidine tegafur (Ftorafur) in outpatient practice. The study evaluated the time to disease progression (TDP), the overall survival (OS) of patients, who received irinotecan + oxaliplatin + Ftorafur in the first-line therapy, as well as the effectiveness and safety of this regimen. 6 patients received a 3-week chemotherapy cycle (Fig. 1), 24 patients – a 2-week chemotherapy cycle (Fig. 2).

The preliminary results of the study have been obtained. The median OS was not reached, the median TDP was 8.5 months. In Group I, there was partial regression of metastasis in 3/6 patients, and prolonged disease stabilization (≥ 6 months) in 3 patients. The therapeutic effect (partial remission + long-term stabilization ≥ 6 months) was observed in all patients. The duration of TDP was from 6 to 15 months. In group II, the effect was evaluated in 24 patients, who received at least 2 chemotherapy cycles. 14/24 patients had a partial response (PR), of which 4 (16.6%) patients were radically operated, 6 patients elicited disease stabilization. Thus, control over the disease was achieved in 83.33% of patients in Group II. Oxaliplatin combined with irinotecan and fluorafur was effective, had an acceptable toxicity profile, and therefore, can be used in debilitated patients with disseminated disease.

Keywords: colorectal cancer, chemotherapy, irinotecan, oxaliplatin, ftorafur, first-line therapy.

В последние десятилетия прослеживается тенденция к росту заболеваемости колоректальным раком (КРР) в развитых странах. В России среди больных с впервые установленным диагнозом КРР удельный вес пациентов с IV стадией заболевания составляет 23,7–27,6%. В различные сроки после радикального удаления первичной опухоли (ПО) метастазы выявляются почти у 50% больных [1–3]. Таким образом, в проведении лекарственного лечения по поводу метастазов нуждается большая часть больных с КРР.

В последнее десятилетие благодаря новым препаратам и лечебным схемам достигнут некоторый прогресс в

лечении больных КРР [2, 4, 5]. Широко используются новые режимы лечения с включением оксалиплатина [6–10], иринотекана [11, 12], капецитабина [2, 13–16], при этом фторпиримидины остаются базой многих лечебных комбинаций. Сочетание фторпиримидинов с другими цитостатиками и таргетными препаратами позволяет значительно усилить эффективность лечебных схем.

Проведение нескольких линий терапии, добавление к цитостатикам таргетных препаратов позволило существенно увеличить продолжительность жизни больных (до 20–24 мес.) [17–19].

Трехкомпонентные режимы, включающие три цитостатика, показав в различных исследованиях высокую эффективность (контроль над болезнью – до 80%), вошли в стандарты лечения метастатического КРР [20–23].

Кроме того, метаанализ 11 рандомизированных исследований, представленный Grothey et al. в 2004 г., выявил связь между ОВ и использованием всех трех активных противоопухолевых препаратов (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан) (HR – 0,85, $p = 0,0008$) у пациентов [24]. Тем не менее часть пациентов не могла продолжить лечение после первого прогрессирования из-за тяжести общего состояния, и только половина пациентов была пролечена тремя цитостатиками.

Таким образом, применение трехкомпонентных режимов в первой линии – достаточно оправданная тактика, возможность положительно повлиять на продолжительность жизни больных, увеличить частоту объективных ответов (ЧОО) и частоту резекций. При этом высокая токсичность этих режимов не делает возможным их использование у целого ряда больных.

Исходя из вышеизложенного, мы выбрали своей целью разработку удобного для амбулаторной практики (без необходимости установки подключичного порта), хорошо переносимого и эффективного трехкомпонентного режима с пероральным оригинальным препаратом фторафур.

Фторафур® (Тегафур) – давно разработанный препарат, ставший основным компонентом таких препаратов, как Тейсуно (S-1) и UFT. Представляет собой транспортную форму 5-фтораурацил (5-ФУ). Образование активного метаболита 5-ФУ происходит именно в опухолевых клетках в больших концентрациях за счет большей концентрации в опухоли тимидинфосфорилазы (ТФ). Это определяет низкую токсичность и высокую противоопухолевую активность фторафура. Данные литературы об успешном использовании трехкомпонентных схем с препаратами на основе тегафура, собственные результаты изучения комбинаций оксалиплатин/фторафур, томудекс/фторафур вызвали интерес к изучению комбинации иринотекан/оксалиплатин/фторафур при распространенном КРР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Целями нашего исследования были оценка ВБП, ОВ, ЧОО и изучение побочных эффектов режима оксалиплатин/иринотекан/фторафур/лейковорин при лечении диссеминированного КРР у пациентов, ранее не получавших лекарственного лечения диссеминированного КРР.

ЛЕКАРСТВА И РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ

Были разработаны и изучены два режима применения трех препаратов.

Режим лечения I

Иринотекан 150 мг/м² вводился в виде 90-минутной внутривенной инфузии в 1 день цикла.

Оксалиплатин 100 мг/м² вводился в виде 2-часовой внутривенной инфузии в 1 день цикла.

Фторафур (Тегафур) (Grindex, Латвия) использовали перорально в дозе 1,2 г (400 мг 3 р/сут) ежедневно в 1–14 дни цикла.

Лейковорин (кальций фолинат) использовали в дозе 50 мг 3 р/сут за 15–20 мин до приема тегафура ежедневно в 1–14 дни цикла.

Цикл лечения составлял 21 день.

Режим лечения II

Иринотекан 125 мг/м² вводился в виде 90-минутной внутривенной инфузии в 1 и 15 дни цикла.

Оксалиплатин 75 мг/м² вводился в виде 2-часовой внутривенной инфузии в 1 и 15 дни цикла.

Фторафур (Тегафур) (Grindex, Латвия) использовали перорально в дозе 1,2 г (400 мг 3 р/сут) ежедневно в 1–14 дни цикла.

Интервал между лечением составлял 14 дней.

Лечение прекращали при прогрессировании болезни или значительной токсичности.

Критерии включения:

- письменное согласие больного на участие в исследовании;
- гистологически верифицированный диагноз аденокарциномы толстой или прямой кишки;
- метастазы в забрюшинные или периферические лимфоузлы, печень, легкие ± наличие ПО / рецидивной опухоли;
- измеряемые ± оцениваемые проявления болезни (очаги не менее 1 см по данным КТ со срезом 5 мм);
- больные, не получавшие ранее химиотерапии (ХТ) по поводу метастатической болезни, пациенты после адъювантной ХТ с прогрессирующей не ранее чем через 6 мес. болезнью;
- общее состояние по ВОЗ 0 – 2;
- нормальные показатели крови (лейкоциты $\geq 4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $\geq 8 \text{ г/дл}$);
- нормальные биохимические показатели (общий билирубин $\leq 1,5 \text{ ВГН}$, АЛТ, АСТ, ЩФ $< 2,5 \text{ ВГН}$ при отсутствии метастазов в печени);
- АЛТ, АСТ, ЩФ $< 5 \text{ ВГН}$ при метастазах в печени, креатинин $\leq 1,5 \text{ ВГН}$ или клиренс креатинина $> 60 \text{ мл/мин}$;
- возраст от 18 до 75 лет;
- предварительная лучевая терапия, если очаг в облучаемой зоне – не единственно измеряемый.

Критерии исключения:

- предшествующая ХТ по поводу метастазов рака ободочной и прямой кишки, прогрессирующая болезнь ранее чем через 6 мес. после адъювантной терапии;
- наличие метастазов в головной мозг (по клиническим признакам);
- серьезные сопутствующие заболевания, затрудняющие проведение лечения (сердечная недостаточность, стенокардия, инфаркт миокарда в течение 1 года перед включением, неконтролируемая артериальная гипертензия, острые инфекции, некомпенсированный сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки и др. в стадии обострения);

- наличие острых или активных хронических инфекций или другие состояния и заболевания, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать проведению лечения в рамках протокола;
- беременность или кормление грудью;
- признаки кишечной непроходимости;
- другие злокачественные опухоли в анамнезе, кроме адекватно пролеченного базальноклеточного рака или рака шейки матки *in situ*, хроническая диарея и/или синдром мальабсорбции;
- обширное хирургическое вмешательство в течение 28 дней до включения в исследование.

В нашу работу были включены 30 пациентов с метастазами КРР, не получавших ранее цитостатической лекарственной терапии, у которых оценены эффективность и безопасность трехкомпонентного режима, включавшего иринотекан, оксалиплатин, фторафур. У 6 пациентов был применен 3-недельный режим (рис. 1), у 24 пациентов – 2-недельный режим (рис. 2) ХТ.

Рисунок 1. Режим лечения (I)

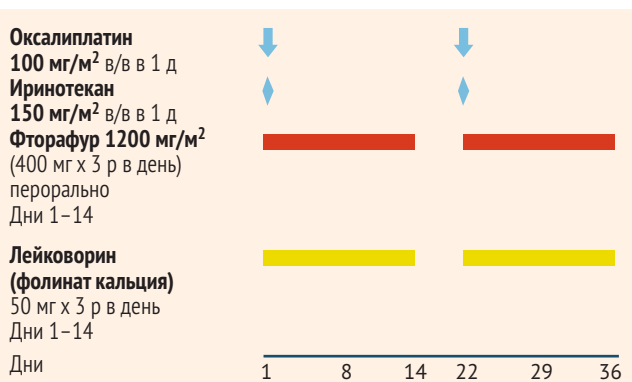
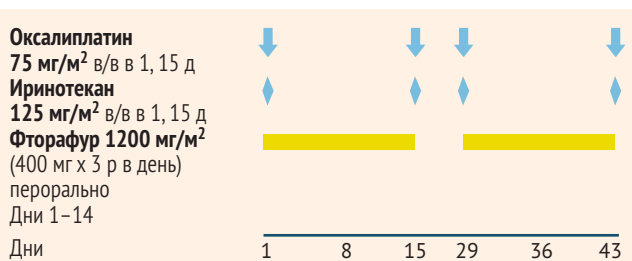


Рисунок 2. Режим лечения (II)



ОЦЕНИВАЕМЫЕ ПАРАМЕТРЫ

Объективная оценка эффективности лечения больных мКРР проводилась в соответствии с критериями RECIST каждые 2 мес. на основании данных комплексного контрольного обследования. При возможности дополнительного контроля эффективности терапии по динамике опухолевых маркеров РЭА и СА 19,9 (в случае их исходного повышения) уровень данных маркеров оценивался каждые 1–2 курса (в зависимости от динамики заболевания). При появлении новых жалоб или усилении симптомов основного заболевания, а также

других признаков, косвенно указывающих на прогрессирование опухолевого процесса, обследование больных проводили внепланово.

Изолированное повышение уровня опухолевых маркеров РЭА и СА 19,9 (при отсутствии клинических или объективных признаков прогрессирования) как прогрессирование не расценивалось.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И МОДИФИКАЦИЯ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ

Оценка степени выраженности нежелательных явлений, возникающих в процессе лекарственной терапии, осуществлялась в соответствии со стандартной шкалой токсичности NCI CTCAE, версия 4.0 (2009 г.). С целью мониторинга побочных эффектов клинический и биохимический анализы крови выполнялись еженедельно.

При развитии побочных эффектов 2 ст. (нейтропения, диарея) прием тегафура (Фторафур) прекращали досрочно. Дальнейшее лечение проводили со снижением дозы фторафура до 800 мг.

Если к началу следующего курса проявления токсичности прекращались, следующий курс проводился с использованием полной дозы оксалиплатина и сниженной дозы тегафура (Фторафур) до 800 мг. Доза иринотекана менялась.

Если к началу очередного курса лечения проявления токсичности 2 ст. (тромбоцитопения, ладонно-подошвенный синдром) сохранялись, лечение фторафуром (тегафуром), иринотеканом и оксалиплатином откладывали на 1–2–3 нед. до прекращения проявления токсичности. Затем использовали уменьшенную дозу Фторафура 800 мг.

При первом эпизоде диареи ≥3 ст. дозу иринотекана снижали до 100 мг/м², Фторафура – до 800 мг/сут. При повторном эпизоде диареи ≥2 ст. дозу иринотекана снижали до 80 мг/м², Фторафура – до 800 мг/сут.

При первом эпизоде нейтропии ≥ 3 ст. дозу иринотекана уменьшали до 100 мг/сут, Фторафура – до 800 мг/сут. При повторном эпизоде нейтропии ≥2 ст. дозу иринотекана снижали до 80 мг/м².

При развитии последующей токсичности (диарея, нейтропения) ≥3 ст. лечение по протоколу прекращали.

При повышении уровня печеночных ферментов (АСТ/АЛТ) ≥5 норм лечение иринотеканом и тегафуром (Фторафур) прерывали, возобновляли при снижении уровня АЛТ/АСТ до 3 норм и ниже.

При повышении уровня трансаминаз I–II ст. лечение не откладывали, дозы препаратов не изменяли.

Основным побочным явлением применения оксалиплатина является периферическая полинейропатия. Действия при развитии периферической полинейропатии описаны в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Лечение первым режимом получили 6 больных с метастазами КРР. ПО была удалена у 3 больных, диагноз установлен при морфологическом анализе во всех случаях.

Таблица 1. Действия при развитии периферической полинейропатии

Проявления нейротоксичности	≤ 7 дней	> 7 дней	Сохраняющаяся между циклами
Холодовая дизестезия	100%	100%	100%
Парестезия или дизестезия	100%	100%	Использовать только 1 дозу оксалиплатина, тегафур (Фторафур) продолжить
Парестезия или дизестезия с болевым синдромом	100%	Использовать только 1 дозу оксалиплатина (50%)	Отменить оксалиплатин, дозу Фторафура и лейковорина оставить без изменений
Парестезия или дизестезия с функциональными нарушениями	Прекратить лечение по протоколу		

Средний возраст пациентов составил 54 года. Ко времени начала ХТ у 5 пациентов были метастазы в печень и другие органы, из них у 4 больных – множественные метастазы в печень, у 3 присутствовала ПО, у 1 пациента были метастазы в легкие и рецидивная опухоль. Метастазы больших размеров (> 4 см) отмечены у 4 больных, у 2 – метастазы в печени более 10 см.

Лечение комбинацией оксалиплатин/иринотекан/фторафур/лейковорин получили больные с неблагоприятными характеристиками прогноза, при обследовании был более чем один пораженный орган (у одного из пациентов было поражено 4 органа; у двоих – 3, у троих – 2). Характеристика пациентов I и II групп представлена в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика пациентов I и II групп

Характеристики	Группа I N	Группа II N
Возраст (годы) Средний возраст	54 (29–73)	54,6 (37–74)
Пол Мужчины Женщины	3 3	9 15
Локализация Толстая кишка Прямая кишка	3 3	13 11
Синхронное выявление первичной опухоли и метастазов	5	-
Предшествующее хирургическое лечение: Паллиативная резекция Радикальная операция	5 2 1	11 2 9
Адьювантная химиотерапия	0	3
Лучевая терапия	0	2

Подробно характеристика проявлений болезни представлена в таблице 3. Лечение получали пациенты со значительным опухолевым поражением. Почти у 80% (19 из 24) пациентов опухолью и/или метастазами был поражен более чем один орган. Более чем у 33% пациентов опухолью были поражены 3 и более органа. Метастазы в печени больших размеров (≥4 см) были у 10 пациентов. Таким образом, в исследование были в основном включены пациенты с неблагоприятными с точки зрения ответа на ХТ характеристиками – с множественным поражением органов метастазами больших размеров.

Таблица 3. Характеристика проявлений болезни у пациентов II группы (n = 24)

Метастазы в печень + первичная опухоль	8
Метастазы в печень	2
Метастазы в печень и легкие	2
Метастазы в лимфоузлы + первичная опухоль	1
Метастазы в печень и яичник	1
Метастазы по брюшине + лимфоузлы + первичная опухоль	1
Метастазы по брюшине + яичники + печень + первичная опухоль	2
Множественные метастазы в легкие	2
Рецидив	2
Брюшина + большой сальник	1

Результаты лечения в I группе

Среднее число курсов ХТ – 9,8. Лечебный эффект оценен у 6 больных, получивших не менее 2 курсов лечения. Частичная регрессия метастазов достигнута у 3/6 пациентов, длительная стабилизация болезни (≥ 6 мес.) отмечена еще у 3 больных. Таким образом, значительный эффект (частичная ремиссия + длительная стабилизация ≥ 6 мес.) достигнута у всех пациентов. Длительность ВБП представлена в таблице 4.

В таблице 5 дана характеристика токсичности при применении препаратов в группе I.

Таблица 4. Длительность времени без прогрессирования у пациентов I группы (n = 6)

Время без прогрессирования
1 – 15 мес.
2 – 9,5 мес.
3 – 7 мес. (операция гемигепатэктомия)
4 – 6 мес. (правый отдел ободочной кишки, метастазы в печень, легкие)
5 – 6 мес. (прекратил лечение по социальным причинам)
6 – 10 мес. (прооперирован в 01.2016 г. ОВ – 34+ мес.)

Снижение дозы фторафура на 35% потребовалось у 1 больного в связи с гастроинтестинальной токсичностью (рвота II–III ст.). У 1 пациента в связи с малой поверхностью тела доза фторафура при первом назначении была снижена до 800 мг/сут. Увеличение интервала до 2 нед. было у 4 больных из-за нейтропении II и III ст. Тромбоцитопения II ст. была причиной увеличения интервала 1–2 нед. у 1 пациента.

Таблица 5. Побочные эффекты комбинации иринотекан/оксалиплатин/фторафур/лейковорин у пациентов I группы (6 больных, 57 курсов)

Токсичность	Число больных (%)			
	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Гематологическая				
Нейтропения		2 (33,3)	1 (16,6)	—
Тромбоцитопения	1 (16,6)	1 (16,6)	—	—
Анемия	2 (33,3)	1 (16,6)	1 (16,6)	—
Негематологическая				
Алоpecia	3 (50)	3 (50)	—	—
Диарея	3 (50)	2 (33,3)	1 (16,6)	—
Слабость	3 (50)	2 (33,3)	1 (16,6)	—
Стоматит	1 (16,6)	—	—	—
Рвота	1 (16,6)	1 (16,6)	1 (16,6)	—
Тошнота	2 (33,3)	1 (16,6)	—	—
Повышение уровня трансаминаз	3 (50)	1 (16,6)	—	—
Периферическая полинейропатия	4 (66,6)	2 (33,3)	—	—
Токсичность	Число курсов (%)			
	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Гематологическая				
Нейтропения	7 (11,8)	13 (22,0)	6 (10,1)	—
Тромбоцитопения	11 (18,6)	4 (6,7)	—	—
Анемия	26 (44,1)	4 (6,7)	1 (1,6)	—
Негематологическая				
Алоpecia	50 (84,7)	2 (3,3)	—	—
Диарея	15 (25,4)	9 (15,2)	4 (6,7)	—
Слабость	17 (28,8)	8 (13,5)	3 (5,1)	—
Стоматит	3 (5,1)	—	—	—
Рвота	11 (18,6)	5 (8,4)	1 (1,6)	—
Тошнота	20 (33,8)	12 (20,3)	—	—
Повышение уровня трансаминаз	9 (15,2)	2 (3,3)	—	—
Периферическая полинейропатия	45 (76,2)	10 (16,9)	—	—

Результаты лечения во II группе

Лечение режимом II проведено 24 пациентам.

В настоящее время оценен эффект у 24 пациентов, получивших как минимум 2 курса ХТ. Предварительные результаты представлены в *таблице 6*.

Таблица 6. Результаты применения комбинации оксалиплатин/иринотекан/фторафур у пациентов II группы (режим II, n = 24)

Эффект	Число пациентов	%
Частичная регрессия	14/24	58,3
Стабилизация болезни (≥ 6 мес.)	6/24	25
Контроль болезни (ЧР + СТ)	20/24	83,3
Прогрессирование	4/24	16,66

Оценка эффекта проведена у 24 больных, получивших от 2 до 11 курсов. У 14 (58,3%) больных отмечен ЧО на лечение. При этом 4 больным с частичной регрессией опухоли были проведены радикальные операции (удаление рецидивной опухоли и лимфоузлов; удаление ПО и лимфодиссекция; удаление метастазов в печень и ПО; торакоскопическая резекция метастазов в легких), затем адъювантная ХТ. В настоящее время 3 пациента находятся под наблюдением без признаков заболевания, у 1 пациента отмечено прогрессирование болезни в виде метастазов в легкие, ВБП – 10 мес. У 6 больных зарегистрирована стабилизация болезни со значительным снижением уровня опухолевых маркеров. У 2 пациентов прогрессирование болезни проявилось метастазами в кости через 4+ и 5 мес. лечения. При этом контроль над болезнью в печени и ПО сохранялся.

У 1 пациента с массивным опухолевым поражением, асцитом, муцинозной аденокарциномой прогрессирование отмечено после 2 курсов ХТ. У другого пациента с ПО, поражением яичников, брюшины и высоким уровнем MSI прогрессирование болезни также отмечено после 2 курсов ХТ.

Лечение продолжают 3 пациента. 3 пациента находятся под наблюдением без проявлений болезни. Медиана ВБП в этой группе составила 8,5 мес. Медиана ОВ в I и II группах не достигнута.

В *таблице 7* дана характеристика токсичности при применении препаратов в группе II.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая эффективность трехкомпонентных режимов подтверждена во многих исследованиях, сочетаясь при этом с достаточно выраженной токсичностью. Применение трехкомпонентных режимов позволяет повысить резектабельность.

В исследовании III фазы GONO сравнили в первой линии терапии 2 режима – FOLFIRI и FOLFOXIRI у 244 пациентов с мКРР. Эффективность составила 34 и 60%

ФТОРАФУР®

Tegafur

Туморактивируемый¹ оригинальный
фторпиримидин

Проверено временем
доказано жизнью



- Фторафур® – безопасная и эффективная альтернатива длительным инфузиям 5-ФУ при предоперационной химиолучевой терапии неоперабельного РПК^{2,5}
- Частота общего ответа при комбинации Фторафура® с Лейковорином в 2 раза выше ($p < 0,004$) в сравнении с режимом Мейо при метастазах КРР⁴
- Фторафур® обеспечивает лучшую переносимость и качество жизни в сравнении с 5-ФУ³

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Komatsu T. et al. *Clinical Cancer Research* Vol. 7, 675–681, March 2001
2. J. A. DIAZ-GONZALEZ et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 61, No. 5, pp. 1378–1384, 2005.
3. Ron G.I. et al. *Anti Cancer Drugs* 1996; 7:649-654
4. M. Nogue, et al. *European Journal of Cancer* 41 (2005) 2241–2249
5. A. CALVO et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 51, No. 5, pp. 1264–1270, 2001

($p = 0,0001$), контроль над болезнью – 68 и 81% соответственно [11]. Повышение эффективности повлияло и на увеличение медианы ОВ, которая достигла 22,6 мес. в группе FOLFOXIRI против 16,7 мес. в контрольной группе. При этом почти вдвое увеличилась частота нейтропении III–IV ст. (50% vs 28%) и диареи III–IV ст. (20% против 12%); периферическая полинейропатия II–III ст. (19% против 0%) также наблюдалась при тройной комбинации [25].

E. Vasile et al. изучили комбинацию капецитабина с оксалиплатином и иринотеканом (XELOXIRI), при исполь-

Таблица 7. Побочные эффекты комбинации иринотекан/оксалиплатин/фторафур/лейковорин у пациентов II группы (режим II) (24 больных, 175 курсов)

Токсичность	Число больных (%)			
	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Гематологическая				
Нейтропения	8 (33,3)	5 (20,8)	3 (12,5)	1 (4,2)
Тромбоцитопения	4 (16,6)	2 (8,3)	1 (4,1)	–
Анемия	5 (20,8)	3 (12,5)	–	–
Негематологическая				
Алоpecia	4 (16,6)	20 (83,3)	–	–
Диарея	10 (41,6)	7 (29,1)	2 (8,3)	–
Слабость	13 (54,2)	4 (16,6)	1 (4,2)	–
Стоматит	2 (8,3)	–	–	–
Рвота	4 (16,6)	–	–	–
Тошнота	14 (58,3)	3 (12,5)	1 (4,1)	1 (4,1)
Повышение уровня трансаминаз	3 (12,5)	1 (4,1)	1 (4,1)	–
Периферическая полинейропатия	14 (58,3)	8 (32,3)	–	–
Токсичность	Число курсов (%)			
	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Гематологическая				
Нейтропения	70 (40)	37 (21,1)	11 (6,2)	6 (3,4)
Тромбоцитопения	32 (18,3)	12 (6,8)	1 (1,1)	–
Анемия	38 (21,7)	7 (4)	–	–
Негематологическая				
Диарея	44 (25,1)	31 (17,7)	16 (9,1)	–
Слабость	68 (38,9)	36 (20,5)	10 (5,7)	–
Стоматит	3 (1,7)	–	–	–
Рвота	11 (6,3)	6 (3,4)	2 (1,1)	–
Тошнота	41 (23,4)	22 (12,5)	4 (2,3)	2 (1,1)
Повышение уровня трансаминаз	18 (10,3)	9 (5,1)	2 (1,1)	–
Периферическая полинейропатия	81 (46,1)	14 (8,0)	–	–

зовании которой частота объективных эффектов достигла 67%. Однако у трети больных данный режим сопровождался нейтропенией и диареей III–IV ст. [26].

При использовании трехкомпонентного режима у наших пациентов контроль над болезнью составил 83,3%, ЧО – 58,3%, что сопоставимо с данными литературы. Большая часть пациентов, включенных в исследование, имела массивное и полиорганное опухолевое поражение.

По данным ряда исследований, новые комбинации ХТ с моноклональными антителами у больных с нерезектабельными метастазами КРР позволили выполнить радикальное хирургическое вмешательство у 2–12% больных [27–29].

При использовании режима оксалиплатин/иринотекан/фторафур 4 (16,6%) пациента были радикально прооперированы, 1 больному выполнена циторедуктивная операция. Полученные результаты могут быть сравнимы с достижением резектабельности опухоли при использовании таргетных препаратов.

Побочные эффекты этих режимов были менее выраженными и достаточно управляемыми. Частота нейтропении III–IV ст. была менее 10% (от числа проведенных курсов) у 16,7% пациентов, фебрильная нейтропения зарегистрирована при проведении 2 курсов. Тромбоцитопения II ст. отмечена в 6,8% случаев, III ст. – в 1,1%, у нескольких больных она послужила причиной увеличения интервала между курсами. Диарея I–II ст. была следствием 42,8% курсов, III ст. – менее 10%, диарея IV ст. не наблюдалась.

Уменьшение частоты и степени выраженности побочных эффектов изученного режима по сравнению с литературными данными можно объяснить использованием более низких доз иринотекана и оксалиплатина, при этом применение перорального приема фторафура также позволяло управлять токсичностью (при регулировании приема цитостатика), достигать высокой эффективности и сохранять качество жизни пациентов.

Полученные предварительные данные позволяют предположить, что комбинация оксалиплатина, иринотекана и фторафура является эффективной и безопасной, удобной для амбулаторного применения схемой ХТ первой линии при распространенном КРР.

ВЫВОДЫ

Применение в качестве первой линии ХТ режима с включением оксалиплатина, иринотекана и фторафура оказалось эффективным. В I группе пациентов ($n = 30$) ЧОО и контроль над болезнью составили 86,6%. Во II группе ($n = 24$) ЧОО на лечение составила 58,3%, контроль над болезнью – 83,3%. ВБП составила 8,5 мес.

Побочные эффекты были предсказуемыми, управляемыми, не требовали госпитализаций для их коррекции, что позволяло проводить лечение амбулаторно.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. 250 с. /Kaprin AD. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Under the editorship of Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, M.: Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia, 2015. 250 p.
- Манзюк Л.В., Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. и др. Фторафур – первый пероральный фторпириимидин в терапии метастатического колоректального рака. *Современная онкология*, 2001, 3(4): 32-34. /Manzyuk LV, Perevodchikova NI, Gorbunova VA, et al. Ftorafur is the first oral fluoropyrimidine in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Sovremennaya Onkologiya*, 2001, 3 (4): 32-34.
- Семенов Н.Н. Комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень. *Русский медицинский журнал*, 2002, 24: 1109-1111. /Semenov NN. Combined treatment for colorectal liver metastases. *Russkiy Medicinskiy Zhurnal*, 2002, 24: 1109-1111.
- Тюляндин С.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю. Химиотерапия больных распространенным раком толстой кишки. *Современная онкология*, 2010, 2: 18-24. /Tyulyandin SA, Tryakin AA, Fedyanin MYu. Chemotherapy for patients with advanced colon cancer. *Sovremennaya Onkologiya*, 2010, 2: 18-24.
- Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Бесова Н.С. и др. Современные достижения в клинической химиотерапии злокачественных опухолей. *Российский биотерапевтический журнал*, 2003, 2: 15-26. /Gorbunova VA, Oryol NF, Besova NS, et al. Advances in clinical chemotherapy for malignant tumors. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*, 2003, 2: 15-26.
- Доброва Н.В. Комбинация тегафура (фторафура), лековорина и оксалиплатина (TELVOX) – новый эффективный режим 1 линии химиотерапии при метастазах колоректального рака. *РМЖ*, 2011, 1: 18-24. /Dobrova NV. The combination of tegafur (ftorafura), leucovorin and oxaliplatin (TELVOX) is a new effective regimen of first-line chemotherapy for colorectal cancer metastases. *RMJ*, 2011, 1: 18-24.
- Личиницер М.Р., Семенов Н.Н. Новые горизонты в применении Оксалиплатина (Элоксатина) *Фарматека*, 2004, 18: 21-25. /Lichinitser MR, Semenov NN. New prospects for using Oxaliplatin (Eloxatin) *Pharmateca*, 2004, 18: 21-25.
- Личиницер М.Р. Оксалиплатин (Элоксатин): новые возможности лечения больных раком и лимфомой. *Международный журнал медицинской практики*, 2001, 2: 69-72. /Lichinitser MR. Oxaliplatin (Eloxatin): new treatment options for patients with cancer and lymphoma. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Medicinskoy Praktiki*, 2001, 2: 69-72.
- Личиницер М.Р. Оксалиплатин (Элоксатин): новые возможности лечения больных раком и лимфомой *Провизор*, 2001, 19: 39-41. /Lichinitser MR. Oxaliplatin (Eloxatin): new treatment options for patients with cancer and lymphoma *Provisor*, 2001, 19: 39-41.
- Семенов Н.Н. Активность оксалиплатина (Элоксатина) при платиночувствительных опухолях. *Фарматека*, 2005, 18: 63-65. /Semenov NN. Oxaliplatin (Eloxatin) activity in platinum-sensitive tumors. *Pharmateca*, 2005, 18: 63-65.
- Жукова Л.Г., Личиницер М.Р., Семенов Н.Н. и др. Исследование эффективности и безопасности схемы иригена (иринотекан)+фторурацил+лековорин в 1-й линии химиотерапии метастатического колоректального рака. *Фарматека*, 2007, 18: 84-86. /Zhukova LG, Lichinitser MR, Semenov NN, et al. A study of the efficacy and safety of iritene (irinotecan) + fluorouracil + leucovorin in the first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Pharmateca*, 2007, 18: 84-86.
- Гуторов С.Л. Иринотекан в лечении рака толстой кишки. *Русский медицинский журнал*, 2005, 13: 884-887. /Gutovov SL. Irinotecan in the treatment of colon cancer. *Russkiy Medicinskiy Zhurnal*, 2005, 13: 884-887.
- Доброва Н.В. Применение кселоды в лечении метастатического колоректального рака. *Фарматека*, 2010, 17: 44-50. /Dobrova NV. The use of Xeloda in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Pharmateca*, 2010, 17: 44-50.
- Доброва Н.В. Применение кселоды в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком. *Онкология*, 2011, 1: 41-45. /Dobrova NV. The use of Xeloda in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Onkologiya*, 2011, 1: 41-45.
- Личиницер М.Р., Семенов Н.Н., Пашченко Н.В. Капецитабин (кселода) в лечении колоректального рака и рака молочной железы: новые возможности. *Фарматека*, 2002, 12: 17-20. /Lichinitser MR, Semenov NN, Paschenko NV. Capecitabine (Xeloda) in the treatment of colorectal cancer and breast cancer: new opportunities. *Pharmateca*, 2002, 12: 17-20.
- Федянин М.Ю., Трякин А.А. Капецитабин и фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований *Фарматека*, 2011, 17: 20-26. /Fedyanin MYu, Tryakin AA. Capecitabine and fluorouracil in the treatment of colorectal cancer and gastric cancer: an analysis of direct comparative studies *Pharmateca*, 2011, 17: 20-26.
- Федянин М.Ю., Трякин А.А. Капецитабин и фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований. *Клиническая онкология*, 2012, 1: 115-118. /Fedyanin MYu, Tryakin AA. Capecitabine and fluorouracil in the treatment of colorectal and gastric cancer: an analysis of direct comparative studies. *Klinicheskaya Onkologiya*, 2012, 1: 115-118.
- Chau I et al. Treatment in advanced colorectal cancer: what when and how? *Br. J. Cancer*, 2009, 100(11): 1704-1719.
- Tournigand C et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22(2): 229-237.
- Masi G et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann. Surg.* 2009, 249: 420-425.
- Vasile E et al. A multicenter phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 2009, 100(11): 1720-1724.
- Ychou M et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemoth. Pharmacol*, 2008, 62(2): 195-201.
- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22: 1209-14.
- Falcone A et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25(13): 1670-1676.
- Vasile E et al. Phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer*, 2009, 100(11): 1720-1724.
- Van Cutsem E et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): the influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: updated data from the CRYSTAL trial. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 281 (abstr.): 4000.
- Bokemeyer C et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(5): 663-671.
- Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jasssem J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon J-L, Rother M, Oliner KS, Wolf M, and Gansert J. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(31): 4697-4705. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4860.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Доброва Наталья Валериевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Даренская Анна Дмитриевна – к.м.н., младший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Борисова Елена Ивановна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

А.А. ТРЯКИН¹, П.А. БАЛУНОВ²¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России² ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ

В ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ЛИНИЯХ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Колоректальный рак (КРР) – генетически гетерогенное заболевание, при котором прогноз и эффективность лечения определяются локализацией первичной опухоли (лево- и правосторонняя). КРР занимает верхние строчки по распространенности в РФ, четверть диагнозов ставится на IV стадии. Выбор наиболее оптимальной схемы терапии – актуальный вопрос для современного онколога, имеющего в арсенале проверенные временем эффективные комбинации химиотерапии и современные таргетные препараты. Цель данной работы – фармакоэкономический обзор с учетом как клинических, так и экономических параметров того или иного варианта фармакотерапии КРР. В итоге установлено, что применение химиотерапевтических схем в первой и второй линиях терапии пациентов с КРР является наиболее фармакоэкономически обоснованным по сравнению с применением таргетной терапии на начальном этапе.

Ключевые слова: колоректальный рак, фармакоэкономика, химиотерапия, таргетная терапия.

А.А. TRYAKIN¹, P.A. BALUNOV²¹ Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia² REMEDIUM GROUP Ltd.

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF THE USE OF TARGETED THERAPY AND CHEMOTHERAPY IN THE FIRST- AND SECOND-LINE THERAPIES FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER

Colorectal cancer (CRC) is a genetically heterogeneous disease, which prognosis and efficacy of treatment are determined by the localization of the primary tumour (left- and right-sided tumours). CRC ranks high in prevalence in the Russian Federation, a quarter of cases are diagnosed at stage IV. The choice of the most optimal therapy regimen is a topical issue for a modern oncologist, who has time-proven combinations of chemotherapy and modern targeted drugs in the arsenal. The aim of this article is to provide a pharmacoeconomic review, taking into account both clinical and economic parameters of one or another CRC pharmacotherapy regimen. As a result, it was found that the use of chemotherapeutic regimens in the first- and second-line therapies of patients with CRC is the most pharmacoeconomically justified as compared with the use of targeted therapy at the initial stage.

Keywords: colorectal cancer, pharmacoeconomics, chemotherapy, targeted therapy.

В мире ежегодно диагностируется около 14 млн новых случаев злокачественных новообразований. По прогнозам экспертов, к 2030 г. этот показатель составит 21,7 млн случаев. При этом в год от рака будет умирать около 13 млн человек [1]. В России за 2016 г. впервые в жизни выявлены практически 600 тыс. злокачественных новообразований. Прирост к предыдущему году составил 1,7%. Всего на учете к концу 2016 г. было 3,5 млн пациентов, а совокупный показатель распространенности составил 2400 на 100 тыс. населения России [2].

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности раком во всем мире, и в 2012 г. было диагностировано около 1 400 000 новых случаев этого заболевания [1]. В России КРР занимает 2-е место по распространенности у мужчин после рака легких и 3-е место у женщин после рака молочной железы и рака матки. В 2017 г. в России было диагностировано 39 200 случаев рака ободочной кишки и 28 681 случай рака прямой кишки, ануса и ректосигмоидного соединения, из них соответственно 27,2% и 22,4% диагностировано на IV стадии заболевания [2].

КРР – генетически гетерогенное заболевание [3]. Прогноз больных и эффективность анти-EGFR антител определяются локализацией первичной опухоли – лево- или правосторонней [4].

Химиотерапевтические схемы лечения КРР состоят из различных комбинаций оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидина. Все они показали высокую эффективность с точки зрения продолжительности жизни при использовании в первой и второй линиях терапии [5].

В России за 2016 г. впервые в жизни выявлены практически 600 тыс. злокачественных новообразований. Прирост к предыдущему году составил 1,7%

Следующий этап развития терапии КРР – внедрение таргетных агентов, воздействующих на определенные молекулярные мишени, принимающие важное участие в жизнедеятельности опухолевых клеток. Применение таргетных препаратов различных классов (антиангиогенные

препараты, моноклональные антитела к EGFR) в комбинации с лучшими схемами химиотерапии (ХТ) значительно улучшили показатели выживаемости пациентов с КРР [6]. Важно отметить, что ингибиторы EGFR достаточно эффективны только у пациентов, не имеющих мутацию в генах RAS и BRAF [7, 8].

С учетом негативной динамики, связанной с ежегодным ростом количества онкобольных как во всем мире, так и в России, постоянных ограничений финансового характера, налагаемых системой здравоохранения (ЗО) из-за дефицита финансовых бюджетов, а также высокой стоимости современных таргетных препаратов, крайне важными становятся выбор и оптимизация фармакотерапии онкозаболеваний. Фармацевтический рынок предлагает максимально широкий ассортимент лекарственных терапии – около сотни молекул разных классов и механизмов действия, разных по стоимости и нагрузке на бюджет ЗО. И вопрос выбора оптимальной последовательности таргетной терапии и ХТ у больных метастатическим раком толстой кишки крайне актуален, особенно с учетом высокой цены новых препаратов [9].

Насколько эффективно расходуются финансы на борьбу с различными формами рака при использовании классических схем ХТ и новых таргетных препаратов? Для ответа на этот вопрос оптимальным вариантом действий является проведение фармакоэкономического обзора с учетом как клинических, так и экономических параметров того или иного варианта фармакотерапии.

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ходе информационного поиска был обнаружен ряд исследований, предметом изучения которых являлся анализ эффективности применения ряда таргетных лекарственных препаратов (ЛП) в комплексе с ХТ у пациентов с КРР в первой или второй линии терапии.

По первой линии терапии были отобраны три исследования, которые сравнивали применение эффективных схем ХТ и применение данных схем ХТ с таргетными препаратами:

- FOLFOX4 и панитумумаб – исследование PRIME;
- FOLFIRI и цетуксимаб – исследование CRYSTAL;
- FOLFOX и бевацизумаб – исследование NO16966.

По второй линии терапии были отобраны два исследования, в которых применение высокоэффективных схем ХТ при КРР сравнивали с добавлением к последней бевацизумаба или афлиберцепта:

- FOLFOX и бевацизумаб – исследование ECOG E3200;
- FOLFIRI и афлиберцепт – исследование VELOUR.

В 2017 г. Воецх et al. опубликовали ретроспективный анализ двух

исследований по применению панитумумаба в первой линии терапии КРР. В ходе данной работы ученые подтвердили предположение, что при левосторонней форме КРР имеется лучший прогноз заболевания, чем при правосторонней локализации. В исследовании PRIME в подгруппе «RAS/BRAF дикого типа» 148 пациентов с левосторонней формой получали только ХТ по схеме FOLFOX4, а 156 пациентов дополнительно с ХТ получали панитумумаб в дозировке 6 мг/кг каждые 2 нед. Результаты анализа показали, что выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 9,3 мес. в группе «ХТ» и 12,9 мес. – в группе «ХТ+Pan» (табл. 1) [10, 11].

В ходе информационного поиска был обнаружен ряд исследований, предметом изучения которых являлся анализ эффективности применения ряда таргетных лекарственных препаратов в комплексе с ХТ у пациентов с КРР в первой или второй линии терапии

В начале 2017 г. в журнале JAMA Oncology был опубликован ретроспективный анализ S. Tejpar et al. [12], в котором также поднимался вопрос о влиянии локализации опухоли на эффективность таргетной терапии первой линии при метастатическом КРР RAS дикого типа. Нас интересовал анализ исследования CRYSTAL [13], в котором комбинацию цетуксимаба с ХТ сравнивали с применением только ХТ (FOLFIRI) у пациентов с левосторонней локализацией опухоли RAS дикого типа. Было показано, что применение цетуксимаба в первой линии терапии позволяет мВБП достигнуть значения в 12,0 мес. В группе пациентов, принимавших только ХТ, данный показатель составил 8,9 мес. (табл. 2).

В 2015 г. F. Loupakis et al. опубликовали данные своей работы, посвященной изучению прогностического воздействия первичного нахождения опухоли при метастатическом КРР. Ученые изучили три независимые когорты на основании трех исследований – PROVETTA, AVF2107 и NO16966. В исследовании NO16966 приняло участие

Таблица 1. Исследование PRIME

Левосторонняя локализация опухоли; RAS/BRAF дикого типа

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Среднее число курсов	мВБП, мес.
FOLFOX4 (n = 148)	O	85 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	11	9,3
	F	400 + 600 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	12	
	L	200 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	12	
FOLFOX4 + P (n = 156)	O	85 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	11	12,9
	F	400 + 600 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	12	
	L	200 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	12	
	P	6 мг/кг	в 1 день каждые 2 нед.	11	

O – оксалиплатин; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; P – панитумумаб; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

Таблица 2. Исследование CRYSTAL

Левосторонняя локализация опухоли; RAS дикого типа

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Среднее число курсов	мВБП, мес.
FOLFIRI (n = 138)	I	180 мг/м ²	каждые 2 нед.	13	8,9
	F	400 + 2400 мг/м ²	каждые 2 нед.	13	
	L	200 мг/м ²	каждые 2 нед.	13	
FOLFIRI + C (n = 142)	I	180 мг/м ²	каждые 2 нед.	13	12,0
	F	400 + 2400 мг/м ²	каждые 2 нед.	13	
	L	200 мг/м ²	каждые 2 нед.	13	
	C	400 мг/м ² , затем 250 мг/м ²	1 раз в неделю	25	

I – иринотекан; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; C – цетуксимаб; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

Таблица 3. Исследование NO16966

Левосторонняя и правосторонняя локализация опухоли

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Среднее число курсов	мВБП, мес.	
					Left-side	Right-side
FOLFOX4 (n = 351)	O	85 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	11	8,3	7,0
	F	400 + 600 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	11		
	L	200 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	11		
FOLFOX4 + B (n = 349)	O	85 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	12	10,0	8,6
	F	400 + 600 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	12		
	L	200 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	12		
	B	5 мг/кг	в 1 день каждые 2 нед.	12		

O – оксалиплатин; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; B – бевацизумаб; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; left-side – левосторонняя локализация опухоли; right-side – правосторонняя локализация опухоли.

Таблица 4. Исследование ECOG E3200

Вторая линия терапии

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Среднее число курсов	мВБП, мес.
FOLFOX4 (n = 285)	O	85 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	7	4,7
	F	400 + 600 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	7	
	L	200 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	7	
FOLFOX4 + B (n = 287)	O	85 мг/м ²	в 1 день каждые 2 нед.	10	7,3
	F	400 + 600 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	10	
	L	200 мг/м ²	в 1 и 2 день каждые 2 нед.	10	
	B	10 мг/кг	в 1 день каждые 2 нед.	10	

O – оксалиплатин; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; B – бевацизумаб; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

1268 пациентов с различной локализацией опухоли. Медиана ВБП при правосторонней локализации составила 7,0 и 8,6 мес. в группах «ХТ» и «ХТ + ТТ» соответственно. Аналогичные показатели при левосторонней локализации составили 8,3 и 10,0 мес. соответственно (табл. 3) [14, 15].

Для анализа второй линии терапии КРР нами были использованы результаты исследования ECOG E3200, опубликованные в 2007 г. В работе изучалось влияние добавления бевацизумаба к режиму FOLFOX на продолжительность жизни 829 пациентов, ранее получавших ХТ с иринотеканом и фторурацилом (режим IFL). Медиана ВБП составила 4,7 мес. в группе FOLFOX4 и 7,3 мес. – в группе FOLFOX4 + бевацизумаб (табл. 4) [16].

В 2012 г. было опубликовано исследование профессора E. Van Cutsem, в котором у пациентов, ранее получавших терапию на основе фторпиримидинов и оксалиплатина, сравнивали схему FOLFIRI со схемой FOLFIRI в комплексе с афлиберцептом. В исследование было включено 1226 пациентов с метастатическим КРР. Первичной конечной точкой исследования была ОВ. Параметры и результаты исследования представлены в таблице 5 [17].

Как мы видим, использование таргетного агента в комплексе с ХТ позволяет в большинстве случаев добиться определенного прогресса с точки зрения основных показателей эффективности терапии у пациентов с КРР. Для того чтобы оценить эффективность применения данных схем, проведем анализ оценки увеличения стоимости терапии за счет добавления относительно дорогостоящих таргетных препаратов.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ХТ В КОМПЛЕКСЕ С ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИЕЙ ИЛИ ОТДЕЛЬНО

Для расчетов были использованы цены на ЛП компаний – производителей оригинальных таргетных лекарственных средств (ЛС). Затраты на комплексную ХТ были рассчитаны, исходя из стоимости ЛП компании

Таблица 5. Исследование VELOUR

Вторая линия терапии

Схема	ЛП	Дозировка	Кратность	Длительность, нед.	мВБП, мес.
FOLFIRI (n = 614)	I	180 мг/м ²	каждые 2 нед.	18,1	4,67
	F	400 + 2400 мг/м ²	каждые 2 нед.	18,1	
	L	400 мг/м ²	каждые 2 нед.	18,1	
FOLFIRI + A (n = 612)	I	180 мг/м ²	каждые 2 нед.	21	6,9
	F	400 + 2400 мг/м ²	каждые 2 нед.	21	
	L	400 мг/м ²	каждые 2 нед.	21	
	A	4 мг/кг	в 1 день каждые 2 нед.	19	

I – иринотекан; F – 5-фторурацил; L – лейковорин; A – афлиберцепт; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

«Верофарм», а таргетных – учитывая стоимость ЛП компаний «Санофи» (афлиберцепт), «Рош» (бевацизумаб), «Амджен» (панитумумаб) и «Мерк» (цетуксимаб). В *таблице 6* представлена стоимость 1 мг действующего вещества ЛС, анализируемых в контексте рассматриваемых исследований (источник – IQVIA; весь рынок).

За средний вес и площадь поверхности тела пациента были приняты 70 кг и 1,73 м² соответственно. Учитывая данные цены, а также схемы и среднюю продолжительность терапии, мы провели оценку стоимости курса терапии одного пациента с КРР, используя различные комбинации химиотерапевтических агентов и таргетных препаратов (*табл. 7*).

Использование таргетного агента в комплексе с ХТ позволяет в большинстве случаев добиться определенного прогресса с точки зрения основных показателей эффективности терапии у пациентов с КРР

Стоимость терапии одного пациента при применении каждой из представленных альтернативных схем складывалась из стоимости каждого препарата, включенного в ту или иную альтернативную схему. Затраты на терапию каждым ЛП высчитывались, исходя из стоимости 1 мг действующего вещества и общего количества ЛП (в мг), необходимого на весь курс терапии. За общее количество ЛП брали произведение суточной дозировки на кратность и на среднее число курсов терапии.

На основании полученных данных по затратам мы провели оценку «затраты – эффективность», используя один из основных параметров эффективности терапии – медиану ВБП (*табл. 8*).

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что применение классических высокоэффективных схем ХТ является более выгодным с точки зрения показателя «затраты – эффективность», более высокие показатели

клинической эффективности таргетных препаратов не позволили последней стать оптимальным вариантом с фармакоэкономической точки зрения.

Для наглядности проведем оценку влияния на бюджет терапии 1000 пациентов с КРР. Бюджет на терапию данной популяции примем равным стоимости курса ХТ на 1000 пациентов.

Используя данные из *таблицы 9*, можно сделать следующие выводы – при ограниченности бюджета на терапию:

■ при левостороннем КРР можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFOX4, либо всего 5,2% пациентов с использованием

Таблица 6. Стоимость 1 мг действующего вещества

ЛС	ТН	Средняя стоимость 1 мг в 2017 г., руб.
Химиотерапия		
Иринотекан	Иритен	31,94
Лейковорин	Лейковорин ЛЭНС	6,98
Оксалиплатин	Экзорум	48,15
Фторурацил	Фторурацил ЛЭНС	0,15
Таргетные препараты		
Афлиберцепт	Залтрап	319,76
Бевацизумаб	Авастин	54,89
Панитумумаб	Вектибикс	438,01
Цетуксимаб	Эрбитукс	178,75

Таблица 7. Стоимость курса терапии одного пациента

Линия терапии	Исследование Автор/год	Альтернативные схемы	Стоимость терапии, руб.
I	PRIME (Boeckx, 2017)	FOLFOX4	109 927
		P + FOLFOX4	2 133 542
	CRYSTAL (Tejpar, 2017)	FOLFIRI	169 965
		C + FOLFIRI	2 149 121
	NO16966 (Loupakis, 2015)	FOLFOX4	136 630
		B + FOLFOX4	379 591
II	ECOG 3200 (Giantonio, 2007)	FOLFOX4	86 947
		B + FOLFOX4	508 443
	VELOUR (Cutsem, 2012)	FOLFIRI	130 742
		A + FOLFIRI	1 065 722

Таблица 8. Показатели анализа «затраты – эффективность»

Линия терапии	Автор	Альтернативные схемы	CER _{мВБП}	Минимальный показатель CER
I	PRIME (Douillard)	При левосторонней локализации опухоли		
		FOLFOX4	11 820	у схемы FOLFOX4
		Panit + FOLFOX4	165 391	
	CRYSTAL (Van Cutsem)	При левосторонней локализации опухоли		
		FOLFIRI	19 097	у схемы FOLFIRI
		Cet + FOLFIRI	179 093	
	NO16966 (Loupakis)	При левосторонней локализации опухоли		
		FOLFOX4	16 461	у схемы FOLFOX4
		B + FOLFOX4	37 959	
		При правосторонней локализации опухоли		
		FOLFOX4	19 519	у схемы FOLFOX4
		B + FOLFOX4	44 139	
II	ECOG 3200 (Giantonio)			
		FOLFOX	18 499	у схемы FOLFOX
		B + FOLFOX	69 650	
	VELOUR (Cutsem)	2-летняя выживаемость		
		FOLFIRI	27 996	у схемы FOLFIRI
		A + FOLFIRI	154 452	

таргетного препарата панитумумаб (в комплексе со схемой FOLFOX4);

■ при левостороннем KPP можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFIRI, либо всего 8% пациентов с использованием таргетного препарата цетуксимаб (в комплексе со схемой FOLFIRI);

■ при право- или левостороннем KPP можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFOX4, либо всего 36% пациентов с использованием таргетного препарата бевацизумаб (в комплексе со схемой FOLFOX4);

■ при KPP можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFOX, либо всего 17% пациентов с использованием таргетного препарата бевацизумаб (в комплексе со схемой FOLFOX);

■ при KPP можно пролечить либо 100% пациентов с использованием схемы FOLFIRI, либо всего 12% пациентов с использованием таргетного препарата афлиберцепт (в комплексе со схемой FOLFIRI).

Применение классических высокоэффективных схем ХТ является более выгодным с точки зрения показателя «затраты – эффективность», более высокие показатели клинической эффективности таргетных препаратов не позволили последним стать оптимальным вариантом с фармако-экономической точки зрения

Применение ХТ-схем терапии KPP позволяет в каждом конкретном случае экономить от 242 тыс. до 2 млн руб. по сравнению с применением схем, включающих таргетные препараты. Колоссальные объемы экономии финансовых средств за счет применения ХТ-препаратов имеют место при незначительной разнице в клинической эффективности по сравнению с новыми таргетными молекулами.

По данным М.Ю. Федянина, проанализировавшего реальную клиническую практику в 14 регионах России в 2013 г., лечение KPP представляло собой удручающее зрелище: частота применения ХТ первой линии варьировала от 30% до 100%, а второй линии – от 0 до 77%. 39% пациентов начинали лечение с монотерапии фторпиридины, а венозные порты имплантировались лишь

Таблица 9. Оценка влияния на бюджет терапии пациентов с KPP

Линия терапии	Исследование	Схемы	«Теоретический» бюджет на лечение 1000 пациентов с KPP, млн руб.	Доля пациентов, которая сможет получить необходимое лечение, %
I	PRIME	FOLFOX4	110	100
		P + FOLFOX4		5,2
	CRYSTAL	FOLFIRI	170	100
		C + FOLFIRI		8
	NO16966	FOLFOX4	137	100
		B + FOLFOX4		36
II	ECOG 3200	FOLFOX4	87	100
		B + FOLFOX4		17,1
	VELOUR	FOLFIRI	131	100
		A + FOLFIRI		12,3

14% больным [18]. Таким образом, мы видим, что значительная часть пациентов не получала адекватное базисное ХТ-лечение, обеспечивающее наибольший эффект.

Используя относительно недорогие и высокоэффективные схемы FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI и имея ограниченный бюджет 30, можно обеспечить качественной фармакотерапевтической помощью большее количество пациентов с КРР, чем при использовании дорогостоящих таргетных препаратов на начальном этапе

Правильная стратегия поэтапного назначения той или иной схемы терапии позволит добиться наибольших результатов в борьбе со злокачественными новообразованиями в России. Применение ХТ позволит существенно увеличить аудиторию больных, которые смогут получить эффективную фармакотерапевтическую помощь. При этом назначение дорогостоящих таргетных препаратов рекомендовано проводить на втором и последую-

щем этапе финансирования, когда классическую ХТ получил максимально широкий круг пациентов. В масштабах страны применение данного принципа позволит вывести показатели оказания эффективной медицинской помощи онкобольным на максимально высокий уровень.

ВЫВОД

Применение ХТ-схем в первой и второй линиях терапии пациентов с КРР является наиболее фармакоэкономически обоснованным по сравнению с применением таргетной терапии на начальном этапе. Используя относительно недорогие и высокоэффективные схемы FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI и имея ограниченный бюджет 30, можно обеспечить качественной фармакотерапевтической помощью большее количество пациентов с КРР, чем при использовании дорогостоящих таргетных препаратов на начальном этапе.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Lindsey A. Torre MSPH. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015 March/April, 65(2): 87–108.
- Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. /Kaprin AD, Starinsky VV. Malignant neoplasms in Russia in 2017. M.: Hertsen Moscow Oncology Research Center – a branch of the Federal Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2018.
- Федоров В.Э., Поделякин К.А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака (обзор). *Медицинский альманах*, 2017 сентябрь, 4(49):145–148. /Fedorov VE, Podelyakin KA. Epidemiological aspects of colorectal cancer (review). *Meditinskiy Almanakh*, 2017 September, 4 (49): 145–148.
- Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Annals of Oncology*. Published online 12 April 2017.
- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1209–1214.
- Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mcr): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl.): abstr. 3504.
- Lievre A, Bachet JB, Boige V et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 374–379.
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1023–1034.
- Федянин М.Ю. Современная клиническая и молекулярно-биологическая платформа лечения больных раком толстой кишки. Диссертация. М., 2017. /Fedyanin MYu. Modern clinical and molecular biological platform for the treatment of patients with colon cancer. Dissertation. M., 2017.
- Douillard JY. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*, 2010 Nov 1, 28(31): 4697–4705.
- Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, Tabernero J, Douillard J-Y, André T, Peeters M. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Annals of Oncology*, 2017 August 1, 28(Issue 8): 1862–1868.
- Tejpar S. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*, 2016 Oct 10.
- Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2011–2019.
- Loupakis F, Yang D, Yau L et al. Primary Tumor Location as a Prognostic Factor in Metastatic Colorectal Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 2015, 107(3): dju427. Doi:10.1093/jnci/dju427.
- Cassidy J. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer*, 2011 Jun 28, 105(1): 58–64.
- Giantonio BJ. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(12): 1539–1544.
- Van Cutsem E. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(28): 3499–3506.
- Федянин М.Ю., Алиева Ш.А., Владимиров Л.Ю., Иванов А.Н., Катков А.А. и др. Качество оказания противоопухолевого лечения в популяции больных метастатическим раком толстой кишки в рутинной клинической практике. *Злокачественные опухоли. Спецвыпуск 1*, 2017, 7(3): 4–11. /Fedyanin MYu, Aliyeva ShA, Vladimirova LYu, Ivanov AN, Katkov AA, et al. The quality of antitumor treatment in patients with metastatic colon cancer in routine clinical practice. *Zlokachestvennye Opukholi. Special Issue 1*, 2017, 7 (3): 4–11.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Трякин Алексей Александрович – д.м.н., отделение клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Научно-исследовательский институт онкологии Башкирского государственного медицинского университета

Балунов Павел Андреевич – медицинский редактор, ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

Е.И. БОРИСОВА, С.Л. ГУТОВ, Г.В. ВЫШИНСКАЯ, Н.В. ДОБРОВА, М.Е. АБРАМОВ

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

НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:

ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

В статье рассмотрено применение наб-паклитаксела в лечении метастатического рака молочной железы. Ряд исследований показали его высокую эффективность и приемлемую токсичность в сравнении с традиционными таксанами. Низкая частота реакций гиперчувствительности позволяет применять наб-паклитаксел у больных, имевших реакции при введении традиционных таксанов и при наличии противопоказаний к премедикации кортикостероидами. Отсутствие перекрестной резистентности делает возможным назначение наб-паклитаксела больным, имевшим прогрессирование на фоне паклитаксела и доцетаксела. Приведены случаи эффективного применения препарата из собственной практики.

Ключевые слова: наб-паклитаксел, рак молочной железы, химиотерапия.

E.I. BORISOVA, S.P. GUTOV, G.V. VYSHINSKAYA, N.V. DOBROVA

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

NAB-PACLITAXEL IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER: CLINICAL TRIAL DATA AND FIRST-HAND EXPERIENCE

The article considers the place of nab-paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer. A number of studies have shown high efficacy and acceptable toxicity in comparison with traditional taxanes. The low frequency of hypersensitivity reactions allows the use of nab-paclitaxel in patients who had reactions with the introduction of traditional taxanes and in the presence of contraindications to corticosteroids premedication. The absence of cross-resistance makes possible to prescribe nab-paclitaxel in patients who had progression on treatment with paclitaxel and docetaxel. The cases of effective use of the drug from our own practice are presented.

Keywords: nab-paclitaxel, breast cancer, chemotherapy.

Рак молочной железы (РМЖ) остается основной причиной женской смертности от онкологических болезней в мире. У 40% женщин с местно-распространенным РМЖ возникают отдаленные метастазы [1]. Метастатический РМЖ (мРМЖ) – хронически текущее заболевание, и химиотерапия, наряду с эндокринотерапией, остается одним из основных методов его лечения.

Препараты из группы таксанов включены в стандарты адъювантного и неоадъювантного лечения РМЖ и являются наиболее эффективными препаратами при лечении больных, имевших прогрессирование после антрациклинотерапии или противопоказания к антрациклинам. Повторное назначение таксанов часто остается эффективным методом и после их применения в адъюванте или при позитивном ответе в предшествующем лечении.

Стандартом применения традиционных таксанов является еженедельное введение паклитаксела в дозе 80 мг/м² или доцетаксела 75–100 мг/м² каждые 3 недели [2]. Недостаток традиционных таксанов – необходимость наличия в лекарственной форме растворителя, что обусловлено гидрофобностью их молекулы (кремофор в паклитакселе и полисорбат-80 в доцетакселе). Растворитель сам по себе усиливает токсичность (реакции гиперчувствительности, нейротоксичность, дополнительная миелосупрессия), приводит к необходимости приема кортикостероидов, назначение которых нежелательно при ряде сопутствующих заболеваний (сахарном диабете, язве желудка и 12-перстной кишки, тяжелой гипертонической болезни и др.), он может также ухудшать способность препарата, циркулирующего в крови, преодоле-

вать эндотелиальный барьер и накапливаться в опухоли, что уменьшает противоопухолевый эффект и увеличивает риск системной токсичности. В наб-паклитакселе проблема решена оптимальным способом: паклитаксел связан с человеческим альбумином, который является природным носителем гидрофобных молекул в нашем организме (гормонов, витаминов и т. д.). Проникновение комплекса альбумина и препарата в интерстиций опухоли через эндотелий облегчается альбумин-связывающей активностью так называемого SPARC-протеина, гиперэкспрессия которого отмечается во многих типах опухолей, включая рак молочной железы (причем высокая экспрессия SPARC в опухоли ассоциируется с плохим прогнозом). В результате – улучшение фармакокинетических показателей и отсутствие необходимости назначения премедикации [3].

В исследованиях I фазы [4–6] изучили фармакокинетику и профиль токсичности режимов еженедельного введения и введений 1 раз в 3 недели; рекомендованные дозы – от 100 до 150 мг/м² при еженедельном введении (в зависимости от предшествующего лечения) и 300 мг/м² (впоследствии снижена до 260 мг) при введении 1 раз в 3 недели. Премедикация перед введением не рекомендована в связи с отсутствием в подавляющем большинстве случаев реакций гиперчувствительности. Продемонстрирована дозозависимая противоопухолевая активность, при этом достигнута значительно более высокая максимально переносимая доза в сравнении с традиционным введением паклитаксела.

В двух наиболее представительных исследованиях проведено прямое сравнение наб-паклитаксела с традиционными таксанами – паклитакселом и доцетакселом.

В исследовании III фазы, включавшем 460 женщин с мРМЖ, ранее не получавших таксаны (3/4 больных получили антрациклины, в т. ч. в адъювантном режиме; более половины получили как минимум 1 линию терапии по поводу мРМЖ), сравнивалась эффективность терапии наб-паклитакселом 260 мг/м² в/в 1 раз в 3 недели без премедикации и терапии кремофор-содержащим паклитакселом 175 мг/м² в/в 1 раз в 3 недели со стандартной премедикацией кортикостероидами и антигистаминными препаратами [7]. При лечении наб-паклитакселом установлено статистически значимое повышение объективного ответа (33% vs. 19%, $p = 0,001$; в первой линии 42% vs. 27%), более высокая выживаемость без прогрессирования (23 vs. 16,9 нед., $p = 0,006$), отмечена тенденция увеличения общей выживаемости в его пользу (65,0 vs. 55,7 нед., $p = 0,046$). Что касается важнейших показателей спектра токсичности, то нейтропения 4-й степени была реже при применении альбумин-связанного паклитаксела в сравнении со стандартным (9% vs. 22%), фебрильная нейтропения в обеих группах – менее 2%. Несмотря на отсутствие премедикации при введении наб-паклитаксела, реакции гиперчувствительности 1–2-й степени отмечены у <1% больных, не отмечено выраженных реакций, в то же время при введении кремофор-содержащего паклитаксела на фоне стандартной премедикации у 2% больных были реакции гиперчувствительности, в том числе у 5 больных – реакции гиперчувствительности 3-й степени.

Нейротоксичность отмечалась чаще при введении наб-паклитаксела, что вполне ожидаемо с учетом более высокой дозы паклитаксела, полученной пациентами: 10% (24 больных) vs. 2% (5 больных) имели 3-ю степень периферической сенсорной полинейропатии. В то же время при прерывании лечения нейротоксичность наб-паклитаксела, в отличие от таковой у стандартного паклитаксела, быстро регрессировала (медиана длительности регрессии до 1–2-й степени – 22 дня), таким образом, кратковременный перерыв в лечении с последующим снижением дозы позволил нивелировать это осложнение. К 28-му дню после выявления 3-й степени полинейропатии число пациентов, у которых сохранялась исходная (3-я) степень полинейропатии, было одинаковым в обеих группах лечения: 4 больных, получавших наб-паклитаксел, и 4 – получавших традиционный паклитаксел.

В другом крупном исследовании II фазы, опубликованном J. Gradishar с соавт. в 2007 г., 300 пациентов в первой линии лечения мРМЖ получили химиотерапию в одном из 4 вариантов: (а) наб-паклитаксел 300 мг/м² 1 раз в 3 недели, (б) наб-паклитаксел еженедельно – по 100 мг/м² в дни 1, 8, 15 каждые 4 недели или (в) по 150 мг/м² в дни 1, 8, 15 каждые 4 недели и (г) доцетаксел 100 мг/м² 1 раз в 3 недели [8].

Недостаток традиционных таксанов – необходимость наличия в лекарственной форме растворителя, что обусловлено гидрофобностью их молекулы (кремофор в паклитакселе и полисорбат-80 в доцетакселе)

Результаты лечения (по данным независимого пересмотра) представлены в таблице. Отмечена тенденция к более высокой частоте объективного эффекта и контроля болезни при еженедельных режимах наб-паклитаксела в сравнении с доцетакселом и наб-паклитакселом, вводимым 1 раз в 3 недели; однако статистически эта разница была недостоверна. Риск прогрессирования заболевания был достоверно ниже при введении наб-паклитаксела 1 раз в 3 недели и еженедельном введении 150 мг/м² наб-паклитаксела в сравнении с доцетакселом, при этом статистически значимой разницы при сравнении еженедельных инфузий наб-паклитаксела в дозе 100 мг/м² и доцетаксела не отмечено; риск прогрессирования также снижался при применении более высокой еженедельной дозы наб-паклитаксела в сравнении с дозой 100 мг/м². Лечение доцетакселом осложнялось токсичностью 3–4-й степени значимо чаще, чем при терапии наб-паклитакселом, вне зависимости от варианта его введения; значимо чаще отмечалась нейтропения 3–4-й степени, фебрильная нейтропения отмечена у 1% больных в трех группах наб-паклитаксела и у 8% больных, получавших доцетаксел. Периферическая полинейропатия всех степеней встречалась с одинаковой частотой при лечении наб-паклитакселом и доцетакселом; 3-я степень полинейропатии чаще отмечалась при введении наб-паклитаксела 1 раз в 3 недели и при еженедельном введении наб-паклитаксела в высокой дозе (150 мг/м²). И здесь опять следует отметить преимущество наб-паклитаксела по срокам регрессии периферической полинейропатии в

Таблица. Эффективность химиотерапии наб-паклитакселом в 3 дозовых режимах в сравнении с доцетакселом в первой линии лечения мРМЖ

Режим	Наб-паклитаксел 300 мг/м ² каждые 3 недели	Наб-паклитаксел 100 мг/м ² еженедельно	Наб-паклитаксел 150 мг/м ² еженедельно	Доцетаксел 100 мг/м ² каждые 3 недели
ПР + ЧР, %	37	45	49	35
ПР + ЧР + СЗ, %	68	75	80	58
Медиана ВБП, мес.	11,0	12,8	12,9	7,5

ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия, СЗ – стабилизация заболевания, ВБП – выживаемость без прогрессирования.

сравнении с доцетакселом: медиана времени до улучшения составила 16 дней в группе (а), 22 дня в группе (б), 23 дня в группе (в) и 41 день в группе доцетаксела (г).

Результаты этих исследований позволяют позиционировать наб-паклитаксел как высокоэффективный препарат первой линии химиотерапии мРМЖ с приемлемым спектром токсичности и как полноценную альтернативу традиционному применению паклитаксела и доцетаксела.

При прерывании лечения нейротоксичность наб-паклитаксела, в отличие от таковой у стандартного паклитаксела, быстро регрессировала (медиана длительности регрессии до 1–2-й степени – 22 дня), таким образом, кратковременный перерыв в лечении с последующим снижением дозы позволил нивелировать это осложнение

Изучаются комбинации наб-паклитаксела с другими препаратами; получены результаты и остаются открытыми целый ряд исследований II фазы, в которых препарат применяется в комбинациях с гемцитабином, капецитабином, изучаются комбинации с таргетными препаратами при HER2-позитивном РМЖ (трастузумабом, лапатинибом), а также бевацизумабом. Казалось бы, логично применять наб-паклитаксел с препаратами, комбинация которых с традиционными таксанами к настоящему времени хорошо изучена. Однако здесь не все так просто – необходим точный подбор режима применения препарата и более подробные исследования. Характерным примером такого исследования может служить рандомизированное исследование III фазы CALGB 40502/NCCTG N063H – сравнение еженедельного паклитаксела с еженедельным наб-паклитакселом или иксабепилоном в комбинации с бевацизумабом в первой линии химиотерапии рецидивирующего или метастатического РМЖ [9]. Набор в группу лечения с иксабепилоном был досрочно закрыт в связи с низкой эффективностью по данным промежуточного анализа. Сравнение проводилось между группами, получавшими паклитаксел + бевацизумаб (267 больных) и наб-паклитаксел + бевацизумаб (275 больных). Однако при оценке редукции доз было отмечено, что к началу 2-го цикла лечения доза наб-паклитаксела была снижена у 31% больных, к 3-му курсу снижение составило 45% (в сравнении, соответственно, с 9% и 15% в группе стандартного паклитаксела), и только 28% больных получали полную дозу паклитаксела к началу 5-го цикла в сравнении с 76% больных, получавших полную дозу стандартного паклитаксела в цикле 5. Очевидно, требовалась более тщательная подготовка к началу исследования с подбором адекватных доз наб-паклитаксела. Тем не менее в исследовании не получено статистически достоверной разницы по опухолевому ответу (38% vs. 34%, ОР, 0,84, $p = 0,33$), выживаемости без прогрессирования (11 vs. 9,3 мес., ОР 1,2, 95% ДИ 1,00–1,45, $p = 0,054$) и общей выживаемости (26,5 vs. 23,5 мес. ОР 1,17, 95% ДИ 0,92–1,47, $p = 0,20$) в группах стандартного паклитаксела и наб-паклитаксела.

В качестве сравнения: в приведенном выше исследовании J. Gradishar с соавт. 2005 г. [7], где сравнивали наб-паклитаксел и паклитаксел, в исследуемых группах 94% и 96% больных получили 90% планируемых в соответствии с протоколом доз, т.е. редукции препаратов были чрезвычайно редкими.

Трижды негативный РМЖ характеризуется агрессивным течением. Достижения в области его лечения пока недостаточны, и, естественно, продолжают поиски оптимальных подходов к его терапии.

Хотя настоящая статья посвящена в основном лечению мРМЖ, интерес представляют результаты рандомизированного исследования III фазы GeparSepto-GBG 69, в котором более 1200 больных РМЖ получили неоадьювантную химиотерапию наб-паклитакселом 150 мг/м² с последующим переходом на 125 мг/м² еженедельно или стандартным паклитакселом 80 мг/м² еженедельно, всего 12 введений с последующей стандартной химиотерапией эпирубицином и циклофосфаном, 4 курса. HER2-позитивные больные получали также трастузумаб и пертузумаб. У больных, получавших наб-паклитаксел, полная патологическая регрессия отмечалась достоверно чаще (38% vs. 29%, ОШ 1,53, 95% ДИ 1,20–1,95, $p = 0,00065$). Следует отметить, что при исследовании по подтипам РМЖ еще большее преимущество наб-паклитаксела отмечено при трижды негативном РМЖ (48% vs. 26%). Частота побочных эффектов (>3 степени) была чаще при лечении наб-паклитакселом – 26% vs. 21%, $p = 0,057$ [10].

Данные этого неоадьювантного исследования, а также более высокая эффективность наб-паклитаксела в подгруппе трижды негативного РМЖ в упомянутом выше исследовании CALGB 40502/NCCTG N063H и ряд небольших позитивных исследований по применению наб-паклитаксела при данном подтипе [11] позволяют ожидать интересных результатов от идущих в настоящее время исследовательских работ в этой области.

Для иллюстрации лечебной эффективности самостоятельного применения наб-паклитаксела приводим собственные наблюдения. В нашей практике был отмечен пример высокой эффективности лечения наб-паклитакселом больной трижды негативным мРМЖ:

Больная А., 57 лет. Выявлен рак правой молочной железы T3N1M0. При гистологическом исследовании – рак неспецифического типа, 2-й степени злокачественности, рецептор-отрицательный, HER-2/неу отрицательный. Выполнена радикальная мастэктомия с послеоперационной химиотерапией в режиме «циклофосфан + доксорубин», всего 6 курсов.

Через 3 года после операции выявлено метастатическое поражение надключичных лимфоузлов справа, лимфоузлов средостения, печени. Получена цитологическая верификация (при пункции надключичного лимфоузла). Опухолевая природа поражения надключичного лимфоузла подтверждена при цитологическом исследовании.

В качестве первой линии проведена химиотерапия наб-паклитакселом 260 мг/м² в/в капельно в течение 30 минут каждые 3 недели без премедикации.

Лечение осложнялось: нейтропенией 3-й степени, возникавшей на 8-й день курса и не сопровождавшейся инфекционными осложнениями; преходящими мышечно-суставными болями 1-й степени после введения препарата, преходящей слабостью 1-й степени, а также сенсорной полинейропатией. Последняя впервые была отмечена после 2-го курса, 1-й степени выраженности, имела преходящий характер. После 7-го курса степень выраженности сенсорной полинейропатии выросла до 2-й степени, что послужило причиной увеличения интервала между курсами химиотерапии. Регрессия полинейропатии до 1-й степени была зафиксирована через 28 дней после ее установления. Дальнейшее лечение было продолжено в сниженной дозе наб-паклитакселом (220 мг/м²).

При контрольной КТ после 3-го курса отмечена частичная регрессия, после 6-го курса – эффект нарастал, регрессия измеряемых проявлений болезни по RECIST 1.1 составила 65%. На *рисунке* представлено уменьшение размера метастаза в печени с 4,8 см до 1,2 см.

Лечение прекращено после 10 курсов в связи с отказом пациентки. Продолжалось наблюдение до прогрессирования. После прогрессирования получила несколько линий химиотерапии с включением доцетаксела, капецитабина, винорелбина, гемцитабина.

Таким образом, у больной с тройным негативным раком молочной железы с поражением надключичных лимфоузлов справа, лимфоузлов средостения и печени выживаемость без прогрессирования после 1-й линии лечения метастатической болезни наб-паклитакселом составила 18 мес., длительность эффекта – 16 мес. Токсичность на фоне лечения наб-паклитакселом была приемлемой, отмеченная в ходе лечения полинейропатия 2-й степени быстро регрессировала и позволила продолжить запланированное лечение, а также не лимитировала проведение последующих линий лечения длительностью 24 месяца. Общая выживаемость составила 42 мес.

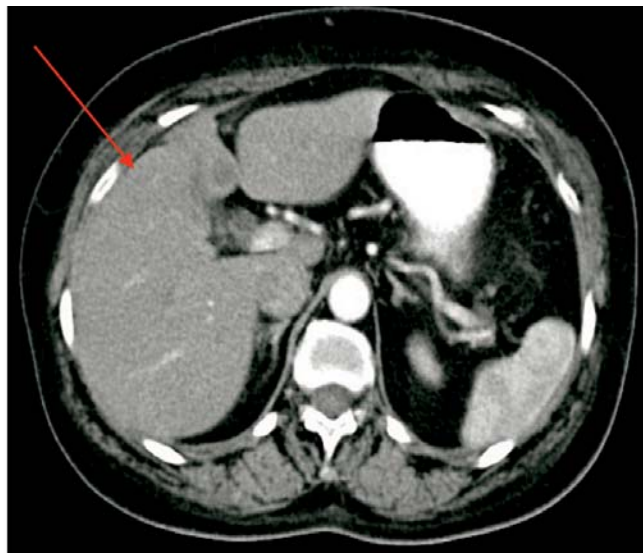
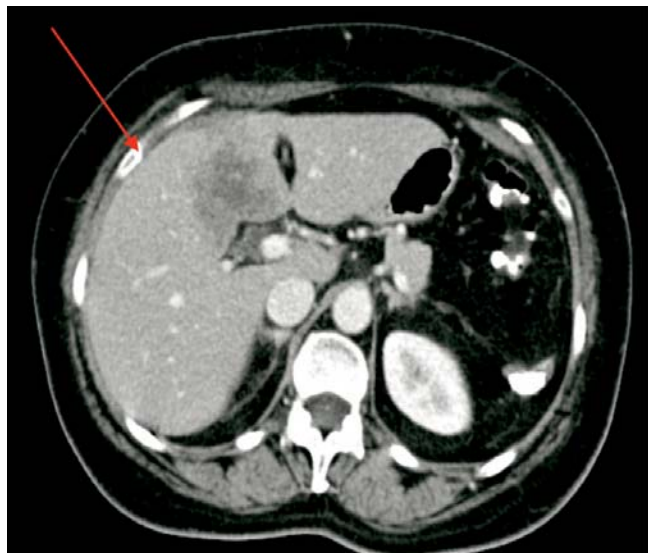
В современной клинической практике активно используется подход, когда повторно назначается лечение таксанами (реиндукция) с учетом предшествующей эффективности и переносимости. Эти возможности еще больше расширяются с учетом отсутствия перекрестной резистентности между традиционными таксанами и наб-паклитакселом. Следует отметить, что еще в исследовании I фазы был получен эффект при применении наб-паклитаксела у пациента, имевшего прогрессирование на паклитакселе [5]. В исследовании II фазы Blum с соавт. [12] включили 181 больную мРМЖ, имевшую прогрессирование болезни на фоне лечения традиционными таксанами, – это было либо прогрессирование на фоне лечения метастатической болезни таксанами, либо в течение 12 месяцев после адъювантного применения таксанов. Пациенты получили в среднем 3 (от 0 до 14) линии предшествующей терапии, включая паклитаксел, доцетаксел или оба препарата. Больные получали наб-паклитаксел в дозе 100 или 125 мг/м² в 1, 8, 15-й дни 4-недельного курса. У больных, получивших наб-паклитаксел в дозе 125 мг/м², достигнут контроль болезни в 45% случаев (объективный эффект – 16%), медиана ВБП составила 3,5 мес., общая выживаемость – 9,2 мес.

В обзоре Palumbo с соавт. [13] приводится целый ряд более мелких исследований, включавших от 14 до 52 больных, в которых контроль болезни, в зависимости от количества предшествующих линий терапии, достигал 78%.

Рациональность изменения варианта лекарственной формы таксана представлена описанием эффективности применения наб-паклитаксела у больной, имевшей прогрессирование на фоне химиотерапии паклитакселом.

Больная Р., 52 года, поступила по поводу местнораспространенного рака молочной железы T2N1M0, люминальный В-подтип (опухоль слабо положительна по РЭ, отрицательна по HER2, Ki-67 = 30%). На первом этапе в клинике по месту жительства была выполнена радикальная мастэктомия с последующим адъювантным лечением – 6 курсов

Рисунок. Регрессия метастаза в печени у больной А. на фоне лечения наб-паклитакселом



химиотерапии доксорубицином и циклофосфаном и гормонотерапией тамоксифеном в течение 3 лет. Через 3 года после операции отмечено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в легких, лимфоузлах средостения, костях. В качестве первой линии получила 8 курсов паклитаксела в дозе 175 мг/м^2 1 раз в 3 недели. После 4-го курса зафиксирована частичная регрессия, однако через 1 месяц после 8-го курса выявлено прогрессирование болезни в виде роста отдельных очагов в легких и появление новых очагов. Далее больной было проведено 3 линии химиотерапии – капецитабин, эрибулин, гемцитабин + винорелбин, а также 2 линии гормонотерапии – летрозол и фазлодекс. Таким образом, к моменту принятия решения о назначении наб-паклитаксела больная получила 4 линии химиотерапии и 2 линии гормонотерапии по поводу мРМЖ, а также антрациклины на этапе адъювантного лечения. Была предпринята попытка терапии наб-паклитакселем в дозе 125 мг/м^2 в 1, 8, 15-й дни 4-недельного курса. Токсичность лечения была умеренной (нейтропения 2–3-й степени без инфекционных осложнений, сенсорная полинейропатия 1-й степени). Эффект лечения – стабилизация заболевания, сохранявшаяся в течение 8 месяцев. Последнее представляется более чем хорошим результатом с учетом предпочтительности больной.

Таким образом, наб-паклитаксел представляется многообещающим препаратом, уникальная структура которого делает его незаменимым в ряде случаев. Препарат не вызывает реакций гиперчувствительности и может быть применен у больных, имевших реакцию гиперчувствительности на введение стандартных таксанов. Отсутствие премедикации не только делает введение препарата удобным, но и позволяет использовать его у больных, у которых применение стероидов представляет дополнительный риск (больные с сахарным диабетом, тяжелой артериальной гипертензией, язвенной болезнью и т. д.). Следует отметить описанный благоприятный профиль безопасности препарата, в том числе у пожилых больных (старше 65 лет). Отсутствие перекрестной резистентности с традиционными таксанами позволяет назначить препарат даже при раннем прогрессировании после адъювантного лечения или на фоне лечения метастатической болезни стандартными таксанами. Необходимо учитывать высокую эффективность препарата у больных с агрессивными формами заболевания (трижды негативный РМЖ, висцеральное поражение).



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ НМИИПЦ, 2018, 116 с. / The state of cancer care in Russia, 2017. Under the editorship of Kaprina AD, Starinsky VV, Petrova GV. M.: Moscow. Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of FSBI NMIRC of the Ministry of Health of Russia, 2018, 116 p. /
2. Jones S, Erban J, Overmoyer B, Budd G, Hutchins L, Lower E et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 5542–5551.
3. Scheff RJ. Breast cancer and the new taxanes: focus on nab-paclitaxel. *Commun Oncol*, 2008, 5(suppl 8): 7–13.
4. Ibrahim N, Desai N, Legha S, Soon-Shiong P, Theriault R, Rivera E et al. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a cremophorfree, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. *Clin Cancer Res*, 2002, 8: 1038–1044.
5. Nyman D, Campbell K, Hersh E, Long K, Richardson K, Trieu V et al. Phase I and pharmacokinetics trial of ABI-007, a novel nanoparticle formulation of paclitaxel in patients with advanced non-hematologic malignancies. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 7785–7793.
6. Gardner E, Dahut W, Scripture C, Jones J, Aragon-Ching J, Desai N et al. Randomized crossover pharmacokinetic study of solvent-based paclitaxel and nab-paclitaxel. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 4200–4205.
7. Gradishar W, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P 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: 7794–7803.
8. Gradishar W, Krasnojn D, Cheporov S, Makhson A, Manikhas G, Clawson A et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3611–3619.
9. Rugo H, Barry W, Moreno-Aspitia A, Lyss A and Cirincione C. Randomized phase III trial of paclitaxel once per week compared with nanoparticle albumin-bound nab-paclitaxel once per week or ixabepilone with bevacizumab as firstline chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol*, 2015, 33: 2361–2369.
10. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, 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 Mar, 17(3): 345–56.
11. Hamilton E, Kimmick G, Hopkins J, Marcom P, Rocha G, Welch R et al. Nab-paclitaxel/bevacizumab/ carboplatin chemotherapy in first-line triple negative metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2013, 13: 413–420.
12. Blum J, Savin M, Edelman G, Pippin J, Robert N, Geister B et al. Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes. *Clin Breast Cancer*, 2007, 7: 850–856.
13. Palumbo R, Sottotetti F, Bernardo A. Targeted chemotherapy with nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) in metastatic breast cancer: which benefit for which patients? *Ther Adv Med Oncol*, 2016, 8(3): 209–229.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Борисова Елена Ивановна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Гуторов Сергей Львович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Вышинская Галина Владимировна – д.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Доброва Наталья Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Абрамов Михаил Евгеньевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

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 паклитакселем¹

**Препарат Абраксан® обеспечивает
улучшение следующих показателей
в сравнении со стандартным
паклитакселем^{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 паклитакселя [ОР 0,73; p = 0,024]. *** Медиана времени до прогрессирования составила 4,9 мес. против 3,7 мес. в группе паклитакселя [ОР 0,71; p = 0,01]. ** Частота общего ответа составила 27% против 13% в группе паклитакселя [p = 0,006]. ОР – отношение рисков. 1. Gradishar W, et al. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 7794–7803. 2. Desai N, Tries W, 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 адекватной 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, почечная 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, заболеваний сердца и легких, предшествующей терапии антрациклинами, нейтропии, острых инфекционных заболеваний, 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 возникали 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, alopecia, кожная сыпь, усталость, астения, повышение температуры. **Следующие нежелательные реакции возникали 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:** alopecia, кожная сыпь. **Прочие:** обеспокоенность, снижение аппетита, гипотония, бессонница, депрессия, усталость, периферические отеки, ошпарка, 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 потребителя 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.



SARU.ABX.18.02.0210

© 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

А.А. МЕЩЕРЯКОВ, Е.В. ЛУБЕННИКОВА, М.Е. АБРАМОВ

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

ИКСАБЕПИЛОН:

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несмотря на достижения последних лет, в основе лекарственного лечения рака молочной железы (РМЖ) по-прежнему лежит химиотерапия. Внедрение новых эффективных цитостатических агентов с благоприятным профилем токсичности остается актуальной задачей современной фармакологии в онкологии.

Иксабепилон – представитель нового класса противоопухолевых препаратов, эпотилонов, продемонстрировал высокую эффективность в лечении РМЖ как при ранних стадиях, так и у больных, получивших 2 и более линии химиотерапии. В статье рассмотрены результаты основных исследований, а также последнего метаанализа исследований Иксабепилона при местнораспространенном и метастатическом РМЖ. Приведены результаты двух крупных рандомизированных исследований по изучению Иксабепилона в адъювантных режимах при раннем РМЖ с неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: иксабепилон, трижды негативный рак молочной железы, химиотерапия, эпотилоны, β III-тубулин.

A.A. MESCHERYAKOV, E.V. LUBENNIKOVA, M.E. ABRAMOV

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

IXABEPILONE: NEW PERSPECTIVES FOR ITS USE IN BREAST CANCER

Despite significant advances in recent years, the drug therapy for breast cancer (BC) is still based on chemotherapy. The introduction of new effective cytostatic agents with a favorable toxicity profile is likely to remain an urgent objective for modern pharmacology in oncology.

Ixabepilone, first in a new class of antineoplastic agents, the epothilones, has demonstrated high efficacy in the treatment of breast cancer both in its early stages and in patients, who have received 2 or more lines of chemotherapy. The article discusses the results of major studies, as well as the last meta-analysis of Ixabepilone studies in locally advanced and metastatic breast cancer. It presents the results of two large randomized studies of Ixabepilone in adjuvant regimens in patients with early breast cancer with an unfavourable prognosis.

Keywords: Ixabepilone, triply negative breast cancer, chemotherapy, epothilones, β III-tubulin.

При первичной диагностике рака молочной железы (РМЖ) до 30% больных имеют местнораспространенную или метастатическую стадию болезни, 30% пациентов будут иметь рецидив заболевания после радикального лечения [1]. Применение наиболее эффективных схем лечения в нео-/адъювантных режимах терапии позволяет значительно снизить процент возвратов болезни. Целью же лечения мРМЖ является как продление жизни больного, так и уменьшение симптомов болезни при сохранении удовлетворительно-го качества жизни.

Несмотря на достижения последних лет, в основе лечения РМЖ по-прежнему лежит химиотерапия. Гормонально-зависимый РМЖ, исчерпав возможности эндокринотерапии, рано или поздно требует назначения химиотерапии (ХТ). Для Her2-положительного рака основным партнером таргетной терапии выступает цитостатик. Для трижды негативного подтипа РМЖ ХТ в настоящее время, остается единственной опцией лечения. В связи с чем внедрение новых эффективных цитостатических агентов с благоприятным профилем токсичности остается актуальной задачей современной фармакологии в онкологии. Каждый новый химиотерапевтический препарат дает шанс больным получить еще одну линию эффективной терапии, продлив и улучшив качество жизни.

Так, представитель нового класса противоопухолевых препаратов эпотилонов – иксабепилон – продемонстрировал высокую эффективность как при ранних стадиях

РМЖ, так и у больных, получивших несколько линий терапии по поводу метастатической болезни.

ИКСАБЕПИЛОН ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ограниченное число цитостатических препаратов и использование наиболее эффективных схем лечения на этапе нео- и/или адъювантного лечения лимитируют возможности терапии метастатического рака. Препараты антрациклинового и таксанового ряда остаются основными опциями в терапии РМЖ. Известный риск развития кардиотоксичности ограничивает применение антрациклинов. Применение таксанов в первой и последующих линиях терапии на протяжении долгих лет обеспечивало наилучшие результаты лечения, однако первичная и приобретенная резистентность ограничивает длительность эффекта 9–11,2 мес. (в комбинации с бевацизумабом) [2].

Механизм действия таксанов основан на стабилизации микротрубочек, что в свою очередь препятствует митозу клетки. Наиболее известной причиной резистентности к таксанам является гиперэкспрессия одной из 9 изоформ тубулина – β III-тубулина опухолевыми клетками. Тубулин – глобулярный белок, из которого построены микротрубочки, представляет собой димер из двух изотипов: α - и β -тубулина. Являясь цитоскелетом клетки, микротрубочки участвуют в основных клеточных процессах, таких как

транспорт веществ, подвижность клетки, сохранение ее формы. Тубулин играет важную роль в формировании веретена деления, обеспечивает правильное хромосомное и последующее клеточное деление [3]. Изотипы тубулина обуславливают динамику микротрубочек. Экспрессия специфических изотипов β -тубулина влияет на чувствительность к химиотерапевтическим агентам, связывающим тубулин [4]. Наиболее значимой оказалась экспрессия β -тубулина III класса (β III-tubulin), именно он ассоциируется с химиорезистентностью. В крупных исследованиях продемонстрировано, что гиперэкспрессия β III-тубулина достоверно снижает чувствительность опухоли к таксанам и ухудшает показатели общей выживаемости (ОВ) у больных со злокачественными опухолями яичников, легких, желудка, молочной железы, а также при метастатической болезни без первично выявленного очага [5]. Это может быть объяснено способностью таксанов связывать преимущественно β 1-тубулин [6].

Механизм действия эпителиоцитов также сопряжен со стабилизацией микротрубочек и блокадой митоза, однако препараты данного класса способны связывать β III-тубулин, преодолевая резистентность. Другим значимым механизмом в преодолении резистентности является то, что эпителиоциты не являются мишенью для Р-гликопротеиновой помпы, элиминирующей основные группы химиотерапевтических агентов, таких как таксаны, антрациклины и винкоалкалоиды, из опухолевой клетки [7].

Уникальный механизм действия обеспечил высокую эффективность нового препарата иксабепилон, доказанную множеством клинических исследований. Так, в ранних исследованиях, изучавших эффективность иксабепилона у интенсивно предлеченных больных, получивших 2 и более линий ХТ по поводу метастатической болезни, удалось достичь частоты объективных ответов (ЧОО) в 11–22% наблюдений с медианой длительности ответа от 2,5 до 5,8 мес. [8–10].

В исследованиях II и III фаз изучались 2 основных режима терапии иксабепилоном: 3-недельные введения в дозе 40 мг/м² и введения препарата в дозе 16–20 мг/м² еженедельно в течение 3 нед., далее перерыв 1 нед. [11–13]. Во всех данных исследованиях было продемонстрировано превосходство 3-недельного режима относительно ЧОО. По результатам метаанализа [14], достоверных различий в показателях времени до прогрессирования (ВДП) и общей выживаемости (ОВ) не отмечено. Однако в двух наиболее крупных исследованиях 2 фазы [12, 13] достигнуто статистически значимое увеличение ВДП на фоне применения 3-недельного режима. Важно отметить, что 3-недельный режим введения ассоциировался с более частым развитием нейтропений III и IV ст., однако частота фебрильных нейтропений не превысила 2,2%, в то время как диарея III и IV ст. достоверно чаще отмечалась на фоне еженедельных введений иксабепилона [14]. Различий в частоте других нежелательных явлений, в т. ч. нейропатии, по результатам метаанализа не отмечено.

В настоящее время одобрено применение иксабепилона в дозе 40 мг/м² каждые 3 нед. в качестве монотерапии у больных мРМЖ или местнораспространенным

РМЖ, ранее получивших терапию таксанами, антрациклинами и капецитабином, либо в комбинации с капецитабином 2 г/м²/сут, дни 1–14, каждые 3 нед. у больных, ранее его не получавших [15].

Комбинация иксабепилона и капецитабина в качестве второй и последующих линий лечения мРМЖ была рекомендована после получения позитивных результатов двух крупных рандомизированных исследований III фазы [16, 17]. Обобщенный анализ демонстрирует статистически значимое увеличение медианы ВБП при применении комбинации капецитабин + иксабепилон до 5,3 мес. и 6,2 мес. (в двух исследованиях) в сравнении с монотерапией капецитабином, для которой мВБП составила 3,8 и 4,4 мес., соответственно для двух исследований (HR < 0,8, p < 0,001) [18]. Для больных с агрессивным течением и симптомной болезнью при подгрупповом анализе комбинация препаратов позволила достоверно увеличить и медиану ОВ с 9,5 мес. в группе терапии капецитабином до 12,3 мес. (p = 0,015). Как и ожидалось, самые низкие результаты лечения отмечены для больных трижды негативным РМЖ (ТНРМЖ). Однако применение комбинации иксабепилона с капецитабином в этой подгруппе пациентов позволило значимо увеличить медиану ВБП в 2,5 раза – с 1,7 мес. до 4,2 мес. (HR – 0,64, 95% ДИ 0,52–0,78, p < 0,0001) и удвоить ЧОО – 31% против 15% соответственно [19].

Показатели ОВ, доступные в 3 исследованиях с аналогичным дизайном для 2635 больных, оцененные в метаанализе, демонстрируют значимое увеличение медианы в группе комбинированной терапии иксабепилон + капецитабин в сравнении с монотерапией капецитабином (HR – 0,91) [14].

При оценке безопасности комбинированная терапия достоверно чаще ассоциировалась с развитием нейтропении III и IV ст.: 68% в сравнении с 11% на терапии капецитабином, однако частота фебрильной нейтропении не превышала 5%. Развитие периферической нейропатии зафиксировано у 23% больных. Стоит отметить, что явления нейропатии быстро купировались на фоне редукции дозы, среднее время регрессии симптомов до исходного уровня или до 1-й ст. составило 6,2 нед. Применение иксабепилона не влияло на частоту и выраженность ассоциированных с применением капецитабина ладонно-подошвенного синдрома и диареи [18]. Редукция дозы иксабепилона, обусловленная развитием токсичности, не сопровождалась снижением эффективности лечения, что было подтверждено результатами ретроспективного анализа [20]. Медиана ВБП в группе больных с ранним снижением дозы иксабепилона составила 7,2 мес., в группе пациентов без редукции дозы – 7,0 мес. (ОР, 0,98; 95% ДИ, 0,83–1,17).

Результаты лечения трижды негативного метастатического РМЖ, а также резистентного к эндокринотерапии гормонально-зависимого РМЖ остаются неудовлетворительными. Агрессивное течение заболевания требует частой смены цитостатических агентов и использования комбинаций препаратов с целью достижения объективного ответа на лечение. Комбинированный режим: иксабепилон 20 мг/м² + карбоплатин АUC-2,5, дни 1-й и 8-й 21-дневного цикла, продемонстрировал высокую эффек-

тивность во 2 и последующих линиях для данных категорий больных в исследовании II фазы [21]. ЧОО в данном исследовании составила 34% для больных РЭ+ РМЖ и 30,4% для больных ТНРМЖ. Важно отметить, что ЧОО среди больных, получавших ранее таксаны, значимо не отличалась: 31,4% для РЭ+ и 28,6% для ТНРМЖ, что также подтверждает способность иксабепилона преодолевать резистентность к таксанам. Медиана ВБП составила 7,6 мес. в обеих группах больных, медиана ОВ – 17,9 мес. и 12,5 мес. соответственно.

Высокая эффективность монотерапии иксабепилоном во второй и последующих линиях лечения мРМЖ была продемонстрирована в сравнительном исследовании с широко применяемым в настоящее время цитостатиком – эрибулином [22]. Несмотря на то, что основной целью исследования было сравнить частоту развития и степень нейропатии при использовании данных препаратов, результаты исследования демонстрируют отсутствие достоверных различий в ЧОО ($p = 0,13$) и медиане ВБП: 104 дня в группе применения эрибулина и 95 дней в группе применения иксабепилона. Развитие нейропатии чаще фиксировалось в группе лечения иксабепилоном – 44% против 31,4%, однако эти различия не достигли статистической достоверности ($p = 0,16$). В группе лечения иксабепилоном в основном развивалась обратимая сенсорная нейропатия слабой или средней степени выраженности (Grade 1-2), симптомы которой быстро регрессировали на фоне снижения дозы препарата, медиана – 10,1 нед. Тогда как на разрешение нейропатии, ассоциированной с применением эрибулина, в среднем требовалось 48,4 нед.

В метаанализе двух рандомизированных исследований препарата иксабепилон в комбинации с бевацизумабом были оценены данные по эффективности в качестве первой линии терапии мРМЖ [14]. Контрольная группа больных в обоих исследованиях получала стандартный режим первой линии – паклитаксел еженедельно + бевацизумаб. Обобщенный анализ продемонстрировал преимущество стандартного подхода относительно ВБП (HR – 1,57), данные по ОВ доступны только для исследования II фазы и также демонстрируют достоверное снижение риска смерти на фоне терапии паклитакселем (HR – 1,31). При более детальном рассмотрении результатов данных исследований стоит отметить тот факт, что стандартный 3-недельный режим введения препаратов иксабепилон и бевацизумаб по показателям ВБП был сопоставим со стандартным режимом паклитаксел + бевацизумаб, медиана ВБП – 11,9 мес. против 13,5 мес. соответственно, при ЧОО – 63% и 71% соответственно. Еженедельный режим введения иксабепилона значимо уступал как по медиане ВДП – 9,6 мес., так и по ЧОО – 48% [12]. В исследовании III фазы [2] использовался незарегистрированный еженедельный режим введения иксабепилона, что, вероятно, и нашло отражение в результатах исследования: медиана ВБП составила 7,4 мес. для группы еженедельного иксабепилона + бевацизумаб, 11 мес. и 9,3 мес. – для групп паклитаксел + бевацизумаб и наб-паклитаксел + бевацизумаб соответственно. ЧОО была сопоставима в исследуемых группах, метаанализ также подтверждает отсутствие

значимых различий в ЧОО ($p = 0,19$). Относительно безопасности применяемых режимов достоверные различия отмечены только в частоте развития нейтропении III и IV ст. в группе иксабепилона.

Результаты клинических исследований, обобщенных крупным метаанализом, демонстрируют эффективность иксабепилона, подтверждая, что иксабепилон является препаратом выбора для пациентов с резистентным к антрациклинам и таксанам мРМЖ.

ИКСАБЕПИЛОН ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ РМЖ

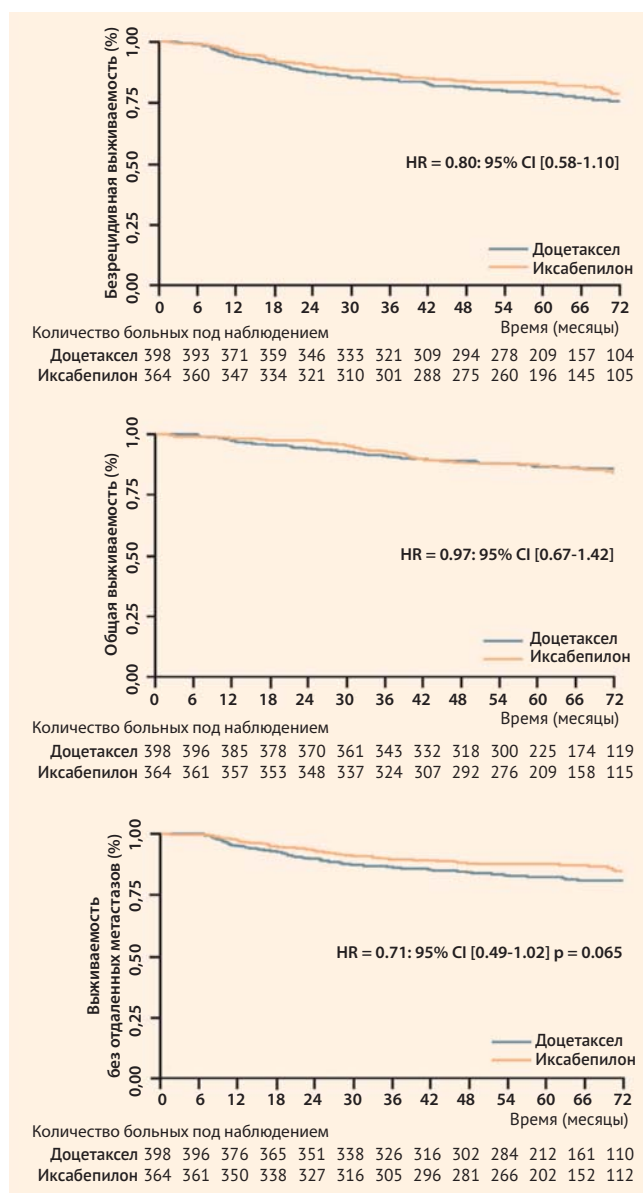
Высокая ЧОО и благоприятный профиль токсичности иксабепилона, отмеченные при лечении метастатической болезни, подтолкнули к изучению применения препарата при раннем РМЖ.

Проведение неоадьювантной ХТ позволяет оценить не только выраженность клинического ответа, но и подтвердить эффективность препарата по частоте достижения полных морфологических ремиссий. Проведение 4 курсов монотерапии иксабепилоном позволило достичь полного морфологического регресса (pCR) опухоли у 18% больных, получавших неоадьювантную терапию по поводу инвазивного РМЖ, вне зависимости от ИГХ-подтипа [23]. Наилучший патоморфологический ответ был достигнут у больных, чьи опухоли не экспрессировали рецепторы эстрогенов и прогестерона, и составил 33%.

В рандомизированном исследовании II фазы [24] оценивались эффективность и безопасность комбинированного неоадьювантного режима: 4 курса доксорубицин + циклофосфамид (АС) + 4 курса иксабепилона в дозе 40 мг/м², каждые 3 нед. со стандартным режимом: 4 курса АС + 12 еженедельных введений паклитаксела в дозе 80 мг/м². Достоверных различий в частоте достижения pCR достигнуто не было, частота pCR составила 24,3% (90% ДИ: 18,6–30,8) и 25,2% (90% ДИ: 19,4–31,7) соответственно.

Доказанная эффективность иксабепилона в неоадьювантных режимах и высокая ЧОО при агрессивных подтипах опухоли послужили поводом для изучения препарата в адьювантных режимах для пациентов с высоким риском рецидива болезни.

Опубликованные в 2017 г. 5-летние результаты выживаемости больных с ранним ТНРМЖ в исследовании TITAN [25] продемонстрировали равную эффективность режима 4 АС + 4 курса иксабепилона со стандартным режимом 4 АС + 12 еженедельных введений паклитаксела. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе терапии иксабепилоном составила 87,1% (95% ДИ 82,6–90,5), в группе паклитаксела – 84,7% (95% ДИ 79,1–88,6), HR – 0,92. 5-летняя ОВ была равной и составила 89,7% (95% ДИ 85,5–92,7) и 89,6% (95% ДИ 85,0–92,9) соответственно, HR – 1,1. Профиль токсичности также был сопоставим в двух группах, однако прекращение адьювантной ХТ по причине токсичности (наиболее часто – в связи с полинейропатией или нейтропенией) вдвое чаще требовалось при еженедельных введениях паклитаксела, чем при терапии иксабепилоном: в 15,4% и 7,5% случаев соответственно.

Рисунок 1. Кривые выживаемости по Kaplan – Meier

В 2018 г. опубликованы результаты крупного рандомизированного исследования UNICANCER-PACS08 [26]. В анализ вошли 762 пациентки с неблагоприятным прогнозом после радикального хирургического лечения по поводу трижды негативного или РЭ+/РП-/Her2- РМЖ. Больных рандомизировали в пропорции 1:1 для проведения адъювантной терапии в одном из режимов: 3 AC + 3 курса доцетаксела в дозе 100 мг/м² каждые 3 нед. или 3 AC + 3 курса иксабепилона в дозе 40 мг/м² каждые 3 нед. 5-летняя БРВ составила 76% и 79% соответственно (HR – 0,80, 95% ДИ 0,58–1,10, p = 0,175), 5-летняя ОВ – 86% против 84% соответственно (HR – 0,97, 95% ДИ 0,66–1,42, p = 0,897) (рис. 1). При подгрупповом анализе было показано, что для пациентов с трижды негативными опухолями риск рецидива был ниже на 23% (HR – 0,77, 95% ДИ 0,53–1,11, p = 0,168), а риск отдаленного метастазирования – на 42% (HR – 0,58, 95% ДИ 0,37–0,90, p = 0,014) при использовании иксабепилона

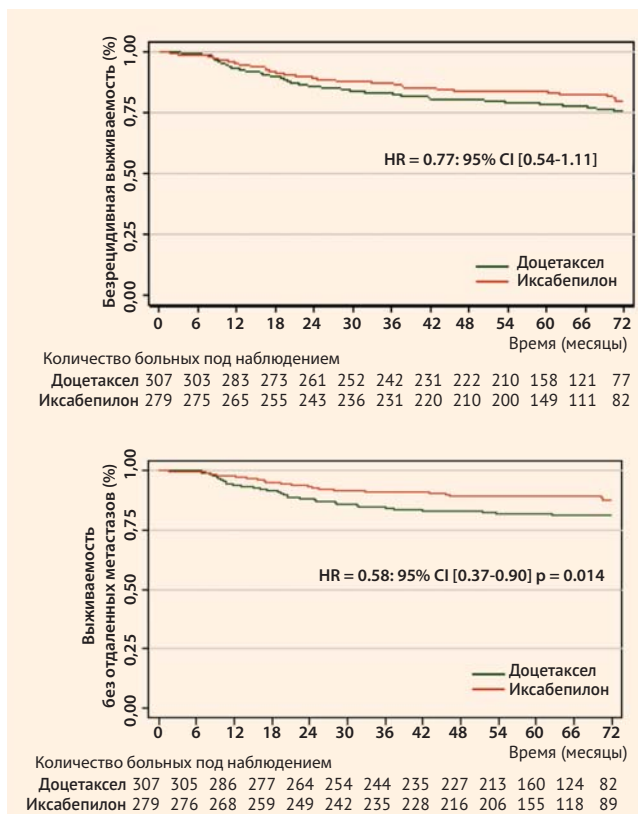
в адъювантном режиме (рис. 2). Наличие выраженной инфильтрации опухоли лимфоцитами также ассоциировалось со снижением риска прогрессирования при применении иксабепилона (HR – 0,55, 95% ДИ 0,29–1,05, p = 0,063).

Полученные данные о высокой эффективности иксабепилона в неоадъювантных и адъювантных режимах при РМЖ, особенно в группах больных с неблагоприятным прогнозом, служат поводом для дальнейшего изучения возможностей терапии препаратом иксабепилон и расширения показаний к его применению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иксабепилон (Икземпра) – представитель нового класса цитостатических препаратов, полусинтетический аналог эпотилона В, который демонстрирует высокую эффективность в лечении РМЖ на разных стадиях.

Результаты крупного метаанализа обобщили и подтвердили имеющиеся данные об эффективности препарата как в первой линии терапии, так и у интенсивно предлеченных больных мРМЖ. Благодаря уникальному механизму действия иксабепилон активен в отношении опухолей с первичной и приобретенной резистентностью к таксанам. Несмотря на предпочтительное применение последовательной моноХТ при мРМЖ, ряд больных с неблагоприятным прогнозом, симптомной болезнью и агрессивным течением нуждаются в быстром достижении выраженного клинического ответа. В таких

Рисунок 2. Кривые выживаемости по Kaplan – Meier для больных с ТНРМЖ

ситуациях обоснованным является применение комбинации иксабепилона с капецитабином, позволившее удвоить ЧОО в сравнении с таковой при монотерапии капецитабином и достоверно увеличить ВБП в данной группе больных [3]. При сравнительном анализе иксабепилона и эрибулина демонстрируют сопоставимую эффективность в качестве опции терапии второй и последующих линий лечения мРМЖ.

Метаанализ подтвердил большую эффективность еженедельных режимов терапии паклитакселом при мРМЖ, однако различий в эффективности иксабепилона и паклитаксела в неoadъювантных и адъювантных режимах не зафиксировано, отмечено значимое снижение токсичности в группе иксабепилона. Высокая эффективность иксабепилона в комбинированных неoadъювант-

ных режимах либо в монотерапии позволяет достичь значимого уровня частоты pCR, особенно в опухолях с трижды негативным фенотипом.

Получены новые данные двух крупных рандомизированных исследований, доказавших высокую эффективность иксабепилона в адъювантной терапии у больных ранним РМЖ с высоким риском рецидива болезни.

Обновленные данные подтверждают высокую эффективность и безопасность применения препарата иксабепилон при РМЖ, открывают направления для новых исследований и, возможно, для расширения показаний к применению препарата.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, Davies S, Fauron C, He X, Hu Z et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27: 1160-1167.
- Rugo HS et al. Randomized phase III trial of paclitaxel once per week compared with nanoparticle albumin-bound nab-paclitaxel once per week or ixabepilone with bevacizumab as first-line chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(21): 2361.
- Cooper GM, Ganem D. The Cell: A Molecular Approach. *Nature Medicine*, 1997, 3(9): 1042-1042.
- English DP, Roque DM, Santin AD. Class III β -tubulin overexpression in gynecologic tumors: implications for the choice of microtubule targeted agents? *Expert Review Of Anticancer Therapy*, 2013, 13(1): 63-74.
- Sève P, Dumontet C. Is class III β -tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? *The Lancet Oncology*, 2008, 9(2): 168-175.
- Dumontet C, Jordan MA, Lee FFY. Ixabepilone: targeting β III-tubulin expression in taxane-resistant malignancies. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2009, 8(1): 17-25.
- Lee FYF et al. Experimental Therapeutics, Preclinical Pharmacology-BMS-247550: A Novel Epothilone Analog with a Mode of Action Similar to Paclitaxel but Possessing Superior Antitumor Efficacy. *Clinical Cancer Research*, 2001, 7(5): 1429-1437.
- Low JA et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in metastatic and locally advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(12): 2726-2734.
- Thomas E et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(23): 3407-3414.
- Perez EA et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(23): 3407-3414.
- Fountzilaz G et al. Ixabepilone administered weekly or every three weeks in HER2-negative metastatic breast cancer patients: a randomized non-comparative phase II trial. *PloS one*, 2013, 8(7): e69256.
- Rugo HS et al. A randomized, phase II, three-arm study of two schedules of ixabepilone or paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2013, 139(2): 411-419.
- Smith JW et al. Phase II randomized trial of weekly and every-3-week ixabepilone in metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2013, 142(2): 381-388.
- Li J, Ren J, Sun W. Systematic review of ixabepilone for treating metastatic breast cancer. *Breast Cancer*, 2017, 24(2): 171-179.
- Официальная инструкция препарата Икземпра в РФ/ Patient Information Leaflet for Ixemptra in the Russian Federation.
- Thomas ES et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(33): 5210-5217.
- Sparano JA et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(20): 3256-3263.
- Fornier M. Ixabepilone plus capecitabine for breast cancer patients with an Early metastatic relapse after adjuvant chemotherapy: two clinical trials. *Clinical Breast Cancer*, 2010: 352-358.
- Rugo HS et al. Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer: a Pooled Analysis From Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials. *Clinical Breast Cancer*, 2018.
- Valero V, Vrdoljak E, Xu B, et al. Maintenance of clinical efficacy after dose reduction of ixabepilone plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-resistant metastatic breast cancer: a retrospective analysis of pooled data from 2 phase III randomized clinical trials. *Clin Breast Cancer*, 2012 Aug, 12(4): 240-6.
- Osborne C et al. Ixabepilone and Carboplatin for Hormone Receptor Positive/HER2-neu Negative and Triple Negative Metastatic Breast Cancer. *Clinical breast cancer*, 2018, 18(1): e89-e95.
- Vahdat LT et al. Eribulin mesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2013, 140(2): 341-351.
- Baselga J et al. Phase II genomics study of ixabepilone as neoadjuvant treatment for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 27(4): 526-534.
- Saura C et al. Neoadjuvant doxorubicin/cyclophosphamide followed by ixabepilone or paclitaxel in early stage breast cancer and evaluation of β III-tubulin expression as a predictive marker. *The Oncologist*, 2013, 18(7): 787-794.
- Yardley DA et al. TITAN: phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide followed by ixabepilone or paclitaxel in early-stage triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2017, 164(3): 649-658.
- Campane M et al. UCBG 2-08: 5-year efficacy results from the UNICANCER-PACS08 randomized phase III trial of adjuvant treatment with FEC100 and then either docetaxel or ixabepilone in patients with early-stage, poor prognosis breast cancer. *European Journal of Cancer*, 2018, 103: 184-194.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мещеряков Андрей Альбертович – д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Лубенникова Елена Владимировна – к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Абрамов Михаил Евгеньевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

ИКЗЕМПРА®

возможность преодолеть
резистентность



**Сильная духом
как и ее терапия**

- повышение частоты объективных ответов до 35-43% ($p < 0,0001$)^{1,2}
- увеличение выживаемости без прогрессирования до 6,2 мес. ($p = 0,0005$)² и снижение риска прогрессирования заболевания на 25% ($p = 0,0003$)¹
- в подгруппе больных с неблагоприятным прогнозом увеличение общей выживаемости до 14 мес. (OR=0,76; 95% ДИ, 0,6-0,96)² и снижение риска смерти на 15% (OR=0,85; 95% ДИ, 0,75-0,98, $p = 0,0231$)²

Терапия местно-распространенного и метастатического РМЖ при резистентности к таксанам, антрациклинам и капецитабину

Краткая информация по препарату Иксабепилон (Икземпра)³

Регистрационный номер: ЛП-000585

Торговое название: Икземпра® (Ixemptra®)

Международное непатентованное название: иксабепилон (ixabepilone)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство

Код АТХ: L01DC04

Икземпра® (иксабепилон) – представитель класса эпотилонов, ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ тубулина, включая повышающую устойчивость к таксанам В β 1-изоформу, обладает низкой чувствительностью к факторам опухолевой устойчивости (MRP-1 и P-gp), а также антиапоптозным эффектом, что приводит к апоптозу опухолевых клеток. Показания к применению: Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы при неэффективности предшествующей терапии; в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами; при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами; в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами. Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза препарата Икземпра® – 40 мг/м² в виде 3-х часовой в/в инфузии каждые 3 недели. Коррекцию дозы проводят в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов крови. Необходимо снизить дозу на 20% в случае развития: нейтропатии 2 степени ≥ 7 дней и 3 степени < 7 дней, любой токсической реакции 3 степени, нейтропении < 500 клеток/мкл в течение ≥ 7 дней, фебрильной нейтропении, количества тромбоцитов < 25000 /мкл или тромбоцитов < 50000 /мкл с кровотечением. Если токсические реакции рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Икземпра®.

Литература: 1. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., et al. J. Clin. Oncol. 2007;25(33):5210-1
2. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., et al. J. Clin. Oncol. 2010;28(20):3256-63
3. Инструкция по медицинскому применению препарата иксабепилон (Икземпра) от 18.10.2016

При повышении АСТ и АЛТ требуется коррекция дозы согласно инструкции по медицинскому применению. Противопоказания: Выраженная (3-4 степени) гиперчувствительность в анамнезе к Кремофору EL или его производным; абсолютное количество нейтрофилов < 1500 клеток/мкл или тромбоцитов < 100000 клеток/мкл; в комбинации с капецитабином: при активности АСТ или АЛТ в 2,5 раза $> \text{ВГН}$, или сывороточного билирубина $> \text{ВГН}$; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет. С осторожностью: сахарный диабет (СД), нейтропатия, печеночная недостаточность, нарушения функции сердечно-сосудистой системы в анамнезе. Побочное действие: Наиболее частые ($> 20\%$ пациентов) нежелательные явления при монотерапии: периферическая нейтропатия, в основном, сенсорная, утомляемость/астения, миалгия/артралгия, alopecia, тошнота, рвота, стоматит/мукозит, диарея. У $> 20\%$ пациентов на комбинированной терапии также развивались следующие реакции: ладонно-подошвенная эритродизестезия, анорексия, боли в животе, поражения ногтей, запор. Очень частые ($\geq 1/10$) и частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$) побочные явления: нейтропения (в т.ч. фебрильная), тромбоцитопения, анемия, лейкопения; головные боли; периферическая двигательная нейтропатия, головокружение, изменение вкуса, бессонница; alopecia; синдром эритродизестезии пальцев рук и ног; гиперпигментация, высыпания, зуд, шелушение кожи; поражение ногтей; боли скелетных мышц; одышка, кашель; анорексия; дегидратация; абдоминальные боли, тошнота; ГЭРБ; ИВДП; лихорадка, отек, боли в области грудины, слезотечение; гиперчувствительность. Особые указания: Всем пациентам проводят премедикацию блокаторами H $_1$ - и H $_2$ -гистаминовых рецепторов. При развитии реакций гиперчувствительности при последующих циклах вводят глюкокортикостероиды, возможно увеличение времени инфузии. Миелосупрессия дозозависима. При СД или уже имеющейся нейтропатии повышен риск тяжелой нейтропатии. При впервые возникшей или усугубляющейся периферической нейтропатии – снизить дозу, прервать курс лечения, либо отменить препарат. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2 °C до 8 °C. Срок годности: 3 года.

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата Икземпра® просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»: Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506, Факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: safety@rpharm.ru

АО «Р-Фарм», 123154, Россия, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, корп. 1
Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38 www.r-pharm.com



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

А.М. ЛОЖКИНА, М.А. СВИРИДЕНКО, А.О. ЧЕРЕМНЫХ, Е.А. ФИЛИПОВА, М.А. УРТЕНОВА, С.В. ОДИНЦОВА, С.В. ОРЛОВ
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО (АЛК+) ХИМИОТЕРАПИЕЙ НА ОСНОВЕ ПЕМЕТРЕКСЕДА

В статье рассмотрены клинический случай АЛК-позитивного немелкоклеточного рака легкого с ALK-мутацией и его длительное лечение химиотерапевтическим препаратом пеметрексед в первой линии с дальнейшей поддерживающей терапией пеметрекседом.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, пеметрексед, поддерживающая терапия.

A.M. LOZHKINA, M.A. SVIRIDENKO, A.O. CHEREMNYKH, E.A. FILIPPOVA, M.A. URTEANOVA, S.V. ODINTSOVA, S.V. ORLOV
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, St.Petersburg, Russia

CLINICAL CASE OF LONG-TERM PEMETREXED-BASED CHEMOTHERAPY TREATMENT FOR PULMONARY ADENOCARCINOMA (ALA +)

The article describes a clinical case of ALK-positive non-small cell lung cancer and its long-term treatment with a chemotherapy drug pemetrexed as first-line regimen followed by pemetrexed maintenance therapy.

Keywords: non-small cell lung cancer, pemetrexed, maintenance therapy.

Рак легкого – один из самых распространенных видов рака и ведущая причина смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. Около 80% случаев приходится на немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), который, как правило, выявляется на поздних стадиях заболевания. Более 70% больных НМРЛ обращаются с распространенным или метастатическим опухолевым процессом IIIB или IV стадии заболевания, т. к. выявить и определить рак легкого максимально точно и вовремя удается не всегда [2].

В настоящее время большинство больных с НМРЛ подлежат лекарственной терапии. Современный подход к лекарственной терапии НМРЛ включает применение цитотоксических препаратов, таргетных препаратов (при наличии мутаций) и ингибиторов контрольных точек (при определении экспрессии PDL-1). Однако следует отметить, что инновационные препараты (таргетные и иммунонаправленные молекулы), как правило, не являются альтернативой химиотерапии (ХТ). Оптимальным режимом терапии являются комбинации цитотоксических препаратов с таргетными и препаратами иммунотерапии или последовательное применение видов лекарственной терапии, что приводит к увеличению общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

В 2017 г. FDA в ускоренном порядке (после получения результатов исследования KEYNOTE-024) одобрило применение пембролизумаба в комбинации с пеметрекседом и препаратами платины в первой линии лечения больных метастатическим немелкоклеточным НМРЛ с отсутствием мутации EGFR или перестройки ALK

(KEYNOTE-189). Данное решение учитывает тот факт, что комбинация различных вариантов лекарственной терапии позволяет достичь улучшения отдаленных результатов лечения больных метастатическим НМРЛ.

Современный подход к лекарственной терапии НМРЛ включает применение цитотоксических препаратов, таргетных препаратов (при наличии мутаций) и ингибиторов контрольных точек (при определении экспрессии PDL-1)

При НМРЛ эффективны двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с этопозидом, винорельбином, гемцитабином, таксанами, пеметрекседом. Комбинация пеметрекседа с цисплатином у больных немелкоклеточным НМРЛ в рандомизированных исследованиях показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином [3]. Впервые клиническое использование пеметрекседа было разрешено в 2004 г. FDA на основании данных исследований III фазы по прямому сравнению монотерапии цисплатином и комбинации цисплатин/пеметрексед при мезотелиоме плевры. Использование пеметрекседа в сочетании с цисплатином значительно увеличило как ОВ (на 3 мес.), так и общую эффективность лечения [4]. Довольно успешно пеметрексед стал применяться при НМРЛ на основании результатов исследований III фазы в 2004 г. Он был зарегистрирован в качестве второй линии у пациентов с распространенной формой НМРЛ, а в 2008 г. – в качестве первой линии лечения в комбинации с цисплатином [5, 6].

Многоцелевой антиметаболит пеметрексед представляет собой антифолат, механизм действия которого заключается в ингибировании синтеза пуринов и пириимидинов (в исследованиях *in vitro* он блокирует не менее трех различных энзимов в синтезе фолатов: тимидилатсинтазу, дигидрофолатредуктазу и глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазу) [7]. В настоящее время пеметрексед имеет широкий спектр показаний при неплоскоклеточном НМРЛ: в качестве первой и второй линий ХТ в сочетании с платиновыми препаратами и в монотерапии у пациентов пожилого возраста или статусом ECOG 2 балла, в качестве поддерживающей терапии НМРЛ, терапии АЛК-позитивного рака легкого [8] и НМРЛ с мутацией EGFR, а также при непереносимости или неэффективности таргетной терапии [9].

Комбинация пеметрекседа с цисплатином у больных неплоскоклеточным НМРЛ в рандомизированных исследованиях показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином

Побочные реакции, возникающие при терапии пеметрекседом, наблюдаются со стороны системы кроветворения, пищеварительного тракта, а также в виде дерматологических проявлений. Так, нейтропения (3–4-я степень токсичности) наблюдается у 5% больных, фебрильная нейтропения – у 1,9%; диарея возникает у 12,8% пациентов (все степени, 3–4-я степень – у 0,4%); стоматиты наблюдаются у 14,7% пациентов (все степени, 3–4-я степень – у 1,1%); кожная сыпь – у 15% больных (все степени) [10].

Для лечения пожилых пациентов (старше 70 лет) или молодых с физикальным статусом 2 балла в качестве варианта лечения может быть рекомендована монотерапия пеметрекседом. С учетом того, что гематологическая и негематологическая токсичность при применении пеметрекседа имеет легкую степень выраженности и получен средний уровень эффективности в первой линии терапии у пациентов, имеющих противопоказания к платиносодержащим схемам, пеметрексед включен в рекомендации по лечению данной группы пациентов, для которых ранее подобрать эффективную противоопухолевую терапию представлялось трудной задачей [11].

Пеметрексед также показал выраженное и клинически значимое увеличение ОВ при проведении поддерживающей терапии после достижения контроля над опухолью у пациента. М.Н. Cohen et al. [12] опубликовали результаты исследований, в ходе которых оценивалась эффективность поддерживающей терапии пеметрекседом после проведения 4 курсов индукционной ХТ с платиновыми дуплетами (цисплатин/карбоплатин в сочетании с гемцитабином, винорельбином, паклитакселом или доцетакселом). Эффективность поддерживающей терапии была продемонстрирована по всем параметрам: медиана времени до прогрессирования составила 4,0 мес. против 2,0 мес., общая выживаемость – 13,4 мес. и 10,6 мес. в пользу пеметрекседа.

АЛК-позитивный НМРЛ чаще всего встречается у некурящих либо малокурящих людей, а также у лиц молодого возраста. Этот вид рака часто диагностируется на III–IV стадии заболевания, т. к. ранние стадии протекают бессимптомно. Чаще всего метастазированию подвергаются лимфатические узлы, головной мозг, надпочечники и печень. При поражении гена АЛК (киназа анапластической лимфомы) происходит выработка патологически измененного белка, который вызывает активный и быстрый рост раковых клеток [13].

В терапии пациентов с НМРЛ с транслокацией гена АЛК пеметрексед также занимает достойное место с учетом низкой эффективности других химиотерапевтических схем при данном подтипе опухоли [14]. Так, клиническое исследование III фазы сравнения таргетного препарата кризотиниб и комбинации пеметрексед/карбоплатин 4 курса с дальнейшей поддерживающей терапией пеметрекседом у пациентов с АЛК-мутацией показало время безрецидивной выживаемости 10,9 мес. и 7,0 мес. соответственно [15]. С учетом хорошей переносимости пеметрекседа это позволяет рекомендовать его пациентам с НМРЛ с транслокацией АЛК после прогрессирования или при непереносимости таргетных препаратов. Также отмечена эффективность пеметрекседа у пациентов с НМРЛ с метастазами в головной мозг [16].

В настоящее время в нескольких клинических исследованиях при НМРЛ с АЛК транслокацией изучается эффективность комбинации (интеркалирующие или интермиттирующие режимы) с применением различных таргетных препаратов с пеметрекседом.

Представляем *клинический случай* лечения пациентки в ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И.П. Павлова (отдел клинической онкологии).

Пациентка Г., 1951 г. р. (64 года).

При плановой флюорографии (ФЛГ) в октябре 2013 г. выявлено образование правого легкого, метастазы в другую долю и лимфоузлы средостения. При фибробронхоскопии (ФБС) от 11.10.2013 г. (выполнено в Закарпатской области Украины) – подозрение на рак промежуточного бронха. Гистология № 25451 – злокачественный карциноид. Процесс расценен как неоперабельный рак промежуточного бронха правого легкого.

В терапии пациентов с НМРЛ с транслокацией гена АЛК пеметрексед также занимает достойное место с учетом низкой эффективности других химиотерапевтических схем при данном подтипе опухоли

Самостоятельно обратилась в НИИ онкологии (Санкт-Петербург), где 11.11.2013 г. была выполнена МСКТ: в обоих легких определялись множественные очаги с неровными контурами размером до 25 x 22 мм, лимфаденопатия внутригрудных лимфоузлов. По данным ФБС от 13.11.2013 г. – перибронхиальный рак среднедолевого бронха с переходом на нижнедолевой, промежуточ-

Рисунок 1. Компьютерная томография. Очаг в правом легком до начала лечения

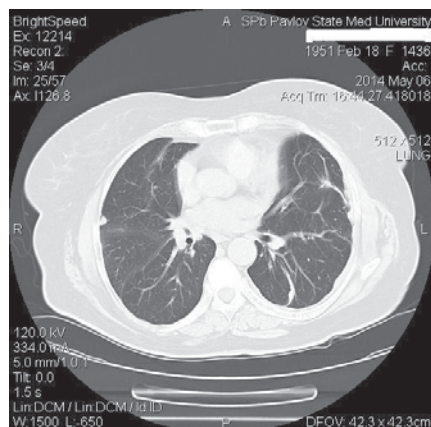


Рисунок 2. Компьютерная томография. Вторично измененные лимфатические узлы средостения до начала лечения

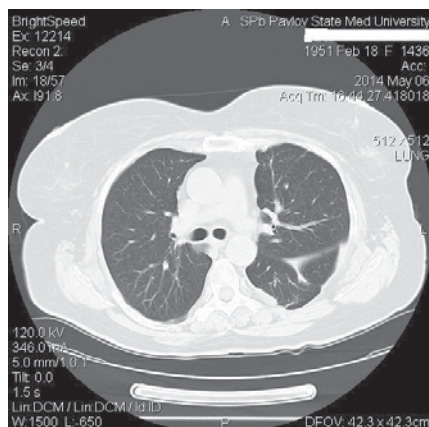
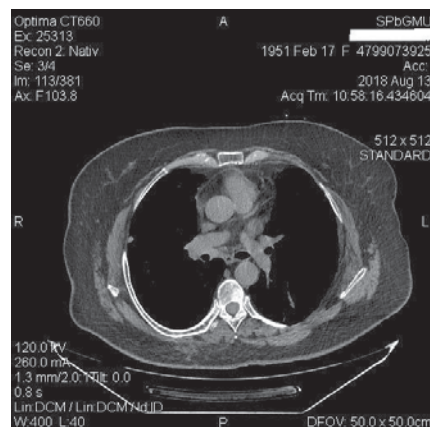


Рисунок 3. Компьютерная томография. Стабилизация заболевания на фоне лечения. Очаг в правом легком



ный. При пересмотре опухолевых образцов от 11.10.2013 г. – препараты низкого качества, низкодифференцированная опухоль трабекулярного строения. Необходимо иммуногистохимическое исследование (ИГХ).

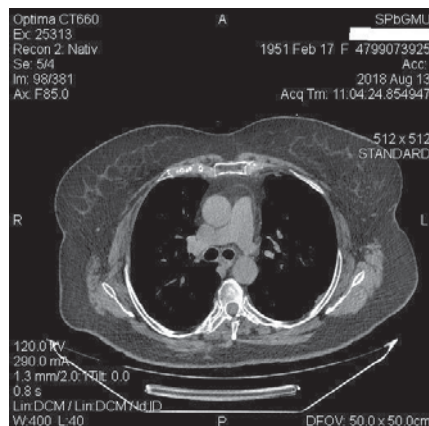
23.12.2013 г. пациентке была выполнена торакотомия слева, метастазэктомия.

По данным ИГХ послеоперационного материала № 14141-51/324164 от 07.03.2014 г. аденокарцинома легкого. При молекулярно-генетическом исследовании опухоли с помощью ПЦР (проводилось проф. Е.Н. Имянитовым) выявлена транслокация EML4ex13/ALKex20(V.1).

Больная была направлена в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова 16.06.2014 г. с жалобами на выраженную слабость, одышку при умеренной физической нагрузке, непродуктивный кашель (рис. 1, 2).

С 20.08.2014 г. получила 6 циклов: пеметрексед 500 мг/м², суммарно 1000 мг, 1 раз в 3 нед., цисплатин 75 мг/м², суммарно 150 мг, 1 раз в 3 нед. С 30.12.2014 г. получает поддерживающую терапию пеметрекседом 500 мг/м², суммарно 1000 мг 1 раз в 3 нед. Лечение переносит удовлетворительно, в качестве стандартной премедикации пациентка получает дексаметазон 4 мг 2 раза накануне, в день и через день после в/в введения ХТ, также постоянно получает фолиевую кислоту 1000 мкг и цианокобаламин 1000 мг 1 раз в 9 нед. Осложнения лечения: нейтропения 1–2 степени. Результаты: жалоб на кашель и выраженную одышку не предъявляет с октября 2014 г., также отмечает улучшение общего самочувствия. Лечение переносит удовлетворительно, осложнения лечения: нейтропения 1–2 степени (при комбинации пеметрекседа с цисплатином).

Рисунок 4. Компьютерная томография. Стабилизация заболевания на фоне лечения. Вторично измененные лимфатические узлы средостения



Наилучший ответ по данным КТ – стабилизация заболевания, которая сохраняется по данным от 13.08.2018 г. (рис. 3, 4).

К настоящему времени больная получает терапию пеметрекседом уже на протяжении 50 мес. (более 4-х лет). При оценке объективного ответа сохраняется стабилизация заболевания, качество жизни и переносимость терапии удовлетворительные.

Данный клинический случай показывает возможность длительного применения пеметрекседа в первой линии с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом при ALK-позитивном НМРЛ с хорошей переносимостью, длительным, стойким клиническим эффектом. В настоящее время для лечения ALK-

позитивного НМРЛ зарегистрированы и широко применяются таргетные препараты (кризотиниб, серитиниб, алектиниб, бригантиниб, лорлатиниб), в то время как метод ХТ используется все реже. Однако, учитывая актуальность проблемы рака легкого по всему миру, позднюю диагностику заболевания, малую доступность выполнения молекулярно-генетического анализа опухоли с целью выявления мутации и назначения таргетных препаратов в регионах из-за высокой стоимости метода и препаратов, а также возможность применения пеметрекседа как альтернативного лечения при формировании резистентности на фоне приема таргетной терапии и /или при токсической непереносимости таргетных препаратов, можно сделать вывод о необходимости более широкого применения препарата при данном заболевании. При более низкой стоимости препарат эффективен и хорошо переносится.

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



Время для того, что важно

veropharm
Веротрексед®
пеметрексед

лиофилизат для приготовления раствора
для инфузий, 100 мг и 500 мг

- Рекомендован в первой линии местнораспространенного или метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого ¹
- Увеличивает продолжительность жизни у пациентов с аденокарциномой до 12.6 месяцев ²
- Применяется в качестве поддерживающей терапии



Ссылка на инструкцию
[https://products.veropharm.ru/
upload/iblock/0f4/
0f41af792c16e3ade17400f66f565e52.pdf](https://products.veropharm.ru/upload/iblock/0f4/0f41af792c16e3ade17400f66f565e52.pdf)

Международное непатентованное наименование (МНН): пеметрексед. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиметаболит. **Показания к применению:** местнораспространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого; злокачественная мезотелиома плевры. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к пеметрекседу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; Миелосупрессия (абсолютное количество нейтрофилов <1 500/мкл, тромбоцитов <100 000/мкл); Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) <45 мл/мин); Беременность, период грудного вскармливания; Детский возраст (отсутствие данных по безопасности и эффективности); Одновременное применение с вакциной для профилактики желтой лихорадки.

¹ Рекомендации РУССКО по лечению немелкоклеточного неплоскоклеточного рака легкого. Коллектив авторов: Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Лактионов К.К., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д. DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-28-42

² The Oncologist 2009;14:253-263. The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies. GIORGIO SCAGLIOTTI, NASSER HANNA, FRANK FOSSELLA, et al.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 (2012). <http://globocan.iarc.fr>.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med*, 2016 Apr, 4(8): 150.
- Практические рекомендации RUSSCO, версия 2017: 34/ Practical recommendations RUSSCO, version 2017: 34.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 2636–2644.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1589–1597.
- 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 NSCLC. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 3543–3551.
- hih C, Chen VJ, Gossetti LS et al. LY231514, a pirrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate requiring enzymes. *Cancer Res*, 1997, 57: 1116–1123.
- Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*, August 10, 2012 [Epub ahead of print].
- Chih-Jen Yang, Ming-Ju Tsai, Jen-Yu Hung et al. Pemetrexed had significantly better clinical efficacy in patients with stage IV lung adenocarcinoma with susceptible EGFR mutations receiving platinum-based chemotherapy after developing resistance to the first-line gefitinib treatment. *Oncotargets Ther*, 2016, 9: 1579–1587.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22(9): 1589–1597.
- Gridelli C, Kaukel E, Gregorc V et al. Single-agent pemetrexed or sequential pemetrexed/gemcitabine as front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients or patients ineligible for platinum-based chemotherapy: a multicenter, randomized, phase II trial. *J Thorac Oncol*, 2007, 2: 221–229.
- Cohen MH, Cortazar P, Justice R, Pazdur R. Approval summary: pemetrexed maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). *Oncologist*, 2010, 15(12): 1352–1358.
- Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 2081.
- Jo J, Kim SH, Kim YJ, Lee J et al. Efficacy of Pemetrexed-based Chemotherapy in Comparison to Non-Pemetrexed-based Chemotherapy in Advanced, ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer. *Yonsei Med J*, 2018 Mar, 59(2): 202–210. doi: 10.3349/ymj.2018.59.2.202.
- Solomon BJ, Mok T, Kim D-W et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society*, 2014 Dec 4.
- Bearz A, Garassino I, Tiseo M et al. Activity of Pemetrexed on brain metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, 2010, 8: e3–e5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ложкина Александра Михайловна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Черемных Антонина Оскаровна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Свириденко Мария Александровна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Одинцова Светлана Валентиновна – к.м.н., врач-онколог, КДЦ Научно-клинического центра интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Филиппова Елена Александровна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Уртеннова Магарипа Анзоровна – младший научный сотрудник отдела торакальной хирургии клиники экстренной хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Орлов Сергей Владимирович – чл.-корр. РАН, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ¹, В.Ю. ЛИФАНОВА^{1,2}, В.С. АПОЛЛОНОВА¹¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия² Клиника «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Россия

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН С ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В последние годы несколько исследований показало, что ингибиторы ароматазы в комбинации с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) безопасны и эффективны у пременопаузальных пациентов с гормон-рецептор-позитивным (HR+) раком молочной железы (РМЖ). Австрийское испытание (ABCSG-12) показало сравнимую безрецидивную выживаемость (DFS) после 3-летней адъювантной терапии анастрозолом в комбинации с гозерелином в сравнении с тамоксифеном + гозерелин. Однако комбинированный анализ испытаний SOFT TEXT продемонстрировал, что адъювантная терапия экземестаном в комбинации с аГнРГ трипторелином в сравнении с тамоксифеном в комбинации с овариальной супрессией ассоциируется со значимым улучшением выживаемости (DFS) и увеличением интервала без отдаленного метастазирования. Отличающиеся результаты испытания ABCSG-12 и испытаний SOFT и TEXT могут быть объяснены большей статической силой комбинированного анализа.

Ключевые слова: рак молочной железы, ингибиторы ароматазы, пременопаузальные женщины, агонисты ГнРГ.

V.F. SEMIGLAZOV¹, V.YU. LIFANOVA^{1,2}, V.S. APPOLONOVA¹¹ Petrov National Medical Cancer Research Centre, the Ministry of Russia, St.Petersburg, Russia² Modern Medical Technology Clinic, St.Petersburg, Russia

ADJUVANT THERAPY IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH HORMONE-DEPENDENT BREAST CANCER

In recent years, several studies have indicated that aromatase inhibitors (AI) combined with a gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH agonist) are safe and effective in premenopausal patients with hormone receptor positive (HR+) breast cancer (BCA). The ABCSG-12 trial has shown a comparable DFS for 3-year adjuvant therapy with anastrozole-goserelin and tamoxifen-goserelin. However a combined analysis of the data from SOFT and TEXT trials demonstrated that compared with tamoxifen plus ovarian suppression, adjuvant endocrine therapy with exemestane plus GnRH agonist (Triptorelin) in premenopausal patients with a significant improved DFS and an extended interval without distant recurrence. The differing results emerging from ABCSG-12 and the TEXT and SOFT trials might be related to higher statistical power in the combined analysis.

Keywords: breast cancer, aromatase inhibitors, premenopausal women, GnRH agonist.

Тамоксифен в течение многих десятилетий остается краеугольным камнем в лечении как раннего, так и метастатического рака молочной железы как в пременопаузе, так и постменопаузальном периоде. Применение ингибиторов ароматазы в качестве адъювантной терапии у женщин в постменопаузе в течение 5 лет привело к снижению 10-летних показателей смертности от рака молочной железы примерно на 15% по сравнению с тамоксифеном. Таким образом, ингибиторы ароматазы должны быть предпочтительным (ИА) вариантом для пациентов постменопаузального возраста, в то время как выбор оптимальной адъювантной гормонотерапии в пременопаузе по-прежнему остается спорным вопросом.

Поскольку действие ингибиторов ароматазы заключается в ароматизации стероидов в а-цикле, в котором преобразовываются андрогены в эстрогены, происходит уменьшение внеовариальной продукции эстрогенов. Таким образом, применение ингибиторов ароматазы в пременопаузе может стимулировать гипоталамо-гипофизарную систему и индуцировать высвобождение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), развитие овариального фолликула и последующее увеличение уровня эстрадиола в плазме. Для осуществления полной блокады и овариального, и периферического синтеза эстрогенов – ингибиторов ароматазы у пременопаузальных женщин

должна быть проведена овариальная супрессия и достигнут уровень гормонов, соответствующий постменопаузальному статусу. Обратимое подавление яичников с помощью аналогов LhRh, возможно, предпочтительнее перманентной супрессии яичников посредством двусторонней овариэктомии или радиоиндуцированной абляции, поскольку консервативное лечение может быть прекращено при развитии непереносимости препаратов.

Химиоиндуцированную аменорею считают независимым фактором улучшения выживаемости, и у 32% женщин моложе 48 лет функция яичников (после развития ХИА) восстанавливается

Исследование SOFT показало, что 5-летняя бессобытийная выживаемость пременопаузальных женщин (моложе 35 лет) с высоким риском рецидива рака молочной железы и получавших адъювантную химиотерапию составила 78,9% при применении Тамоксифена в комбинации с овариальной супрессией и 67,7% – только тамоксифена; при применении экземестана в сочетании с овариальной супрессией – 83,4%.

Овариальная супрессия в исследовании SOFT достигалась путем применения агониста ГнРГ – препарата

трипторелин или диферелин в дозировке 3,75 мг 1 раз в 4 недели или двусторонней овариоэктомии и облучения яичников. Комбинированный анализ исследований SOFT и TEXT и анализ данных только SOFT продемонстрировали улучшение 5-летней бессобытийной выживаемости в группе эксеместана в комбинации с агонистами ГнРГ (диферелин) по сравнению с тамоксифеном в комбинации с агонистами ГнРГ.

Учитывая, что у женщин в постменопаузе существует взаимосвязь между степенью подавления эстрадиола и эффективностью ингибиторов ароматазы, целесообразно рассмотреть частичную супрессию в пременопаузе

В отличие от испытаний SOFT и TEXT, исследование ABCSG-12 не показало существенной разницы показателей бессобытийной выживаемости в группах пациентов в пременопаузе, получавших анастрозол в комбинации с гозерелином или тамоксифен с гозерелином в течение 3 лет с или без золедроновой кислоты. При более длительном наблюдении показатель общей выживаемости был хуже в группе анастрозола плюс гозерелин. Отсутствие улучшения общей выживаемости может быть объяснено неполным подавлением функции яичников агнРГ. В исследовании TABLE (Takeda Adjuvant Breast Cancer Study with Leuprorelin Acetate) примерно у 7% из 299 получавших лейпролерин женщин выявлялись эстрогены с пороговым значением 30 пг/мл. Кроме того, Bellet и соавт. (2016) сообщают, что за первый год терапии эксеместаном с трипторелином у 17% пациентов уровень эстрадиола превышал порог в 2,72 пг/мл (10 пмоль/л). На основе этих данных Papakostas и соавт. (2016) считают, что полная овариальная супрессия достигается путем мониторинга уровня эстрадиола поочередно у женщин с начала подавления функции яичников и терапии ингибиторами ароматазы (ИА). Соответствующее лечение должно быть основано на постоянной оценке уровня гормонов, так как агонисты ГнРГ могут привести к неполной овариальной супрессии у некоторых пациентов.

Некоторые схемы химиотерапевтического лечения, используемые в терапии рака молочной железы, могут привести к постоянной или временной аменорее, которая считается одним из эффектов химиотерапии [3, 4]. Химиоиндуцированная аменорея (ХИА) встречается с различной частотой в зависимости от препарата и дозировки. Например, алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, являются причиной аменореи у 18–61% женщин моложе 40 лет и у 97% женщин старше 40 лет [5, 6].

Как правило, точное установление состояния стойкой менопаузы после химиотерапии является затруднительным, и пролонгированную аменорею не следует рассматривать как эквивалент постменопаузального статуса. Даже при естественной постменопаузе уровень эстрадиола остается сначала выше, чем в постменопаузе, спустя год после возникновения аменореи. Swain и соавт. считают химиоиндуцированную аменорею независимым

фактором улучшения выживаемости, и у 32% женщин моложе 48 лет функция яичников (после развития ХИА) восстанавливается.

Эти данные подтверждаются в других исследованиях, где наблюдалось снижение бессобытийной выживаемости среди женщин с восстановленной овариальной функцией, поддерживая тем самым опасение по поводу неоптимального подавления яичников. При неполном подавлении яичников с помощью агонистов ГнРГ лечение ингибиторами ароматазы может стимулировать резидуальную функцию яичников, что приводит к увеличению в плазме уровня эстрогена. Однако требуются дальнейшие исследования, чтобы определить, влияет ли на прогноз биохимическое восстановление функции яичников на субклинических уровнях.

Даже при отсутствии менструальной функции другие клинические признаки остаточной функции яичников, такие как болезненность молочных желез, задержка жидкости, дискомфорт в нижней части живота и нижней части позвоночника или большое количество выделений из влагалища, должны приниматься во внимание.

Сообщенные ранее данные подтверждают увеличение уровня ФСГ у больных, получавших агонисты ГнРГ как в монорежиме, так и в комбинации с ингибиторами ароматазы, связанное, возможно, с увеличением в плазме уровня эстрадиола больше, чем при полной хирургической абляции яичников. В каждом случае подавление уровня эстрадиола оказалось меньше желаемого. Учитывая, что у женщин в постменопаузе существует взаимосвязь между степенью подавления эстрадиола и эффективностью ингибиторов ароматазы [8], целесообразно рассмотреть частичную супрессию в пременопаузе. Особенно актуальным является то, что у пациентов в исследовании ABCSG-12, у которых на фоне лечения экспрессировались более высокие уровни ФСГ, чем в общей популяции, безметастатическая выживаемость оказалась значительно ниже [9]. К сожалению, эти парадоксальные результаты не были представлены для отдельных когорт, но они тем не менее поддерживают гипотезу взаимосвязи между уровнем ФСГ и клинической эффективностью агнРГ в комбинации с ингибиторами ароматазы.

У пациентов с люминальным А-подтипом РМЖ низкого риска (I–IIA стадии) может быть назначен тамоксифен по 20 мг в течение 5 лет безотносительно возраста (как в пременопаузе, так и в постменопаузе).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторами, аргументирующими дополнительное применение овариальной супрессии в пременопаузе, являются возраст моложе 35 лет, метастатическое поражение 4 и более подмышечных лимфатических узлов, сохраняющийся пременопаузальный уровень эстрогенов после адъювантной химиотерапии. Эти же факторы свидетельствуют в пользу применения ингибиторов ароматазы (а не тамоксифена) в комбинации с овариальной супрессией.

Расширенная (продленная) гормонотерапия в течение 10 лет должна рекомендоваться пременопаузальным

пациентам с метастазами в региональных лимфатических узлах (pN+).

У постменопаузальных пациентов с люминальным А-подтипом РМЖ ингибиторы ароматазы и тамоксифен являются приемлемыми вариантами адъювантной эндо-

кринотерапии. Ингибиторы ароматазы могут использоваться сразу же или после 2–3 лет применения тамоксифена. 

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

ЛИТЕРАТУРА

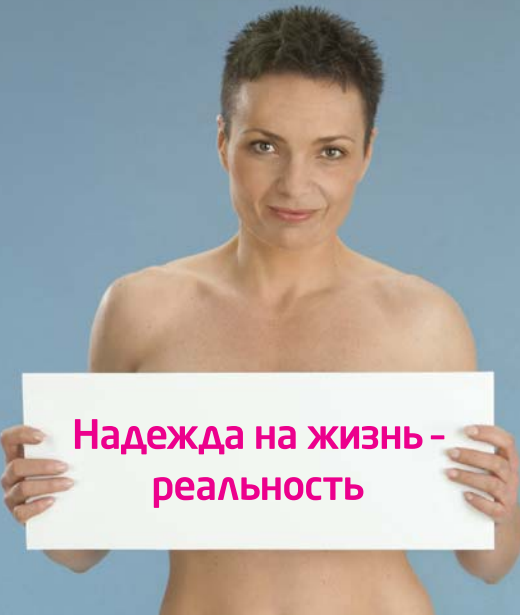
1. Bellet M, Gray KP, Francis PA et al. Twelve-Month Estrogen Levels in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Triptorelin Plus Exemestane or Tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *J Clin Oncol*, [Epub ahead of print on January 4, 2016].
2. Papakonstantinou A, Foukakis T, Rodriguez-Wallberg KA, Bergh J. Is Estradiol Monitoring Necessary in Women Receiving Ovarian Suppression for breast Cancer? *J Clin Oncol*, [Epub on March 7, 2016].
3. Rodriguez-Wallberg KA. Principles of cancer treatment: Impact on reproduction. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 732: 1-8.
4. Peto R., Davies C., Godwin J et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 379:432-444, 2012.
5. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M et al. 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. *Eur J Cancer*, 1998, 34: 632-640.
6. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. *The International Breast Cancer Study Group. Ann Oncol*, 1990, 1: 183-188.
7. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2053-2065.
8. Lønning PE, Johannessen DC, Lien EA et al. Influence of tamoxifen on sex hormones, gonadotrophins and sex hormone binding globulin in postmenopausal breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1995, 52: 491-496.
9. Pfeiler G, Königsberg R, Filipic L et al. Follicle-stimulating hormone (FSH) as a surrogate parameter for the effectiveness of endocrine therapy with or without zoledronic acid in premenopausal patients with breast cancer: An analysis of the prospective ABCSG-12 Trial. *J Clin Oncol*, 2014, 32(suppl.24s; abstr.577).
10. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Лечение рака молочной железы. Руководство для врачей. М., 2017. /Semiglazov VF, Semiglazov VV. Breast cancer treatment. A guide for practitioners. M., 2017.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Семиглазов Владимир Федорович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, врач-онколог, заведующий научным отделением – главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Лифанова Виктория Юрьевна – аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-онколог клиники «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Россия

Аполлонова Вера Сергеевна – врач-онколог клинко-диагностического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия





Результаты крупнейших исследований TEXT и SOFT¹ с участием Диферелина послужили основанием для внесения изменений в ведущие клинические рекомендации по лечению рака молочной железы всего мира – St Gallen, ESMO, NCCN, ASCO².

Добавление Диферелина 3,75 мг к тамоксифену позволяет снизить риск смерти на 41% по сравнению с тамоксифеном в монотерапии у женщин, получивших химиотерапию³.

Добавление Диферелина 3,75 мг к терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы снижает риск смерти, рецидива и контралатерального рака на 24% и 35% соответственно по сравнению с монотерапией тамоксифеном³.

**Меньше слов.
Больше дела.**

На правах рекламы



Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с пп.4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Декапентил® является товарным знаком, зарегистрированным компанией «Ипсен Фарма» на территории РФ. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»:

109147, г. Москва, ул. Таганская 17-23, тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, pharmacovigilance.russia@ipsen.com. В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения). При возникновении медицинских вопросов пришлите, пожалуйста, информацию: medical.information.russia.cis@ipsen.com.

1. Исследования TEXT и SOFT. 2. CG ESMO 2015, CG ASCO 2016, CG NCCN 2014, St Gallen consensus 2015. Консенсус 14 международной конференции по раку молочной железы, клинические рекомендации Европейского общества онкологов, клинические рекомендации Национальной сети по лечению рака, клинические рекомендации Американского общества клинических онкологов. 3. Fleming G et al. SABCS2017 Abstract GS4-03. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RUS.DIPH.2901.2018.

И.Б. КОНОНЕНКО¹, А.В. СНЕГОВОЙ¹, Л.В. МАНЗЮК¹, Е.И. КОВАЛЕНКО¹, В.Ю. СЕЛЬЧУК²¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

МИНИМИЗАЦИЯ РИСКА ПОВЫШЕНИЯ ЭСТРАДИОЛА НА ФОНЕ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ингибиторы ароматазы (ИА) в комбинации с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) признаны эффективным подходом в адъювантной эндокринотерапии рака молочной железы (РМЖ) у пациенток в периоде пременопаузы с наличием неблагоприятных факторов прогноза. Однако доказан риск неоптимальной супрессии яичников, обусловленный механизмом действия ингибиторов ароматазы. И хотя на сегодня недостаточно научного обоснования для интерпретации этого результата, внедрение в клинические рекомендации ингибиторов ароматазы у молодых женщин диктует необходимость поиска тактики снижения риска опосредованного повышения эстрадиола (Е2) на фоне такой терапии. Настороженность возникает в тех случаях, когда к моменту назначения ингибиторов ароматазы уровень Е2 в сыворотке крови превышает границу менопаузы.

Цель исследования. Минимизация риска повышения эстрадиола на фоне ингибиторов ароматазы в комбинации с аГнРГ в адъювантной терапии рака молочной железы у пациенток в пременопаузе.

Материал и методы. Изучено 47 пациенток ≤ 50 лет с ГР+ HER2- РМЖ I-III стадии и регулярным менструальным циклом до начала нео-/адъювантной химиотерапии. Оценка уровня Е2 и ФСГ проводилась на этапе до химиотерапии и непосредственно перед назначением адъювантной эндокринотерапии. После завершения химиотерапии лишь у 7 из 47 женщин сохранялся менструальный цикл – пациентки без клинической и биохимической супрессии овариальной функции (СОФ). Цитостатическая аменорея наступила в 86% случаев (n = 40), из которых в 23 случаях (58%) это состояние не сочеталось с биохимическим ответом половых гормонов, т.е. отсутствовала биохимическая СОФ. Таким образом, в группу изучения вошли 30 пациенток, которым предполагалась терапия ингибиторами ароматазы + аналогами ГнРГ, и к моменту назначения адъювантной эндокринотерапии у них не наступила клиническая или биохимическая менопауза. С целью снижения риска опосредованного повышения эстрадиола пациенткам назначали введение аналога ГнРГ (Бусерелин-депо) до начала терапии ингибиторами ароматазы.

Результаты и выводы. После химиотерапии у 73% женщин зарегистрировано снижение уровня эстрадиола, сопровождающееся физиологическим повышением уровня ФСГ. Введение Бусерелина-депо привело к достоверному снижению медианы ФСГ ($p < 0,01$) у 90% пациентов и прогрессивному снижению уровня Е2, что позволило 97% пациенткам назначить ингибиторы ароматазы и продолжение аГнРГ. Таким образом, полученные результаты на основании динамической оценки гормонов (Е2, ФСГ) подтверждают возможность достижения супрессии овариальной функции, предшествующей назначению ИА, что может рассматриваться в качестве рациональной тактики адъювантной эндокринотерапии у пациенток репродуктивного возраста.

Ключевые слова: рак молочной железы, пременопауза, овариальная супрессия, ингибиторы ароматазы, агонисты ГнРГ, эстрадиол, фолликулостимулирующий гормон, мониторинг

I.B. KONONENKO¹, A.V. SNEGOVOI¹, L.V. MANZYUK¹, E.I. KOVALENKO¹, V.Yu. SELCHUK²¹ Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, Moscow

TACTICS FOR MINIMIZING RISK OF INCREASING ESTRADIOL AGAINST THE BACKGROUND OF AROMATASE INHIBITORS IN COMBINATION WITH GONADOTROPIN RELEASING HORMONE AGONISTS IN ADJUVANT THERAPY FOR BREAST CANCER IN PREMENOPAUSAL PATIENTS. PILOT STUDY RESULTS

Aromatase inhibitor (AI) combined with Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) have been recognized as an effective approach to adjuvant endocrinotherapy for breast cancer (BC) in premenopausal patients with adverse predictive factors. However, the risk of non-optimal suppression of the ovaries due to the mechanism of action of aromatase inhibitors has been proven. Recently published SOFT-EST studies showed that the blood estradiol (E2) level in 37% of patients was above the level that was permissible for the purpose of this group of drugs. And although today there is no enough scientific justification to interpret this result, the introduction of aromatase inhibitors in adjuvant therapy in young women requires the search for tactics to reduce the risk of mediated increase in estradiol against the background of such therapy. Alertness occurs when the E2 serum level exceeds the menopause limit by the time the aromatase inhibitors are prescribed. **Objective of the study.** Determine the tactics for minimizing the risk of increasing estradiol against the background of aromatase inhibitors in combination with GnRH-a in adjuvant therapy for breast

cancer in premenopausal patients. **Material and methods.** 47 patients of ≤ 50 years old with GR + HER2- Stages I-III Breast Cancer and a regular menstrual cycle before the start of neo-/adjuvant chemotherapy were studied. E2 and FSH levels were assessed at the stage prior to chemotherapy and immediately prior to administering adjuvant endocrinotherapy. After the completion of chemotherapy, only 7 out of 47 women had the menstrual cycle - patients without clinical and biochemical suppression of ovarian function (SOF). 86% of cases had cytostatic amenorrhea ($n = 40$), of which 23 cases (58%) showed that this condition was not combined with the biochemical response of sex hormones, i.e. there was no biochemical SOF. Thus, the study group included 30 patients, who were supposed to be treated with aromatase inhibitors + GnRH analogues, and had no clinical or biochemical menopause by the time adjuvant endocrinotherapy was prescribed. In order to reduce the risk of mediated increase in estradiol, even with pharmaceutical "switching off" ovarian function, the patients were prescribed the GnRH analogue (Buserelin Depot) before starting aromatase inhibitors therapy. **Results and conclusion.** A progressive decrease in E2 level was determined after each subsequent administration of Buserelin Depot. The median values remained low only after the third injection. Following the chemotherapy, a decrease in estradiol was accompanied by a physiological increase in the FSH levels in 73% of women. The administration of Buserelin Depot led to a significant decrease in FSH median ($p < 0.01$) in 90% of patients. Aromatase inhibitors and continuing GnRH-a were prescribed to 97% of patients. The results indicate that the achievement of ovarian function suppression prior to the administration of IA, can be considered as a reliable tactics for adjuvant endocrinotherapy in patients of reproductive age. The dynamic assessment of reproductive hormones (E2, FSH) is recognized useful when choosing or correcting therapy in such patients.

Keywords: breast cancer, premenopause, ovarian suppression, aromatase inhibitors, GnRH agonists, estradiol, follicle-stimulating hormone, monitoring.

ВВЕДЕНИЕ

Идея о лечебном эффекте овариэктомии (ОЭ) при раке молочной железы (РМЖ) впервые высказана в XIX в. британским хирургом Г.Т. Битсоном. Все последующие десятилетия посвящены изучению патогенетической роли эстрогенов в возникновении РМЖ и оценке эффективности метода «выключения» функции яичников у женщин с сохраненной овариальной функцией [1].

В 2014 г. опубликованы результаты двух рандомизированных исследований III фазы TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) и SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) [2]. Главной задачей этих исследований было определение эффективности добавления «выключения» функции яичников к адъювантной эндокринотерапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы по сравнению с тамоксифеном у женщин (ГР+) с HER2-отрицательным (HER2-) РМЖ в пременопаузе. Для подтверждения пременопаузы выбраны следующие клиничко-гормональные критерии: уровень эстрадиола, наличие менструального цикла после химиотерапии. Ежемесячное применение аГНРГ назначено 84% женщин. У 16% пациенток выполнена билатеральная овариэктомия или лучевая кастрация. Адъювантная химиотерапия проводилась 55% пациенткам с наличием хотя бы одного неблагоприятного фактора риска рецидива РМЖ: большие размеры опухоли, метастазы в лимфатических узлах или низкая дифференцировка опухоли. Главный критерий эффективности в исследованиях – показатель безрецидивной выживаемости.

В комбинированный анализ исследований TEXT/SOFT включено 4690 пременопаузальных женщин. Первые результаты этих двух исследований при медиане наблюдения 68 месяцев продемонстрировали преимущество добавления СОФ к адъювантной эндокринотерапии у исследуемой популяции. При этом показатель 5-летней безрецидивной выживаемости оказался достоверно лучше, если назначали эксеместан вместо тамоксифена, как показано на рисунке 1.

Исследования TEXT/SOFT оказались ценными с точки зрения клинической практики, поскольку впервые прово-

дился анализ эффективности адъювантной эндокринотерапии у таких пациенток с учетом исходного риска рецидива. На рисунке 2 показана сравнительная оценка безрецидивной выживаемости в группах лечения с использованием модели Кокса.

Рабочая группа экспертов по раку молочной железы в 2015 г. добавила в рекомендации по адъювантной эндокринотерапии овариальную супрессию для женщин > 35 лет. Сочетание «эксеместан + аГНРГ» рассматривали как предпочтительную терапию для пациенток с неблагоприятными факторами прогноза: молодой возраст, метастазы в подмышечные лимфатические узлы, большая опухоль, высокая степень злокачественности. Также эксперты рекомендовали назначение овариальной супрессии для женщин ≥ 35 лет, но при сохранении пременопаузального уровня эстрадиола после адъювантной химиотерапии [3].

Однако в 2017 г. в Сан-Антонио результаты комбинированного анализа этих исследований интерпретировали с большей осторожностью. Эксперты призывали онкологов учитывать также нежелательные явления, которые возникают у пациенток на фоне адъювантной эндокрино-

Рисунок 1. 5-летняя безрецидивная выживаемость при добавлении ОС к адъювантной эндокринотерапии

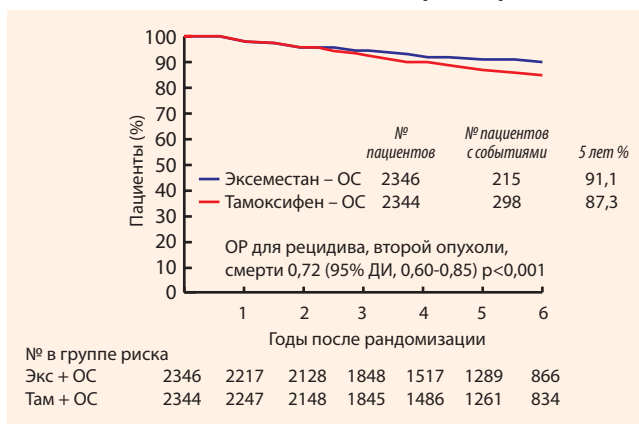
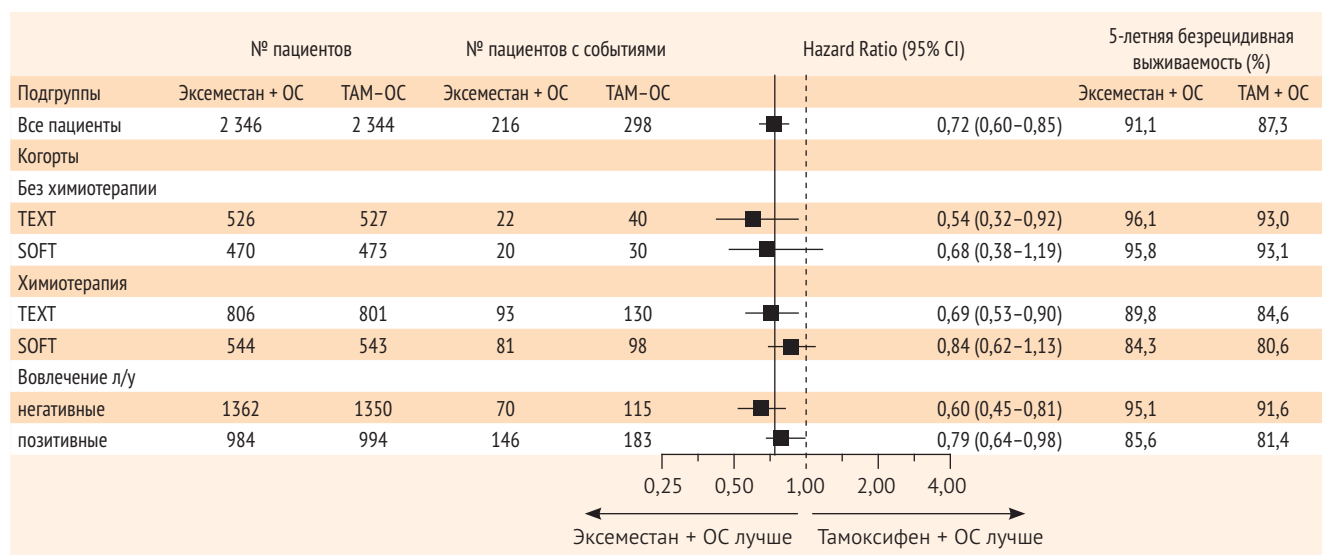


Рисунок 2. Сравнительная оценка безрецидивной выживаемости в группах лечения с использованием модели Кокса**Таблица 1. Прогностические группы в зависимости от исходного риска рецидива РМЖ**

<40 лет, N+ 1–3, T > 2 см, ЭР ≥ 50%, ПР < 50%, G2 или 3, Ki67 ≥ 20%

≥40 лет, N+ 1–3, T ≤ 2 см, ЭР ≥ 50%, ПР ≥ 50%, G2 или 3, Ki67 ≥ 20%

≥40 лет, N0, T ≤ 2 см, ЭР ≥ 50%, ПР ≥ 50%, G1 Ki67 < 14%

терапии. Выбор такого лечения необходимо проводить индивидуально с учетом пользы и безопасности у каждой конкретной пациентки [4].

В 2018 г. на ASCO Meredith M. Regan из института Dana-Farber (Cancer Institute in Boston, USA) представила анализ результатов TEXT/SOFT при медиане времени наблюдения 9 лет [5].

Длительный период наблюдения в исследованиях TEXT/SOFT позволил проанализировать отдаленные результаты у пациенток с ГР+ HER2-РМЖ с учетом группы исходного риска и оценить влияние клинических и патологических характеристик на выбор адъювантной эндокринотерапии. Для оценки 8-летнего лечебного эффекта в группах прогноза использовали методологию STEPP (Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot) и сводный индекс риска рецидива, рассчитанный для каждой пациентки (CRI – composite risk index). Выделены три прогностические группы (табл. 1).

Анализ результатов показал, что 97% женщин с благоприятными прогностическими критериями (≥ 40 лет, N0, T ≤ 2 см, ЭР ≥ 50%, ПР ≥ 50%, G1 Ki67 < 14%) пережили 8 лет без признаков рака молочной железы. Эти пациентки не получали химиотерапию. При этом пользы дополнительного «выключения» функции яичников, так же как и при назначении ингибиторов ароматазы вместо тамоксифена, получено не было. Таким образом, исследователи делают заключение о том, что тамоксифен рассматривается как оптимальный вид адъювантной эндокринотерапии для женщин с исходно низким риском рецидива РМЖ.

Доктор Steven E. Vogl (Montefiore Medical Center in New York City) в интервью на конгрессе ASCO-2018 ска-

зал, что результаты оказались даже лучше, чем прогнозировались. При этом, если бы из исследования исключили пациенток, которые не нуждались в химиотерапии, возможно, выигрыш оказался бы больше для тех, кому назначение овариальной супрессии приносит пользу [6].

Речь идет о группе женщин с факторами высокого риска рецидива РМЖ, у которых добавление СОФ к адъювантной эндокринотерапии, особенно к эксеместану, стало очевидным с увеличением времени наблюдения в исследованиях TEXT/SOFT. Абсолютное преимущество в выживаемости без признаков отдаленного рецидива через восемь лет составило 10–15% по сравнению с терапией тамоксифеном + ОС или монотерапией тамоксифеном [5, 7].

По-прежнему крайне сложно выбрать адъювантную эндокринотерапию для пациенток с промежуточным прогнозом, у которых учитывают баланс между риском развития менопаузальных симптомов и незначительной пользой назначенной терапии. Выигрыш в группе промежуточного прогноза при назначении ингибиторов ароматазы + аГнРГ лишь 4–5% по сравнению с терапией тамоксифеном + ОС или монотерапией тамоксифеном.

Выбор терапии оказался трудной задачей с точки зрения общей выживаемости. Сравнительный анализ общей выживаемости в исследованиях не продемонстрировал различий между лечебными группами. В исследовании TEXT 8-летний показатель общей выживаемости у пациенток из группы эксеместана выше на 1,9% (ОР 0,74) по сравнению с таковым в группе тамоксифена. Оба препарата применялись в сочетании с супрессией овариальной функции. В исследовании SOFT 8-летняя общая

выживаемость различалась лишь на 1% (ОР 1,02), но не в пользу комбинации с эксеместаном. В обоих исследованиях не достигнуто статистической достоверности между группами сравнения [5].

Результаты исследования ABCSG-12 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial-12 – исследование-12 Австрийской группы по изучению рака молочной железы и колоректального рака) также показали ухудшение показателя выживаемости при добавлении овариальной супрессии к ингибиторам ароматазы у пременопаузальных женщин. Медиана наблюдения в этом исследовании аналогична TEXT/SOFT. Помимо основной цели, которая включала оценку эффективности применения золедроновой кислоты в адъювантном режиме, пациентки рандомизировались с учетом вида эндокринотерапии: анастрозол или тамоксифен в сочетании с гозерелином. В отличие от TEXT/SOFT в исследование ABCSG-12 включали пациенток с низким риском рецидива и продолжительностью эндокринотерапии 3 года по сравнению с 5 годами [8]. Назначение анастрозола и гозерелина оказалось достоверно хуже по показателю общей выживаемости, если сравнивать с тамоксифеном и гозерелином (ОР 1,63, 95% CI 1,05–2,52) при сопоставимой безрецидивной выживаемости (ОР 1,13, 95% ДИ 0,88–1,45) [9].

Приверженность к лечению ингибиторами ароматазы, возможно, повлияла на результаты в исследовании ABCSG-12, как полагают некоторые эксперты [10]. Такую же гипотезу высказывают и в отношении результатов исследования SOFT, в котором 28% пациенток прекратили прием эксеместана раньше 5 лет. Большинство экспертов высказывают другую точку зрения, которая совпадает с результатами дополнительного анализа SOFT-EST [16]. Причиной неудачи считают неоптимальную супрессию эстрадиола, обусловленную механизмом действия ингибиторов ароматазы [11, 12]. Известно, что ИА не приводят к истощению рецепторов к эстрогену, т.е. центральный механизм обратной реакции остается нетронутым. Подавление биосинтеза эстрогенов ингибиторами ароматазы в условиях активной функции яичников приводит к активации секреции гонадотропинов, которые индуцируют выработку фолликулостимулирующего гормона, а последний стимулирует увеличение содержания эстрадиола в плазме [13–17].

В исследовании SOFT-EST у 116 пациенток проводилась оценка образцов крови с измерением фракций эстрогенов (эстрадиол, эстрон, эстрон сульфат) на фоне терапии трипторелином в сочетании с эксеместаном или тамоксифеном. Изучение содержания половых гормонов в сыворотке крови считается общепринятым методом в большинстве международных исследований, т.к. оптимальный способ оценки овариальной функции у больных раком молочной железы репродуктивного возраста до сих пор не определен [18, 19]. Продолжительность исследования SOFT-EST составила 48 месяцев. Авторы представили предварительный анализ исследования SOFT-EST при медиане наблюдения 12 месяцев. Уровень эстрадиола оказался выше допустимого для назначения

ИА > 2,72 пг/мл, что соответствует > 10 пмоль/л на фоне терапии эксеместаном и трипторелином у 34% женщин (27 из 79). Эксперты расценили этот факт как результат неоптимального подавления функции яичников [14]. Уровень эстрадиола более 2,72 отмечался чаще у пациенток моложе 35 лет, у тех, кто не получал ХТ, с низким уровнем ФСГ и ЛГ до лечения ($p < 0,01$ для каждого), а также при высоком индексе массы тела ($p = 0,05$). Поскольку финальный анализ исследования SOFT-EST представят после 4 лет наблюдения, судить о влиянии неоптимальной супрессии эстрадиола на отдаленные результаты пока затруднительно.

На сегодня нет убедительных результатов, так же как и единого мнения, о необходимости мониторинга овариальной функции у пременопаузальных пациенток, которые получают ингибиторы ароматазы совместно с овариальной супрессией. Кроме того, до конца не ясно, как онкологу реагировать на повышенный уровень эстрадиола.

Как отмечает профессор Джайни Флеминг, руководитель исследований в области онкологии в Чикагском университете: «Хотя большинство онкологов знают о риске восстановления функции яичников на фоне ИА, они не могут знать, насколько часто это происходит» [20].

Тактика минимизации риска повышения эстрадиола при назначении ингибиторов ароматазы в комбинации с аГнРГ изучалась в пилотном исследовании, которое проводилось на базе отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с сентября 2016 г. по апрель 2017 г. В исследование включали пациенток с пременопаузальным уровнем эстрадиола после нео-/адъювантной химиотерапии.

Дизайн исследования представлен на *рисунке 3*.

Перед началом химиотерапии изучали уровень Е2 и ФСГ (точка 0) в сыворотке крови у 47 пациенток ≤ 50 лет с ГР+ HER2- РМЖ I-III стадии для подтверждения пременопаузы. Уровни гормонов исследовали в локальной биохимической лаборатории с использованием набора реагентов для измерения концентрации в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. В исследовании оценка овариальной функции проводилась с учетом общепринятых в клинической практике референсных значений, представленных в *таблице 2* [21–24].

Биохимическим индикатором наступления менопаузы у здоровых женщин является снижение концентрации эстрадиола и повышение ФСГ [25]. При проведении химиотерапии часто наблюдают снижение Е2 в результате прямого цитотоксического повреждения и, как следствие, повышение ФСГ [18, 19].

После завершения химиотерапии у 7 из 47 женщин сохранялся менструальный цикл. Этих женщин расценили как пациенток без клинической и биохимической супрессии овариальной функции (СОФ). Цитостатическая аменорея наступила у 86% ($n = 40$) пациенток, из которых в 23 случаях (58%) это состояние не сочеталось с биохимическим ответом половых гормонов, т.е. отсутствовала био-

Рисунок 3. Дизайн исследования

химическая СОФ. Таким образом, в группу изучения вошли 30 пациенток, которым предполагалась терапия ингибиторами ароматазы + аГнРГ, и к моменту назначения

Таблица 2. Референсные значения концентрации эстрадиола и ФСГ в сыворотке крови в период менопаузы

	Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	Эстрадиол (E2)
Менопауза	19,30–100,60 мМЕд/мл	<37 пмоль/л

адювантной эндокринотерапии у них не наступила клиническая или биохимическая менопауза. Остальным 17 женщинам с уровнем половых гормонов в пределах менопаузы назначали адъювантную эндокринотерапию с учетом клинических рекомендаций по адъювантной терапии. При планировании эндокринотерапии пациенткам в исследовании учитывали показания к химиотерапии и клиничко-биологические характеристики, которые определяют риск рецидива РМЖ. Алгоритм назначения адъювантной эндокринотерапии у женщин с GR+ РМЖ в пременопаузе представлен на *рисунке 4*.

Характеристика 30 пациенток, включенных в исследование, представлена в *таблице 3*.

С целью снижения риска опосредованного повышения продукции эстрадиола на фоне ингибиторов ароматазы пациенткам назначали введение аГнРГ (Бусерелин-депо) до начала терапии ингибиторами ароматазы [17]. Аналогичную стратегию применяли в исследовании TEXT [26].

При изучении механизма действия агонистов ГнРГ было установлено, что постоянный режим стимуляции гипофиза этими препаратами снижает восприимчивость рецепторов как к собственному ГнРГ, так и к синтетическим аналогам с последующим уменьшением продукции стероидных гормонов яичниками.

Необходимо отметить, что эффект применения аГнРГ развивается не сразу. Биодegradация лекарства в виде депо обеспечивает равномерное и постепенное высвобождение аГнРГ на протяжении 4 недель. Агонисты ГнРГ снижают средние концентрации эстрадиола в сыворотке крови до постменопаузального уровня уже на 21-й день после первой инъекции. В течение первых 2 недель с момента инъекции происходит выброс ФСГ под воздействием больших количеств ЛГ, который вырабатывается

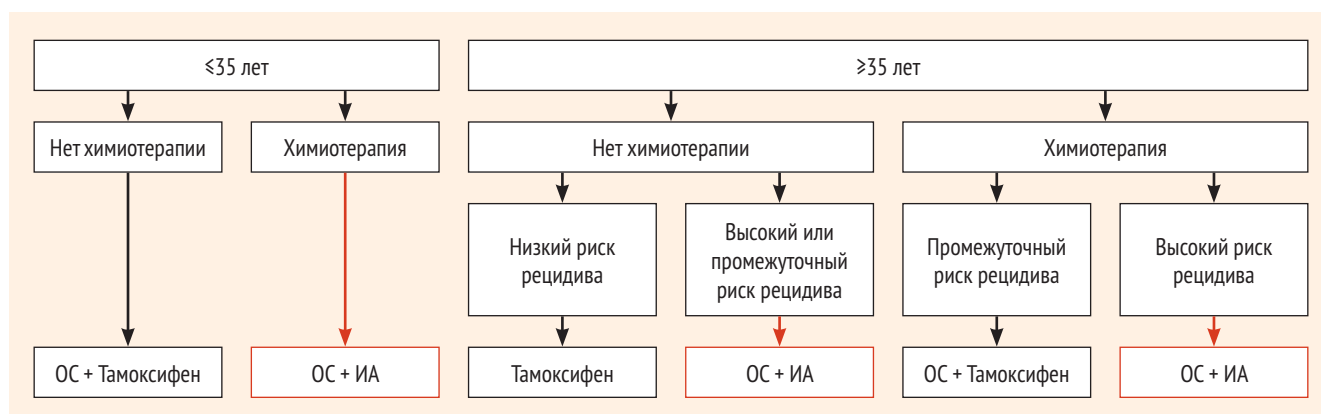
Рисунок 4. Алгоритм назначения адъювантной эндокринотерапии у женщин с GR+ РМЖ в пременопаузе

Таблица 3. Характеристика пациенток в исследовании

Характеристика пациенток	n = 30
Стадия	
I	9
II	12
III	9
Возраст (диапазон) медиана	31–50 лет 39 лет
Неoadъювантная химиотерапия	5
Адъювантная химиотерапия	25
Режимы химиотерапии	
4 курса АС	4
4 курса АС и 4 курса доцетаксела	10
4 курса АС и 4 курса паклитаксела (3-недельный режим)	3
4 курса АС и 12 еженедельных введений паклитаксела	8
4 курса ТС (доцетаксел + циклофосфан)	5
Менструация сохранялась	7
Цитостатическая аменорея	23

гипофизом в ответ на стимуляцию препаратом (эффект вспышки). Затем развивается феномен гипорегуляции, и через 2–3 недели с момента инъекции концентрация ФСГ и эстрадиола снижается по принципу механизма отрицательной обратной связи [27, 28].

Следует учитывать, что механизм действия аГнРГ изучали без конкурентного воздействия ингибиторов ароматазы. Препараты этой группы применяются в гинекологической практике для стимуляции функции яичников у женщин в перименопаузе. Поэтому эффективность подавления синтеза Е2 аГнРГ в присутствии ингибиторов ароматазы остается неизученной. «Выключение» функции яичников агонистами ГнРГ, последующий мониторинг уровня гормонов и назначение ингибиторов ароматазы при достижении менопаузальных значений эстрадиола и ФСГ — возможно, разумное решение в этой ситуации.

Хотя препараты группы аГнРГ одинаково эффективны и со схожими нежелательными явлениями, в исследовании применяли Бусерелин-депо в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. При сравнении с другими аналогами, Бусерелин-депо имеет высокую биологическую активность с высокой биологической активностью. Замена аминокислот в 6-м и 9-м и удаление глицина в 10-м положении усиливает биологическую активность молекулы синтетического гормона и сродство с рецепторами аГнРГ. В результате введения аминокислот с большей липофильностью в 6-е положение аГнРГ происходит замедление почечной экскреции, увеличение способности к депонированию в жировой ткани и удлинение периода полураспада [29]. У Бусерелина-депо в 6-ю позицию включен третичный бутиловый эфир D-серина, и в комбинации с C-терминальной модификацией амида он становится в 140 раз активнее ЛГ-рилизинг-гормона [30]. Кроме того, у Бусерелина-депо заблокирована инактивация ферментами в позициях 6 и 10, что обеспечивает наибольшую устойчивость [31]. У других агонистов-дека-

пептидов, например трипторелина, такой защиты нет, а у гозерелина ее не доказали.

Накануне каждого ежемесячного введения аГнРГ изучали уровень эстрадиола и ФСГ с целью определения супрессии овариальной функции. Основанием для назначения ингибиторов ароматазы было достижение уровня половых гормонов, соответствующих значениям перехода в менопаузу, подтвержденное двукратно (точка 2).

Анализ результатов проводился с использованием статистической программы StatPlus2009 Professional 5.8.4 и применением параметрических методов описательной статистики: медиана, достоверность (p), Box-plot-графики изменения медианы значений ФСГ и эстрадиола.

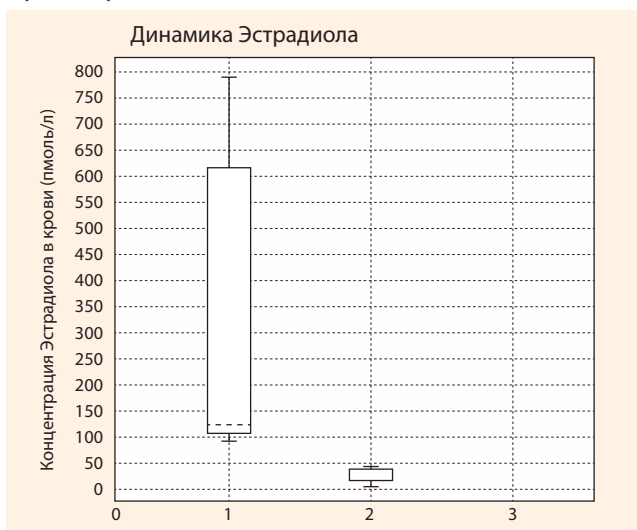
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эстрадиола. Снижение уровня Е2 отмечалось после каждого введения Бусерелина-депо (табл. 4). Достоверной разницы между точками 1 и 2 не было, $p < 0,1$, при этом медиана значения уровня эстрадиола, которая достигла границы перехода в менопаузу у 97% пациенток ($n = 29/30$), не менялась после второго и третьего введения Бусерелина-депо.

На рисунке 5 представлена сравнительная динамика концентраций эстрадиола у пациенток до (точка 1) и после трех введений Бусерелина-депо (точка 2).

Таблица 4. Динамика медианы значений Е2 в точках исследования

Медианы значений	Точка 0	Точка 1	Точка 2
Эстрадиол (Е2) пмоль/л	183	107	39

Рисунок 5. Сравнительная динамика концентраций эстрадиола до (точка 1) и после трех введений Бусерелина-депо (точка 2)

ОЦЕНКА ФСГ

Снижение эстрадиола сопровождалось физиологическим повышением ФСГ после химиотерапии у 73% ($n = 22/30$) женщин в исследовании. Из *таблицы 5* видно, что медиана уровня ФСГ увеличивается в точке 1, т. е. после химиотерапии.

Введение Бусерелина-депо привело к достоверному снижению медианы ФСГ ($p < 0,01$) практически у 90% пациенток ($n = 27/30$) в точке 2, что не противоречит механизму действия группы препаратов агнРГ и указывает на эффективность Бусерелина-депо. Сравнительная оценка концентраций ФСГ у пациенток в точках 1 и 2 показана на *рисунке 6*.

Ингибиторы ароматазы и продолжение агнРГ назначены 97% ($n = 29/30$) пациентов. Овариальная супрессия не достигнута только в одном случае. Этой женщине назначен тамоксифен + агнРГ.

Переносимость и безопасность. Клинически значимых побочных эффектов не отмечалось. Частыми жалобами были: слабость, боли в костях и приливы. Выраженность побочных эффектов в исследовании не превышала 2-й степени токсичности (*табл. 6*).

Местной реакции на введение препарата не наблюдали. Ни одна пациентка не отказалась продолжать принимать Бусерелин-депо.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании у 85% (40/47) пациенток ≤ 50 лет прекратилась менструация через 2–3 месяца после начала химиотерапии. В 7/47 случаях сохранялся менструальный цикл: у 3 пациенток на схеме ТС и у 4 женщин после режима АС. Возраст этих женщин < 35 лет.

Результаты свидетельствуют о раннем гонадотоксичном эффекте современных режимов нео-/адьювантной химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов. Тем не менее прекращение менструации не сочеталось с биохимическим ответом половых гормонов у 57,5%

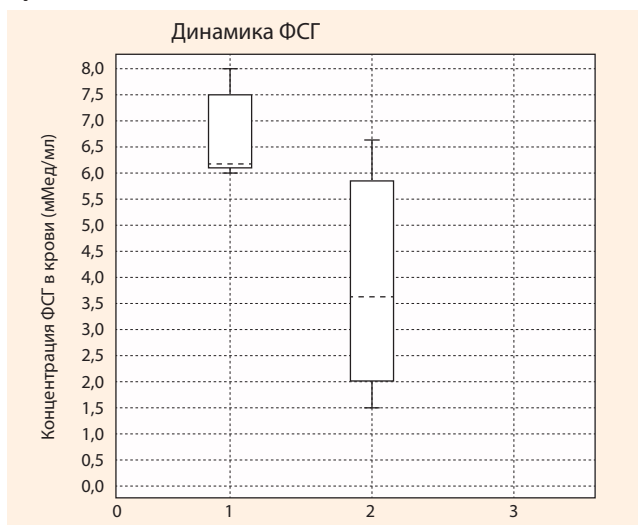
Таблица 5. Динамика медианы уровня ФСГ

ФСГ	Точка 0	Точка 1	Точка 2
Медиана (мМЕд/мл)	5	34,2	4,3

Таблица 6. Побочные эффекты на фоне терапии Бусерелином-депо

Побочные эффекты	Пациенты, n
Приливы	28
Слабость	17
Боли в костях	10
Выпадение волос	1
Головные боли	2

Рисунок 6. Сравнительная динамика концентраций ФСГ у пациенток в точках 1, 2

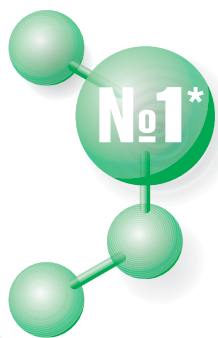


(23/40) пациенток. Это еще раз подтверждает то, что прекращение менструации еще не означает «выключения» функции яичников [32–34]. Введение агнРГ привело к снижению уровня эстрадиола и ФСГ. Ценность измерения ФСГ для мониторинга овариальной функции на фоне противоопухолевого лечения пока недостаточно изучили. Тем не менее в исследованиях SOFT-EST и ASTRRA учитывали снижение уровня этого гормона для контроля функции яичников и подтверждения эффективности агнРГ [17, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодня нет точных сведений о степени риска неоптимальной супрессии эстрадиола на фоне адьювантной эндокринотерапии с включением ингибиторов ароматазы у женщин в пременопаузе. Поэтому рассматривается тактика достижения супрессии овариальной функции агонистами ГнРГ до начала терапии ингибиторами ароматазы для снижения риска. Однако этот подход нуждается в дальнейшем изучении, поскольку неизвестно, может ли повышенный уровень эстрадиола в крови повлиять на выживаемость пациенток РМЖ. Недостаточно научного обоснования для внедрения динамической оценки репродуктивных гормонов овариальной функции. С практической точки зрения мониторинг половых гормонов на фоне терапии ингибиторами ароматазы в комбинации с агонистами ГнРГ предоставляет доказательства о достаточной овариальной супрессии или указывает на необходимость коррекции назначенной терапии. Большинство экспертов рекомендуют биохимический мониторинг каждые 3–6 месяцев для пациентов моложе 50 лет на протяжении периода адьювантной терапии ингибиторами ароматазы [13, 36–38].

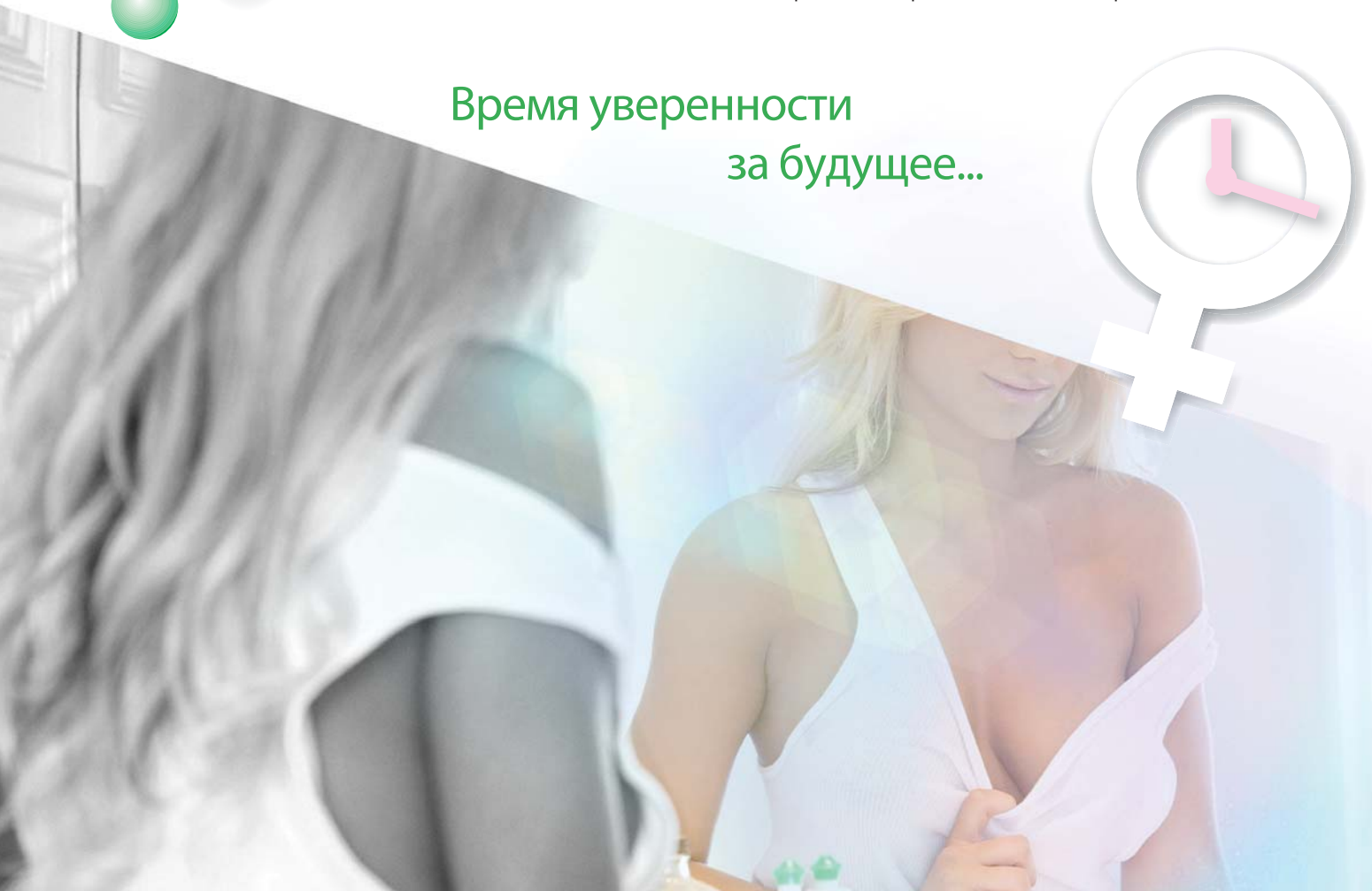
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.



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. Вереysкая, д.29, стр.134
Тел.: +7(495)796-94-33
Факс: +7(495)796-94-34
www.pharm-sintez.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Santen R.G., Manni A., Harvey H., Redmond C. Endocrine treatment of breast cancer in women. *Endocrine Reviews*, 1990, 11: 221-262.
2. Pagani O., Regan M.M., Walley B.A. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2014, 371: 107-118.
3. 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. *Esposito Angela* 2015.
4. Vogl S.E. Adjuvant ovarian suppression for resected breast cancer: 2017 critical assessment. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2017, 166: 1-13.
5. Regan M.M., Francis P.A., Pagani O. et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence with adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative breast cancer (BC): Results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol*, 2018, 36(suppl): abstr 503.
6. Vogl S.E. 8-Year Update of SOFT and TEXT Trials: Positive but Not Definitive, July 25, 2018, The ASCO post.com.
7. Francis P.A. Cancer Research Abstract CS1-1: Adjuvant endocrine therapy for premenopausal ER+ breast cancer. *NEJM*. Published online 4 June, 2018.
8. Gnant M., Mlineritsch B., Stoeger H., Luschin Ebengreuth G. et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol*, 2015, 26: 313-20.
9. Dowsett M., Lønning P.E., Davidson N.E. Incomplete estrogen suppression with gonadotropin-releasing hormone agonists may reduce clinical efficacy in premenopausal women with early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 34(14): 1580-1583.
10. He W., Fang F., Varnum C. et al. Predictors of discontinuation of adjuvant hormone therapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 2262-2269.
11. 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.
12. 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.
13. Dowsett M., Haynes B.P. Hormonal effects of aromatase inhibitors: Focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 86: 255-263.
14. Smith I.E., Dowsett M., Yap Y.S. et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: Caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 2444-2447.
15. Vendola K., Zhou J., Wang J., Famuyiwa O.A. et al. Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biol Reprod*, 1999, 61(2): 353-357.
16. Bellet M., Gray K., Francis P., Lang I., Ciruelos E., Lluch A., Climent M., Catalan G., Avella A., Bohn U., Gonzalez-Martin 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.
17. Giudice L.C. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocrinol Rev*, 1992, 13(4): 641-669.
18. Han H.S., Ro J., Lee K.S. et al. Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(2): 335-342.
19. Del Mastro L., Boni L., Michelotti A. et al. Effect of the Gonadotropin-Releasing Hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA*, 2011, 306(3): 269-276.
20. Chung Clement Risk of ovarian function recovery should be considered when switching from treatment with adjuvant tamoxifen to aromatase inhibitor therapy in women with chemotherapy-induced amenorrhea. *CA Cancer J Clin*, 2018 Jan, 68(1): 5-6.
21. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. *Menopause*, 2012, 19(4): 387-395.
22. Su H.I., Sammel M.D., Green J., Velders L., Stankiewicz C., Matro J., Freeman E.W. et al. Antimüllerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors. *Cancer*, 2010, 116(3): 592-599.
23. Burger H.G., Hale G.E., Dennerstein L., Robertson D.M. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause*, 2008, 15: 603-12.
24. MacNaughton J., Banah M., McCloud P., Hee J., Burger H. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clinical Endocrinology*, 1992, 36: 339-45.
25. Robertson D.M., Hale G.E. et al. A proposed classification system for menstrual cycles in the menopause transition based on changes in serum hormone profiles. *Menopause*, 2008, 15(6): 1139-44.
26. Pagani O., Regan M.M., Walley B.A., Fleming G.F., Colleoni M., Lang I., Gomez H.L., Tondini C., Burstein H.J., Perez E.A. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*, 2014, 371: 107-118.
27. Matta W.H., Shaw R.W., Burford O.D. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin. *Fertil Steril*, 1988, 49: 1083-1085.
28. Cheer S.M., Plosker G.L., Simpson D., Wagstaff A.J. Goserelin: a review of its use in the treatment of early breast cancer in premenopausal and perimenopausal women. *Drugs*, 2005, 65: 2639-2655.
29. Korten M.J., River J.E., Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonists and antagonists: rationale and perspective. *Endocr Rev*, 1986 Feb, 7(1): 44-66.
30. Vickery B.H., Nestor J., Hafez E.S. LHRH and Its Analogs: Contraceptive and Therapeutic Applications, MTP Press Limited, Lancaster, England, 1984.
31. Cooke B.A., King R.B., Van Der Molen H.J. Hormones and their Actions, Part 2: Specific action of protein hormones. *New Comprehensive Biochemistry*, 1988, 18(Part B): 1-366.
32. Bines J., Oleske D.M., Cobleigh M.A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 1718-1729.
33. Padmanabhan N., Howell A., Rubens R.D. Mechanism of action of adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Lancet*, 1986, 2: 411-414.
34. Valagussa P., Moliterni A., Zambetti M., Bonadonna G. Long-term sequelae from adjuvant chemotherapy: recent results. *Cancer Res*, 1993, 127: 247-255.
35. Hyun-Ah Kim, Sei Hyun Ahn, Seok Jin Nam, Seho Park, et al., The role of the addition of ovarian suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or regain menstruation after chemotherapy (ASTRA): study protocol for a randomized controlled trial and progress. *BMC Cancer*, 2016, 16: 319.
36. Ortmann O., Pagani O., Jones A., Maass N., et al: Which factors should be taken into account in premenopausal women with early breast cancer who may become eligible for an aromatase inhibitor? Recommendations of an expert panel. *Cancer Treat Rev*, 2011, 37: 97-104.
37. Paluch-Shimon S., Pagani O., Partridge A.H., et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast*, 2017 Oct, 35: 203-17.
38. Gnant M., Harbeck N., Thomssen Ch. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care*, 2017, 12: 102-107.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кононенко Инесса Борисовна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Снеговой Антон Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Манзюк Людмила Валентиновна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Коваленко Елена Игоревна – к.м.н., научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Сельчук Владимир Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Интервью с вице-президентом Российского общества онкоурологов (РООУ), врачом-онкологом Московской городской клинической больницы № 57, доктором медицинских наук, профессором Игорем Георгиевичем РУСАКОВЫМ и заведующим отделением онкоурологии ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева», кандидатом медицинских наук Сергеем Владимировичем МИШУГИНЫМ.

– Рак предстательной железы – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. Что можно сказать о тенденциях заболеваемости РПЖ в последние несколько лет?

Игорь Русаков: РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии и одной из самых распространенных злокачественных опухолей у мужчин. В последние годы регистрируется более 1 млн вновь выявленных случаев РПЖ во всем мире. Львиная доля всех заболевших – это жители Северной Америки и Европы. Первое место в мире по заболеваемости занимает США, где ежегодно выявляется около 200 000 мужчин с данной патологией. Болезнь в этой стране имеет явные расовые предпочтения: афроамериканцы заболевают чаще всех – более 200 на 100 000 населения, притом что у себя в Африке представители негроидной расы заболевают РПЖ довольно редко. У представителей монголоидной расы заболеваемость не превышает 85 на 100 000 населения, причем местнораспространенные и метастатические формы встречаются не более чем у 25% больных. Интересным является тот факт, что японцы, проживающие в США более чем во втором поколении, даже придерживающиеся социальных привычек и пищевого рациона своей родины, страдают РПЖ практически так же часто, как основное население США. В Европе в целом заболеваемость несколько ниже – 214 на 100 000 населения, но распределена она неоднородно: в Северной – самая высокая и последовательно снижается в Западной, Южной и Восточной Европе.

Несмотря на значительное снижение количества смертей от РПЖ (например, в США в 2 раза со второй половины 90-х годов до настоящего времени при стабильном числе заболевших), по уровню летальности эта патология занимает 2–4-е место среди злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин. Следует отметить, что в развитых странах Европы и Америки показатели смертности в последнее время имеют тенденцию к дальнейшему снижению благодаря расширению возможностей выявления ранних форм болезни, доступности медицинской помощи и улучшению методик лечебного воздействия.

– Какова ситуация со своевременным выявлением РПЖ в нашей стране?

И.Р.: Со второй половины 90-х годов в РФ отмечен беспрецедентный рост заболеваемости РПЖ. Таких темпов прироста – 7,76% в год – онкология не знала ни при

одной локализации ЗНО. За эти годы число ежегодно выявляемых новых случаев заболевания увеличилось более чем в 2,5 раза – с 16 000 до почти 40 000, и все же заболеваемость остается значительно меньшей, чем в странах Запада: в настоящее время она составляет 57,2 на 100 000 населения.

К сожалению, у нас соотношение локализованных и распространенных форм заболевания у впервые выявленных больных РПЖ (соответственно, 57% и 43%) значительно хуже, чем в развитых странах, где количество локализованных форм превышает 90%, однако и в РФ в последние годы наметилась явная тенденция к улучшению ситуации.

К сожалению, рост заболеваемости несет с собой и увеличение смертности, она при РПЖ занимает 3-е место в структуре ЗНО, уступая лишь колоректальному раку и раку легкого. Остается надеяться, что дальнейшее улучшение работы по организации своевременной диагностики РПЖ и рациональное применение современных методов лечения во всех регионах нашей страны позволят приблизиться к лучшим мировым показателям.

– Каковы в общих чертах особенности лечения различных форм РПЖ? Какие факторы в большей степени влияют на прогноз заболевания?

Сергей Мишугин: РПЖ – неоднородное заболевание, и чувствительность к различным вариантам лечения у больных не всегда предсказуема. Эффективность лечения может в существенной мере зависеть от возраста пациента, сопутствующих заболеваний, но еще большее значение имеют степень агрессивности опухолевого процесса, его распространенность, осложнения (костные симптомы, поражение мочевых путей, кишечника и др.).

Важным моментом является то, что РПЖ – самая гормонозависимая злокачественная опухоль человека, поэтому гормональная терапия (обычно она связана с подавлением половых гормонов мужчины, в первую очередь тестостерона) является практически всегда основным компонентом лечения при местнораспространенном и метастатическом РПЖ.

Если локализованные формы заболевания чаще всего могут быть излечены хирургическим вмешательством или лучевой терапией в различных вариантах, то более распространенные формы болезни требуют поликомпонентной, мультимодальной терапии в течение продолжительного времени.

– В чем заключается тактика лечения гормонорезистентного РПЖ в настоящее время?

С.М.: Снижение уровня тестостерона в организме мужчины является важной задачей консервативного лечения РПЖ, однако через некоторое время (в среднем 18–24 месяца) возникает кастрационная рефрактерность опухоли. Даже в этом состоянии мы обязательно должны продолжать андрогенную депривацию. Однако помимо андрогенной депривации, показано проведение других вариантов лекарственной терапии: гормональной терапии второго поколения, цитостатической терапии, радиотерапии.

Соотношение локализованных и распространенных форм заболевания у впервые выявленных больных РПЖ (57% и 43%) значительно хуже в РФ, чем в развитых странах, где количество локализованных форм превышает 90%, однако в последние годы наметилась тенденция к улучшению ситуации

– Какие анализы и с какой частотой необходимо проводить у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (МКРРПЖ), получающих терапию?

И.Р.: Объем и частота лабораторного обследования пациента зависят от распространенности опухолевого процесса, возраста, коморбидного состояния пациента и агрессивности проводимой терапии.

Различные приемы консервативной терапии по-разному влияют на состояние пациента и, наряду с улучшением ситуации с опухолью, могут вызывать и определенные нежелательные эффекты, вплоть до серьезных осложнений. У проводимой лекарственной терапии также есть свои особенности.

Лабораторное обследование пациента должно быть направлено на оценку влияния лечения на опухолевый процесс (показатели наиболее распространенного опухолевого маркера для РПЖ – простатический специфический антиген, контроль зон возможного метастазирования – кости, регионарные лимфоузлы, легкие, печень) и состояния основных жизненных процессов в организме (анализы, оценивающие функцию различных органов и систем). Сроки выполнения исследований зависят от объема терапии и статуса пациента.

– Какое место в терапии метастатического РПЖ занимают таксаны?

И.Р.: Рак предстательной железы до начала XXI века считался патологией, абсолютно резистентной к химиотерапии, и кастрационная терапия в том или ином виде на протяжении 40 лет оставалась единственным вариантом лекарственной терапии, поскольку применение столь модных в то время препаратов второй линии – эстрогенов – по своей идеологии просто являлось продолжением кастрационной терапии.

Однако в 90-е годы прошлого столетия появились первые сведения о биологии этой опухоли. Оказалось,

что онкоген BCL-2 играет важную роль в механизмах клеточной пролиферации, а активность этого антигена значительно усиливается при появлении кастрационной рефрактерности, была установлена связь антигена с тубулярными механизмами устойчивости. Было высказано предположение, что действующие на этом уровне цитостатики могут быть активны в данном случае. В экспериментах на культурах клеток, а также перевиваемых и спонтанных опухолях животных было показано, что препараты, подавляющие полимеризацию микротрубочек, активны в отношении опухолевых клеток рака предстательной железы. Таксаны представляют из себя алкалоиды тисового дерева, способные стабилизировать внутриклеточную сеть микротрубочек, и тем самым блокировать деление клеток. Клиническая эффективность таксанов изучалась при опухолях ряда локализаций, в том числе и при РПЖ.

В 2004 году появился первый цитостатик, эффективность которого при РПЖ была доказана, – доцетаксел. Результаты двух исследований – американского SWOG 9916 и канадско-европейского TAX 327 показали, что доцетаксел увеличивает время до прогрессирования процесса и частоту регрессии по сравнению с митоксантроном, удлиняет медиану продолжительности жизни с 16,5 до 18,9 месяцев, увеличивает группу больных, проживших более 3 лет. Преимущество в общей выживаемости составило 2,4 месяца. Наблюдались снижение уровня ПСА и значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома. Клинический эффект был настолько очевиден, что доцетаксел был внесен в схему первой линии цитотоксической терапии при лечении КРРПЖ.

Побочные эффекты при использовании доцетаксела включают нейтропению 3–4-й степени у 32% больных, получавших препарат в дозе 75 мг на м² каждые 3 недели. Однако в силу большего противоопухолевого эффекта 3-недельная схема получила значительно большую популярность. Из других побочных эффектов встречались слабость, алоpecia, диарея, нейропатия, периферические отеки, снижение сексуальной активности.

Эффективность лечения РПЖ зависит от возраста пациента, сопутствующих заболеваний, но еще большее значение имеют степень агрессивности опухолевого процесса, его распространенность, осложнения (костные симптомы, поражение мочевых путей, кишечника и др.)

Комбинация доцетаксела с эстрамустином в американском протоколе показала несколько большую противоопухолевую активность, но широкого распространения в клинической практике не получила в связи с более высокой токсичностью. Доцетаксел стал стандартом первой линии химиотерапии при МКРРПЖ и сохраняет эту позицию до настоящего времени. Было показано, что, несмотря на кастрационную рефрактерность, терапия доцетакселем должна проводиться обязательно на фоне

продолжающейся полноценной андрогенной депривационной терапии.

– Одним из таксанов, достоверно увеличивающих продолжительность жизни больных, является кабазитаксел. В каких исследованиях изучалась его эффективность? Не могли бы Вы более подробно рассказать о различных схемах терапии с применением кабазитаксела?

С.М.: Доцетаксел действительно стал стандартом первой линии химиотерапии мКРРПЖ. Однако при развитии резистентности к терапии доцетакселом дальнейшие терапевтические опции для таких пациентов были крайне ограничены. Это послужило толчком к поиску новых препаратов, способных преодолеть резистентность к доцетакселу. В результате этой работы был получен препарат кабазитаксел, таксан второго поколения, который в доклинических исследованиях показал свою активность на клеточных моделях и экспериментальных животных при возникновении резистентности на фоне доцетаксела. Было инициировано открытое многоцентровое рандомизированное исследование 3-й фазы TROPIC с участием более 700 пациентов из 26 стран, в числе которых была и Россия. В исследовании проводилось сравнение эффективности кабазитаксела и митоксантрона у больных, ранее получавших доцетаксел. Оказалось, что кабазитаксел в дозе 25 мг на м² обладал значительно большей противоопухолевой активностью, чем митоксантрон. Так, в группе кабазитаксела было отмечено снижение смертности на 30%. Помимо общей выживаемости, кабазитаксел также был эффективен в отношении объективного ответа, времени до прогрессирования опухолевого процесса, снижения уровня ПСА. Кабазитаксел включен в рекомендации Европейской ассоциации урологов, практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) в России.

– Как Вы относитесь к возможности назначения химиотерапии пациентам с гормоночувствительным метастатическим РПЖ на ранних стадиях?

И.Р.: Более чем 70-летняя история применения андрогенной депривационной терапии (АДТ) при метастатическом РПЖ показала, что этот метод лечения не приводит к существенному увеличению продолжительности жизни больных, и прогрессирование заболевания в конечном счете становится неизбежным. Кроме того, остается в силе гипотеза о том, что изначально существует субпопуляция клеток, негативных по андрогенному рецептору (АР) и, следовательно, устойчивых к гормональной терапии с самого начала. В связи с этим идея о том, что монотерапия в лечении метастатического РПЖ может быть недостаточной, занимала все большее место в работе экспериментаторов и клиницистов, что и явилось обоснованием для комбинирования АДТ с доцетакселом до наступления кастрационной резистентности.

Были выполнены 3 крупных рандомизированных исследования, которые показали целесообразность такого лечебного приема.

В исследовании CHAARTED 790 больных были рандомизированы на 2 группы, в одной из которых пациенты, помимо АДТ, получали 6 курсов доцетаксела в режиме 75 мг на м² 1 раз в 3 недели. Выигрыш в медиане ОВ при добавлении доцетаксела составил 13,6 месяца: 44 месяца в группе АДТ и 57,6 месяцев в группе АДТ + доцетаксел. Важным является факт, что у больных с более распространенным процессом (больше 4 костных метастазов с одним за пределами позвонков и таза или наличием висцеральных метастазов) эффективность комбинированной терапии оказалась значительно более выраженной, и преимущество в продолжительности жизни у них было уже 17 месяцев (49 месяцев против 32 месяцев).

Снижение уровня тестостерона является важной задачей консервативного лечения РПЖ, однако через некоторое время (в среднем 18–24 месяца) возникает кастрационная рефрактерность опухоли. Даже в этом состоянии необходимо продолжать андрогенную депривацию. Показано также проведение других вариантов лекарственной терапии: гормональной терапии второго поколения, цитостатической терапии, радиофармтерапии

В другом многоэтапном исследовании STAMPEDE изучалась сравнительная эффективность терапии у больных как с метастатическими, так и с неметастатическими формами РПЖ. Лечение проводилось по группам: АДТ (контрольная группа), АДТ и лучевая терапия, АДТ с доцетакселом, АДТ с золедроновой кислотой и АДТ с доцетакселом и золедроновой кислотой. Доцетаксел вводили по 75 мг/м² каждые 3 недели с преднизолоном в дозе 10 мг ежедневно. У 61% больных имелись метастазы на момент включения в исследование, тогда как у 15% больных выявлялось поражение лимфоузлов, а у 24% – локально распространенное заболевание высокой степени риска осложнений – Т3-4, ПСА больше 40 нг/мл, индекс Глисона 8–10. В результате обнаружено, что доцетаксел в комбинации с АДТ увеличивает общую выживаемость больных на 10 месяцев по сравнению с контрольной группой. У пациентов с метастазами преимущество в общей выживаемости превысило 15 месяцев. У пациентов с неметастатическими формами РПЖ на момент публикации медиана общей выживаемости еще не была достигнута и статистическая значимость представлена не была.

Похожие данные получены в еще одном сравнительно небольшом исследовании GETUG-15, которое показало ту же тенденцию к улучшению результатов лечения при использовании доцетаксела, однако статистическая достоверность этого преимущества достигнута не была.

Метаанализ представленных исследований при медиане наблюдения 4 года показал, что комбинация

доцетаксела и АДТ у больных с гормоночувствительным МРПЖ (МГЧРПЖ) позволила увеличить выживаемость на 9%. Следовательно, эти результаты можно рассматривать как изменение стратегии в лечении распространенных форм РПЖ, и цитотоксическая терапия может и должна быть использована на различных этапах лечения пациента.

– И напоследок немного о перспективах лечения РПЖ в обозримом будущем.

И.Р.: Целый ряд вопросов, связанных с применением доцетаксела, до настоящего времени остается дискуссионным. Например: каким пациентам показаны шесть курсов доцетаксела? Чем оправдано применение доцетаксела на ранних этапах лечения? Когда можно начинать применять доцетаксел повторно, уже при возникновении кастрационной резистентности, если пациент принимал этот препарат в фазе гормональной чувствительности опухоли?

Исследование CHAARTED стратифицировало больных с различной плотностью метастатического процесса и показало статистическую значимость при большем количестве очагов. При малом количестве очагов событий было слишком мало на момент публикации результатов лечения, и поэтому ожидается дополнительная информация. Однако исследование STAMPEDE включило больше таких больных и продемонстрировало клиническую пользу для всего контингента. Эти данные позволяют рассчитывать на эффективность этой первой линии терапии у всех больных, с чем, однако, не согласны многие клиницисты.

С учетом неоспоримого клинического эффекта у больных с метастазами необходимы дальнейшие наблюдения для того, чтобы делать выводы в отношении неметастатических пациентов. В приведенных исследованиях не акцентировалась связь с предшествующим лечением еще до возникновения метастазов, что может иметь серьезное влияние на судьбу больного и выбор последующей терапии. Например, у тех больных, у которых генерализация начинается через небольшой промежуток времени после, казалось бы, радикального лечения предположительно локализованного процесса, решения в отношении терапии должны быть строго индивидуальными и взвешенными, с применением междисциплинарного подхода.

Гормональная терапия практически всегда является основным компонентом лечения при местнораспространенном и метастатическом раке предстательной железы

Причины, которые лежат в основе большего клинического эффекта шести циклов доцетаксела и АДТ по сравнению с самостоятельной АДТ, можно связать с ранней гибелью устойчивых к гормонам клеточных клонов. Это предположение высказывалось ранее, например в работах Sweeney et al. в 2015 году.

Еще одно объяснение: в кастрированном состоянии у мужчин может наблюдаться другая фармакодинамика цитостатика, что косвенно подтверждают и фармакокинетические исследования. Было показано, что клиренс доцетаксела у мужчин в кастрированном состоянии был увеличен на 100%. При отсутствии метастатического процесса или очень невысокой плотности метастазов количество случаев фебрильной нейтропении меньше, чем при более распространенных процессах. Так, в исследовании TAX327 это осложнение было отмечено у 2,7% больных, тогда как во всех трех протоколах гормоночувствительного рака – от 6 до 12%. Возможно, эти сведения будут полезны клиницистам и позволят в каждом конкретном случае выбрать оптимальный режим лечения и обеспечить лучшую профилактику осложнений.

Доцетаксел стал стандартом первой линии химиотерапии при МКРПЖ и сохраняет эту позицию до настоящего времени

Несмотря на то что в инструкции по применению доцетаксела назначать препарат в дозе 75 мг/м² рекомендуется только при метастатическом кастрационно-резистентном раке на фоне АДТ, в практических рекомендациях Европейской ассоциации урологов и RUSSCO этот вариант лечения, безусловно, показан каждому больному с гормонозависимым опухолевым процессом, если он может перенести 6 курсов терапии в заданном режиме. Таким образом, внедрение в лечебную практику препаратов второй линии гормонального лечения и таксанов в качестве первой и второй линии цитотоксической терапии значительно расширило возможности и повысило эффективность лекарственного лечения РПЖ.

Не до конца решенными остаются вопросы применения того или иного агента, выбора оптимальной последовательности с учетом возможности использования препаратов второй линии гормональной терапии и цитостатиков. Целесообразно ли применять кабазитаксел непосредственно после возникновения резистентности к доцетакселу или использовать в интервале другие лекарственные агенты? На эти и некоторые другие вопросы мы, несомненно, получим ответы уже в ближайшие годы в результате завершения текущих и планируемых научных исследований. И конечно, мы ждем появления новых активных молекул, на основе которых будут созданы активные противоопухолевые препараты, эффективные при РПЖ. Я лично очень надеюсь на то, что иммунотерапия, которая буквально ворвалась в онкологию и совершила уже большой прорыв в лечении большого количества различных форм ЗНО, будет применяться и при РПЖ. Таким образом, у больных РПЖ оптимистичные перспективы – увеличение продолжительности жизни с хорошим ее качеством.

Материал подготовила Л. Головина



Химиотерапия метастатического кастрационно-резистентного
рака предстательной железы (мКРРПЖ)

ДЕЙСТВУЙ СЕЙЧАС ПОКА ЕСТЬ ВРЕМЯ

ДЖЕВТАНА® ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ
РИСК СМЕРТИ НА 30%^{1*}

Доказанная эффективность,
в том числе при резистентности к доцетакселу и ААТ^{1-3**}



ААТ – антиандрогенная терапия. 1. De Bono et al. Lancet. 2010; 367: 1147–1154. 2. Pezaro et al. European Urology 2014; 66 (3): 459-465. 3. Saad et al. Can Urol Assoc J. 2016; 10 (3-4): 102-109. * При применении в комбинации с преднизолоном у пациентов с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы и прогрессированием заболевания на фоне предшествующей терапии доцетакселом в сравнении с группой пациентов, получавших преднизолон в комбинации с митоксантавроном. ** При назначении кабазитаксела пациентам с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы после прогрессирования заболевания на фоне доцетаксела и/или антиандрогенных препаратов

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДЖЕВТАНА®.

Регистрационный номер: ЛП-001500. Торговое название: ДЖЕВТАНА®. МНН: кабазитаксел. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: В 1 флаконе с концентратом содержится действующее вещество: кабазитаксела ацетонный сольват (в пересчете на кабазитаксел) – 60,00 мг, вспомогательное вещество: полисорбат-80 (pH 3,5) – 1,56 г. Показания к применению: Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном). Противопоказания: указания анамнеза на тяжелые реакции гиперчувствительности на кабазитаксел или другие таксаны, или вспомогательные вещества препарата, (полисорбат-80); количество нейтрофилов в периферической крови <1500/мм³; тяжелая печеночная недостаточность (общий билирубин сыворотки крови > 3x BFN); одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки, а также с другими живыми ослабленными вакцинами; детский и подростковый возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: Рекомендованная доза препарата ДЖЕВТАНА® составляет 25 мг/м² площади поверхности тела, которая вводится путем однократной внутривенной инфузии каждые 3 недели в комбинации с приемом внутрь преднизолона 10 мг ежедневно в течение всего периода лечения препаратом ДЖЕВТАНА®. Для уменьшения риска развития и тяжести реакций гиперчувствительности перед введением препарата ДЖЕВТАНА® проводится премедикация. Побочное действие: Очень часто встречающимися (≥ 10 %) нежелательными реакциями (НР) всех степеней тяжести были анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, запор, астения, абдоминальные боли, гематурия, боли в позвоночнике, артралгия, анорексия, периферическая нейропатия (включая периферическую сенсорную и моторную нейропатию), пирексия, одышка, дисгевзия, кашель, алопеция. Часто встречающимися (≥ 5 %) НР ≥ 3 степени тяжести при применении препарата ДЖЕВТАНА® были нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея, повышенная утомляемость и астения. Форма выпуска: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл (в комплекте с растворителем). Условия отпуска: отпускается по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

SARU.CAB.17.09.1367

Представительство АО «Санофи-авентис груп»

125009, Россия, Москва, ул. Тверская, дом 22. Телефон: +7 (495) 721-14-00

SANOFI GENZYME

М.И. ВОЛКОВА¹, А.С. ОЛЬШАНСКАЯ²¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

ПАЗОПАНИБ В ТЕРАПИИ

РАСПРОСТРАНЕННОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Пазопаниб – пероральный мультикиназный ингибитор, применяемый при распространенном раке почки в большинстве стран мира. Пазопаниб блокирует рецепторы тирозинкиназ, участвующих в опухолевом ангиогенезе и пролиферации, включая VEGF, фактор роста, исходящий из тромбоцитов (PDGF), и фактор роста стволовых клеток c-Kit, что приводит к ингибированию ангиогенеза, роста и пролиферации опухолевых клеток.

В клинических испытаниях пазопаниб демонстрировал преимущество в БПВ по сравнению с плацебо у ранее не леченных больных и пациентов, получавших цитокины, а также отсутствие ущерба БПВ по сравнению с сунитинибом в первой линии терапии светлоклеточного ПКР групп хорошего и промежуточного прогноза. Кроме того, пазопаниб продемонстрировал лучший профиль безопасности, чем сунитиниб. Результаты применения пазопаниба в широкой клинической практике согласуются с данными рандомизированных исследований, подтверждая высокую эффективность данного препарата в сочетании с хорошей переносимостью даже у пациентов, не соответствующих общепринятым критериям включения в клинические испытания.

Ключевые слова: пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, бевацизумаб, эверолимус, диссеминированный почечно-клеточный рак, таргетная терапия, выживаемость.

M.I. VOLKOVA¹, A.S. OLSHANSKAYA²¹ Blokhin Russian Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

PAZOPANIB IN THE TREATMENT OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA

Pazopanib is an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor that is used in advanced renal cancer in most countries of the world. Pazopanib inhibits tyrosine kinase receptors involved in tumor angiogenesis and proliferation, including VEGF, platelet-derived growth factor (PDGF) and stem cell growth factor receptor c-Kit, which leads to inhibiting angiogenesis, growth and proliferation of tumor cells.

In clinical trials, pazopanib demonstrated improvement of progression-free survival (PFS) versus placebo in previously untreated patients and patients treated with cytokines, as well as the absence of worsening PFS versus sunitinib in the first-line therapy of clear cell RCC in the good- and intermediate prognosis groups. In addition, pazopanib demonstrated a better safety profile than sunitinib. The results of use of pazopanib in broad clinical practice are consistent with data from randomized trials that confirms the high efficacy combined with good tolerability of this drug even in patients who do not meet the generally accepted criteria for the inclusion in clinical trials.

Keywords: pazopanib, sorafenib, sunitinib, axitinib, bevacizumab, everolimus, disseminated renal cell carcinoma, targeted therapy, survival.

ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак – самая распространенная опухоль почечной паренхимы, которая в 85% случаев представлена светлоклеточным вариантом [1]. Около 30% пациентов на момент выявления заболевания имеют отдаленные метастазы, у 50% больных с клинически локализованными и местнораспространенными опухолями в процессе наблюдения после радикального хирургического лечения диагностируется диссеминация опухолевого процесса [2]. Появление отдаленных метастазов является показанием к проведению системного противоопухолевого лечения. До недавнего времени единственной лечебной опцией для данной категории больных являлось проведение цитокиновой иммунотерапии, ассоциированной с низкой эффективностью. По данным комбинированного анализа двух рандомизированных исследований, частота объективных ответов и медиана общей выживаемости у пациентов, получавших интерферон-

альфа (ИФН-α), составляли 6,9% и 7,8 месяца, а у больных, подвергнутых циторедуктивной нефрэктомии с последующей терапией ИФН-α, – 5,7% и 13,6 месяца соответственно [3]. Разработка новых противоопухолевых препаратов, включая таргетные агенты и ингибиторы контрольных точек, позволила существенно улучшить данные показатели [4–13]. В настоящее время доказана эффективность при раке почки ингибиторов тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб), антител к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF) в сочетании с ИФН-α (бевацизумаб), блокаторов мишени рапамицина млекопитающих (m-TOR) (темсилолимус, эверолимус) и ингибиторов контрольных точек (ниволумаб в монорежиме и в комбинации с ипилимумабом) [1, 4–13]. Согласно международным и национальным рекомендациям, выбор препарата должен определяться, прежде всего, гистологическим вариантом почечно-клеточного рака, группой прогноза и видом предшествующей терапии; кроме того, во внимание следует принимать

наличие сопутствующих заболеваний и профиль токсичности лекарственных агентов [1, 14].

Пазопаниб (Вотриент®) – пероральный мультикиназный ингибитор, разрешенный к применению при распространенном раке почки в большинстве стран мира, включая Россию, Европейский союз, США и Австралию. Пазопаниб блокирует рецепторы тирозинкиназ, участвующих в опухолевом ангиогенезе и пролиферации, включая VEGF, фактор роста, исходящий из тромбоцитов (PDGF), и фактор роста стволовых клеток c-Kit. Это приводит к ингибированию ангиогенеза, роста и пролиферации опухолевых клеток [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЗОПАНИБА ПРИ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОМ ПКР

Лечебный эффект пазопаниба при диссеминированном раке почки был продемонстрирован в трех рандомизированных исследованиях III фазы: VEG105192 [9], COMPARZ [8] и в перекрестном исследовании (PISCES), изучавшем предпочтения пациентов при выборе препарата [16]. В двойном слепом исследовании VEG105192, включавшем больных диссеминированным светлоклеточным ПКР групп промежуточного или хорошего прогноза по шкале MSKCC, не получавших лечения или с признаками прогрессирования на фоне или после терапии цитокинами, пациентов рандомизировали на терапию пазопанибом (800 мг/сут) или плацебо [9]. Результаты исследования показали достоверное увеличение медианы беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в группе пазопаниба по сравнению с плацебо в общей популяции (9,2 vs 4,2 месяца соответственно) у больных, ранее не получавших противоопухолевого лечения (11,1 vs 2,8 месяца соответственно), а также у пациентов с прогрессированием ПКР на фоне или после терапии цитокинами (7,4 vs 4,2 месяца соответственно). Частота объективного ответа также оказалась значительно выше в группе пазопаниба по сравнению с группой плацебо (30% vs 3% соответственно) [9]. Достоверных различий в общей выживаемости (ОВ) между группами зарегистрировано не было: медиана данного показателя составила 22,9 месяца у больных, рандомизированных на терапию пазопанибом, и 20,5 месяца – у пациентов группы плацебо. Наиболее вероятным объяснением этого факта может служить перевод на терапию пазопанибом больных из группы плацебо после прогрессирования опухолевого процесса в данном исследовании [17]. Пазопаниб продемонстрировал хороший профиль переносимости. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (>20%) были диарея, гипертензия, очаговая депигментация волос, тошнота, анорексия и рвота [9]. Прекращение терапии пазопанибом из-за непереносимой токсичности потребовалось в 14% случаев.

В продленном исследовании (VEG107769) 79 больных с прогрессированием ПКР на фоне приема плацебо, согласно группе рандомизации протокола VEG105192, перешли на терапию пазопанибом [18]. На момент анализа результатов исследования VEG107769 все пациенты завершили лечение, в большинстве случаев – по причине прогрессирования

опухолевого процесса. Полученные в протоколе VEG107769 данные соответствовали результатам регистрационного исследования. В данной когорте пациентов медиана БПВ составила 9,2 месяца, ОВ – 23,5 месяца, частота объективных ответов достигла 37,5%. Наиболее частыми нежелательными явлениями (25–45%) были гипертензия, диарея, очаговая депигментация волос, анорексия и тошнота [18].

Открытое рандомизированное исследование COMPARZ было разработано в дизайне «noninferiority» и имело своей основной целью получение доказательств того, что пазопаниб не уступает сунитинибу в отношении эффективности и переносимости в первой линии терапии диссеминированного светлоклеточного ПКР (n 1110) [8]. Пазопаниб и сунитиниб в когорте исследования COMPARZ продемонстрировали сходные медианы БПВ (8,4 vs 9,5 месяца соответственно) и ОВ (28,3 vs 29,1 месяца соответственно) при достоверно большей частоте объективных ответов в группе пазопаниба по сравнению с сунитинибом (31% vs 25% соответственно) [8]. Частота повышения уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) оказалась выше на фоне терапии пазопанибом, чем во время лечения сунитинибом (60% vs 43% соответственно). В группе пациентов, получавших сунитиниб, зарегистрирована большая по сравнению с группой пазопаниба частота слабости (63% vs 55% соответственно), ладонно-подошвенного синдрома (50% vs 29% соответственно) и тромбоцитопении (78% vs 41% соответственно) [8].

В двойном слепом перекрестном исследовании IIIb фазы PISCES сравнивались предпочтения пациентов при выборе сунитиниба или пазопаниба в качестве препаратов первой линии терапии диссеминированного светлоклеточного ПКР [16]. Больных рандомизировали на терапию пазопанибом (800 мг/сут в течение 10 недель) с последующим двухнедельным перерывом и переводом на лечение сунитинибом (50 мг/сут, 4 недели терапии с последующим приемом плацебо в течение 2 недель и вторым 4-недельным лечебным циклом) или на аналогичную схему в обратном порядке. Данное исследование показало достоверное преимущество пазопаниба по сравнению с сунитинибом в отношении предпочтений пациентов (3,2:1), что было обусловлено лучшим качеством жизни, ассоциированным со здоровьем, и меньшей частотой нежелательных явлений. Протокол PISCES продемонстрировал сходную частоту объективных ответов на первый цикл терапии сунитинибом (21%) и пазопанибом (19%). Наиболее частыми нежелательными явлениями во время лечения обоими препаратами были диарея, слабость и тошнота (частота нежелательных явлений всех степеней тяжести колебалась от 29 до 42%) [16].

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫМ ПКР В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПАЗОПАНИБА

Увеличение выживаемости больных диссеминированным ПКР привлекло внимание к вопросу о качестве их жизни, ассоциированном со здоровьем, и возможности его тщательной оценки самими пациентами во время лечения [19]. В исследовании VEG105192, сравнивавшем

пазопаниб и плацебо, проводилось анкетирование больных с использованием опросников EuroQoL-5D (EQ-5D), EORTC QLQ-C30 (главного опросника по качеству жизни Европейской организации по изучению и лечению рака) и визуально-аналоговой шкалы EQ-5D [9]. Результаты показали отсутствие достоверных различий в качестве жизни на фоне приема пазопаниба и плацебо в течение 48 недель, за это время анкетирование проводилось 3 раза. Последующий post hoc анализ результатов заполнения опросника EORTC QLQ-C30 (общее состояние здоровья и шкала качества жизни), направленный на оценку времени до ухудшения качества жизни, ассоциированного со здоровьем, и выявление связи между ответом на лечение и улучшением качества жизни, показал, что как ранее не леченные, так и получавшие цитокины пациенты, рандомизированные в группу пазопаниба, имели минимум на 20% меньший риск ухудшения качества жизни, ассоциированного со здоровьем, по сравнению с группой плацебо. С помощью тех же шкал EORTC QLQ-C30 выявлено, что контроль над опухолью (объективный ответ или стабилизация) ассоциирован с достоверно меньшим ухудшением качества жизни по сравнению с прогрессированием опухолевого процесса, а объективный ответ обеспечивал достоверно лучшее качество жизни по сравнению со стабилизацией или прогрессированием. Сходные результаты были получены при анализе опросов по анкете EQ-5D. Таким образом, пазопаниб, увеличивая БПВ при удовлетворительном профиле безопасности, не ухудшает качество жизни пациентов по сравнению с плацебо.

В исследовании COMPARZ, сравнивавшем сунитиниб и пазопаниб в первой линии терапии ПКР [8], для анализа качества жизни использовались опросники функциональной оценки слабости во время лечения хронических болезней (FACIT-F), функциональной оценки противоопухолевой терапии (FACT) по индексу почечных симптомов (FKSI-19), анкета по удовлетворенности противоопухолевой терапией и дополнительный опросник по качеству жизни (SQLO). В течение первых 6 месяцев показатели качества жизни по 11 из 14 критериев были лучше у пациентов, получавших пазопаниб по сравнению с сунитинибом, особенно в отношении слабости и раздражения в полости ротоглотки и симптомов со стороны ладоней и подошв [8]. Post hoc анализ результатов к 12-му месяцу терапии продемонстрировал дальнейшее увеличение различий в интенсивности слабости и болезненности стоп в пользу пазопаниба [20].

Post hoc анализ данных исследования COMPARZ выявлял различия результатов в лечебных группах, оценивая длительность периодов токсичности 3–4-й степени тяжести, времени без симптомов прогрессирования и периодов после прогрессирования или рецидива токсичности (Q-TWiST). Пазопаниб обеспечивал увеличение Q-TWiST по сравнению с сунитинибом в основном за счет меньшей продолжительности токсичности 3–4-й степени тяжести [21].

В исследовании PISCES для изучения качества жизни применялись опросники FACT и HAMSIQ [16]. Анализ результатов показал достоверные различия в отношении

слабости, симптомов токсичности со стороны ротоглотки, а также ладоней и стоп в пользу пазопаниба по сравнению с сунитинибом [16], что соответствует результатам исследования COMPARZ [8].

ПАЗОПАНИБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫМ ПКР ЗА РАМКАМИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ретроспективный анализ международной базы данных консорциума по раку почки (IMDC) показал, что 35% больных диссеминированным ПКР не соответствуют критериям включения в клинические исследования («неподходящие» пациенты). Сравнение групп «подходящих» и «неподходящих» больных выявило, что пациенты, не соответствующие общепринятым критериям отбора для клинических испытаний, имеют худший прогноз, реже подвергаются нефрэктомии, а проведение противоопухолевого лечения в этой когорте пациентов ассоциировано с меньшей частотой ответов и более короткими медианами БПВ и ОВ [22]. Изучение результатов лечения ПКР в широкой клинической практике дает более реалистичную картину клинических исходов у неотобранных больных распространенным раком почки [23].

Несмотря на то что ПКР чаще всего развивается у лиц в возрасте 60–70 лет, медиана возраста пациентов, включенных в регистрационное исследование пазопаниба, составила 59 лет. Подгрупповой анализ результатов БПВ показал отсутствие различий в преимуществах пазопаниба перед плацебо у больных старше и моложе 65 лет [9]. Напротив, подгрупповой анализ исследования COMPARZ выявил тенденцию к увеличению БПВ у пациентов моложе 65 лет и с соматическим статусом по шкале Карновского 90–100% [8]. В исследованиях широкой клинической практики медиана возраста больных, получавших пазопаниб, была ожидаемо больше по сравнению с пациентами, вошедшими в клинические испытания. В когорте пациентов US Oncology Network возраст заболевших превышал 65 лет в 55% наблюдений. При этом БПВ оказалась достоверно выше у больных с соматическим статусом по шкале ECOG 0, чем при ECOG 1 (11,1 vs 7,1 месяца) [24]. В английском ретроспективном исследовании пациенты в возрасте меньше 60 лет имели преимущество в ОВ по сравнению с больными старше 60 лет, получавшими пазопаниб [25]. Тем не менее ретроспективный анализ IMDC, включивший данные более 7000 больных, которым назначали пазопаниб или сунитиниб, показал отсутствие взаимосвязи между БПВ и соматическим статусом по шкале Карновского [26]. Помимо этих данных, благоприятный профиль безопасности пазопаниба делает его оптимальным агентом для лечения пациентов, которые находятся в трудоспособном возрасте, когда тяжелая токсичность, обусловленная длительной терапией, может существенно изменить их образ жизни.

В большинстве исследований таргетных антиангиогенных агентов при раке почки препараты тестировались на больных групп благоприятного и промежуточного про-

гноза, подвергнутых циторедуктивной нефрэктомии (89–91%) [27, 28]. В регистрационном исследовании пазопаниба преимущество БПВ не зависело от прогностической группы MSKCC [9]. В исследовании COMPARTZ аналогично пазопаниб не уступал сунитинибу в отношении БПВ как в группе хорошего, так и в группе промежуточного прогноза MSKCC [8]. В английском исследовании результатов терапии пазопанибом в широкой клинической практике больные группы хорошего прогноза по критериям MSKCC и IMDC имели длительные медианы БПВ (29 месяцев) и ОВ (19 месяцев) [25]. В когорте MD Anderson Cancer Center данные показатели в группе хорошего прогноза оказались сходными: медианы БПВ и ОВ достигли 21,1 и 35,4 месяца соответственно [24]. В исследовании SPAZO больные группы хорошего прогноза IMDC имели медиану БПВ 32,4 месяца, а 81,6% пациентов пережили 2-летний период наблюдения (медиана ОВ не достигнута); в группах промежуточного и плохого прогноза медианы БПВ составили 21,6 и 7,1 месяца соответственно [29].

От 20 до 30% больных диссеминированным раком почки относятся к группе плохого прогноза по критериям MSKCC или IMDC [30]. В исследование COMPARZ вошло 12 и 19% пациентов, классифицированных в группы плохого прогноза MSKCC и IMDC соответственно [8]. В регистрационное исследование вошло только 3% больных, соответствующих критериям плохого прогноза MSKCC [9]. В данных протоколах пазопаниб увеличивал БПВ (или не уступал сунитинибу в отношении БПВ соответственно) независимо от прогностической принадлежности. Несколько работ, изучавших пазопаниб при ПКР в широкой практике у больных группы плохого прогноза, показали меньшую эффективность препарата по сравнению с результатами, полученными у пациентов, соответствующих критериям хорошего и промежуточного прогноза [24, 25, 29, 31]. Например, в исследовании SPAZO, включившем 23,4% больных группы плохого прогноза, медианы БПВ (4 месяца) и ОВ (7,1 месяца) оказались ниже, чем в общей когорте [29]. Ретроспективный анализ южнокорейского опыта лечения 172 больных диссеминированным раком почки группы плохого прогноза MSKCC показал, что пазопаниб достоверно эффективнее сунитиниба в отношении БПВ (9,8 vs 4,3 месяца соответственно). Заслуживает внимания тот факт, что эта работа включила данные азиатских пациентов, для которых описана большая частота гематологической токсичности, гипертензии и ладонно-подошвенного синдрома, чем у европеоидов [31]. Однако профиль безопасности пазопаниба сделал его оправданной опцией для лечения при наличии узкого терапевтического окна.

Несмотря на увеличение БПВ и ОВ больных диссеминированным ПКР, получающих таргетную терапию, самым частым вариантом ответа на лечение остается стабилизация. Однако в ряде случаев локализация опухолевых очагов в функционально значимых зонах делает крайне желательным уменьшение метастазов на фоне терапии. Долгое время среди таргетных антиангиогенных препаратов, разрешенных для первой линии терапии ПКР, сунитиниб оставался агентом с наибольшим потенциалом

в отношении достижения объективного ответа. В исследовании III фазы пазопаниб показал высокую частоту объективных ответов на лечение, достигшую 30% в общей популяции и 32% среди ранее не леченных больных [9]. Исследование COMPARZ продемонстрировало достоверно большую частоту объективных ответов в группе пазопаниба по сравнению с сунитинибом (31% vs 25%) [8]. Эти результаты нашли подтверждение в широкой клинической практике. Исследование SPAZO продемонстрировало частоту объективных ответов, равную 30,3%, при этом наибольший выигрыш получали больные группы хорошего прогноза (44%), а наименьший – пациенты, соответствующие критериям плохого прогноза IMDC (17,3%) [29]. Эти данные свидетельствуют о хороших перспективах применения пазопаниба у пациентов, нуждающихся в достижении объективного ответа.

Саркоматоидная трансформация выявляется в 5% образцов ПКР, включая светлоклеточный и несветлоклеточные варианты опухоли, и является независимым фактором риска БПВ больных, получающих ингибиторы тирозинкиназ [32]. Пазопаниб продемонстрировал противоопухолевую активность при саркоматоидной трансформации ПКР независимо от основного гистологического варианта опухоли [24, 33–36]. Недавний метаанализ результатов различных видов терапии при несветлоклеточном ПКР подтвердил эффективность пазопаниба, сопоставимую с данными, полученными при лечении больных светлоклеточными опухолями [37].

Таким образом, результаты использования пазопаниба в широкой клинической практике подтверждают выводы клинических исследований в отношении увеличения БПВ и ОВ у «подходящих» больных, а также создают предпосылки для использования данного препарата у пациентов с характеристиками, отличными от критериев включения в регистрационное исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление новых препаратов, в том числе ингибиторов тирозинкиназ, таких как пазопаниб, позволило существенно увеличить продолжительность жизни больных распространенным ПКР. В клинических испытаниях пазопаниб демонстрировал преимущество в БПВ по сравнению с плацебо у ранее не леченных больных и пациентов, получавших цитокины, а также отсутствие ущерба БПВ по сравнению с сунитинибом в первой линии терапии светлоклеточного ПКР групп хорошего и промежуточного прогноза. Кроме того, пазопаниб продемонстрировал лучший профиль безопасности, чем сунитиниб. Результаты применения пазопаниба в широкой клинической практике согласуются с данными рандомизированных исследований, подтверждая высокую эффективность данного препарата в сочетании с хорошей переносимостью даже у пациентов, не соответствующих общепринятым критериям включения в клинические испытания. 

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

ЛИТЕРАТУРА

1. National Comprehensive Cancer Network (2018) In: NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
2. National Cancer Institute. (2017) Surveillance, epidemiology, and end results program. In: National Comprehensive Cancer Network (ed.), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer v1. 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Surveillance Systems Branch.
3. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., Tangen C., Van Poppel H., Crawford E.D. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol.* 2004 Mar; 171(3): 1071-6.
4. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1803-1813.
5. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007 Dec; 370(9605): 2103–11.
6. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E., Stadler W.M., Vaena D.A., Archer L. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2137–2145.
7. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. ASCO Annual Meeting Proceedings 2008. *J Clin Oncol.* 2008; 26(Suppl.): abstr 5024.
8. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22; 369(8): 722–31.
9. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J., Szczylik C., Lee E., Wagstaff J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1061–1068.
10. Hudes G., Carducci M., Tomczak P., Dutcher J., Figlin R., Kapoor A. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356:2271–2281.
11. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M., Szczylik C., Oudard S., Staehler M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3312–3318.
12. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S., Hutson T.E., Porta C., Bracarda S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008; 372: 449–456.
13. Rini B.I., Escudier B.J., Michaelson M.D., Negrier S., Gore M.E., Oudard S., Clark J., Tarazi J.C., Rosbrook B., Kim S., Motzer R.J. Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. *J Clin Oncol.* 2012 Feb 10; 30(5_suppl): 354.
14. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А., Матвеев В.Б., Русаков И.Г., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечно-клеточного рака. *Злокачественные опухоли.* 2016, 4 (специальный выпуск). 2): 333–337. / Nosov D.A., Vorobev N.A., Gladkov O.A., Matveev V.B., Rusakov I.G., Kharkevich G.Yu. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of renal cell cancer. *Zlokachestvennyye Opukholi.* 2016, 4 (special issues 2): 333–337.
15. Pick A., Nystrom K. Pazopanib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Clin Ther.* 2012, 34: 511–520.
16. Escudier B., Porta C., Bono P., Powles T., Eisen T., Sternberg C.N., 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: 1412–1418.
17. Sternberg C., Hawkins R., Wagstaff J., Salman P., Mardiak J., Barrios C., et al. A randomised, 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: 1287–1296.
18. Sternberg C., Davis I., Deen K., Sigal E., Hawkins R. An open-label extension study to evaluate safety and efficacy of pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Oncology.* 2014; 87: 342–350.
19. Mitchell C., Parikh O. Factors involved in treatment preference in patients with renal cancer: pazopanib versus sunitinib. *Patient Preference Adherence.* 2014; 8: 503–511.
20. Cella D., Hackshaw M., Diaz J., Huang C., Deen K., Crescenzo R., et al. Quality of life (QoL) among patients with renal cell carcinoma (RCC) treated with pazopanib versus sunitinib in the COMPARE study. *J Clin Oncol.* 2013; 31(Suppl. 6): abstr. 346.
21. Beaumont J., Diaz J., Deen K., McCann L., Powles T., Hackshaw M., et al. Q-TWIST analysis of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) randomized to pazopanib (PAZ) or sunitinib (SUN). *J Clin Oncol.* 2014; 32(Suppl. 5): abstr. 4581.
22. Heng D.Y., Choueiri T.K., Rini B.I., Lee J., Yuasa T., Pal S.K., et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 149–154.
23. Mao F.J., Rini B.I. The ineligible patient: how to treat patients not included in clinical studies. *World J. Urol.* 2014; 32: 9–18.
24. Matrana M., Bathala T., Campbell M.T., Duran C., Shetty A., Teegavarapu P., 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. *BJU Int.* 2016; 118: 264–271.
25. Galvis V., Chow S., Lawrence D., Hawkins R. Clinical practice outcomes of patients treated with pazopanib for metastatic renal cell cancer (mRCC) – 6 year experience at a referral centre in Manchester, UK. *Eur J Cancer.* 2013; 49 (Suppl. 2): abstr. 2763.
26. Ruiz-Morales J.M., Swierkowski M., Wells J.C., Fraccon A.P., Pasini F., Donskov F., et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur. J. Cancer.* 2016; 65: 102–108.
27. Hurwitz H.I., Dowlati A., Saini S., Savage S., Suttle A.B., Gibson D.M., et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 4220–4227.
28. Hutson T.E., Davis I.D., Machiels J.P., De Souza P.L., Rottey S., Hong B.F., et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 475–480.
29. Pérez-Valderrama B., Arranz Arijia J.A., Rodríguez Sánchez A., Pinto Marín A., Borrega García P., Castellano Gaunas D.E., 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: 706–711.
30. Porta C., Tortora G., Larkin J., Hutson T. Management of poor-risk metastatic renal cell carcinoma: current approaches, the role of temsirolimus and future directions. *Future Oncol.* 2016; 12: 533–549.
31. Kim J.M., Park S.H., Lee J., Lee S., Lee S.J., Lim H.Y. 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: 46.
32. Park J.Y., Lee J.L., Baek S., Eo S.H., Go H., Ro J.Y., et al. Sarcomatoid features, necrosis, and grade are prognostic factors in metastatic clear cell renal cell carcinoma with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Hum. Pathol.* 2014; 45: 1437–1444.
33. Beuselinck B., Lerut E., Wolter P., Dumez H., Berkens J., Van Poppel H., et al. Sarcomatoid dedifferentiation in metastatic clear cell renal cell carcinoma and outcome on treatment with anti-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2014; 12: e205–e214.
34. Costello B.A., Zhang B., Lohse C.M., Boorjian S.A., Chevillat J., Leibovich B.C., et al. Outcomes of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma: the Mayo Clinic experience [abstract]. *J. Clin. Oncol.* 2014; 31(Suppl. 6): abs.359. 2013 Genitourinary Cancers Symposium.
35. Matrana M.R., Ng C., Rao P., Lim Z.D., Tannir N.M. Chromophobe renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation treated with pazopanib: a case report. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2011; 9: 137–139.
36. Stukalin I., Wells C., Fraccon A.P., Pasini F., Porta C., Moreira R.B., et al. Fourth-line targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results from the International mRCC Database Consortium (IMDC). 2017 Genitourinary Cancers Symposium. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(Suppl. 65): abs. 498.
37. Vera-Badillo F.E., Templeton A., Ocana A., de Gouveia P., Aneja P., Knox J.J., et al. Response to systemic therapy in non-clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(Suppl. 4): abs. 425.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Волкова Мария Игоревна – д.м.н., в.н.с. отделения урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
Ольшанская Анна Сергеевна – аспирант кафедры онкологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия



СИЛА ДВИЖЕНИЯ ВПЕРЕД

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



РЕКОМЕНДОВАННАЯ
ПЕРВАЯ ЛИНИЯ^{*, 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: *Пожилые пациенты:* коррекция дозы не требуется. *Пациенты с нарушением функции почек:* коррекция режима дозирования у пациентов с КК ≥ 30 мл/мин не требуется. Опыт применения пазопаниба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе или гемодиализе, отсутствует, в связи с чем, применение пазопаниба 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.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ: *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) / пневмония:* необходимо прекратить применение пазопаниба у пациентов с ИБЛ или пневмонитом. *Нарушения функции сердца:* контроль АД и клинических признаков или симптомов 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 заболеванием сердца в анамнезе. Контроль показателей ЭКГ и содержания электролитов следует провести перед началом терапии и повторять периодически во время лечения препаратом. *Явления тромбоза артерий/вен:* с осторожностью у пациентов с высоким риском развития тромбоза или у имеющих явления тромбоза в анамнезе. *Тромбоцитопения и микроцитоз (ТММ):* применение препарата у пациентов с ТМА необходимо прекратить. *Геморрагические явления:* с осторожностью у пациентов с высоким риском развития кровотечения. *Парадигма и свиньи органы ЖКТ:* с осторожностью у пациентов с риском развития перфораций или свищей. *Заживление ран:* прекратить применение препарата у пациентов с расхождением краев раны. *Гипогликемия:* 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 системой противоопухолевой терапии:* применение в комбинации с другими лекарственными средствами противопоказано.

* 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. Реклама.

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

NOVARTIS

ООО «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,
992268Novt/A4/07 18/30 000

СИЛА ПЕРВОЙ ЛИНИИ*

Вотриент®
пазопаниб



Б.Я. АЛЕКСЕЕВ¹, К.М. НЮШКО², А.Д. КАПРИН¹¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва, Россия

АНАЛОГИ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА

В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее актуальной онкоурологической патологией по причине неуклонного роста заболеваемости и смертности от данной патологии в Российской Федерации. Частота выявления распространенных форм заболевания остается высокой. Основным методом терапии метастатического РПЖ является комбинированная химио-гормональная терапия. Рефрактерность опухоли к проводимой кастрационной терапии является неотвратимым этапом течения болезни у всех больных, получающих андроген-депривационную терапию. Тем не менее кастрационная терапия, направленная на снижение эндогенного тестостерона у данного контингента больных, должна быть продолжена. Одним из наиболее исследованных препаратов для проведения медикаментозной кастрационной терапии у больных РПЖ является Элигард, эффективность которого доказана многочисленными клиническими исследованиями как в непрерывном, так и интермиттирующем режиме с использованием депо-форм различной продолжительности действия. В статье представлен обзор данных клинических исследований, оценивших эффективность препаратом Элигард в различных режимах и с применением депо-форм разной продолжительности действия, которые продемонстрировали их равную эффективность.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастазы, кастрационная терапия, аналоги лютеинизин-гормон-рилизинг гормона, Элигард.

B.YA. ALEXEEV¹, K.M. NYUSHKO², A.D. KAPRIN¹¹ National Medical Research Radiological Center, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia² Hertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow) - a branch of Hertsen National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

LUTEINIZING HORMONE RELEASING HORMONE ANALOGUES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Prostate cancer (PC) is the most pressing oncological pathology due to a steady increase in morbidity and mortality from this pathology in the Russian Federation. The detection frequency of the common forms of the disease remains high. The combined chemo-hormonal therapy is the main method of treatment of metastatic prostate cancer. The refractoriness of the tumour to the ongoing castration therapy is an inevitable stage of the course of the disease in all patients receiving androgen deprivation therapy. However, castration therapy aimed at reducing endogenous testosterone in this cohort of patients should be continued. Eligard is one of the most studied drugs to conduct the drug castration therapy in patients with prostate cancer, which efficacy has been proven in numerous clinical studies in both continuous and intermittent mode using depot forms of various durations of action. The article presents a review of clinical studies that assessed the efficacy of Eligard therapy in different regimens and with the use of depot forms of various duration, which demonstrated equal effectiveness of such forms.

Keywords: Prostate cancer, metastases, castration therapy, luteinizing-hormone-releasing hormone analogues, Eligard.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Это прежде всего объясняется сохраняющимися высокими темпами прироста показателей заболеваемости данной патологией. Так, в России РПЖ занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин после злокачественных новообразований легких, трахеи и бронхов. В 2017 г. в РФ зарегистрировано 40 785 новых случаев РПЖ. По темпу ежегодного прироста заболеваемости РПЖ занимает первое место среди других онкологических заболеваний у мужчин, что соответствует 6,47%. Прирост показателя заболеваемости в России за 10 лет составил 100,5% [1, 2].

Лечебная тактика у больных РПЖ определяется распространенностью опухолевого процесса и стадией

заболевания на момент установления диагноза. Основным методом лечения метастатического РПЖ в настоящее время является гормональная терапия (ГТ) в комбинации с химиотерапией доцетакселом. Выделяют различные варианты гормональной терапии: билатеральная орхиэктомия, терапия эстрогенами, монотерапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) или антагонистами ЛГРГ, монотерапия антиандрогенами, комбинация аналогов или антагонистов ЛГРГ и антиандрогенов – максимальная, комбинированная андрогеновая блокада (МАОБ). Хирургическая кастрация сопряжена с невозможностью проведения ГТ в интермиттирующем режиме, кроме того, она может быть ассоциирована с психологическим дискомфортом у ряда мужчин. Эстрогенотерапия в настоящее время не

применяется в качестве терапии первой линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности, а также риска развития тромбоэмболических осложнений [3, 4].

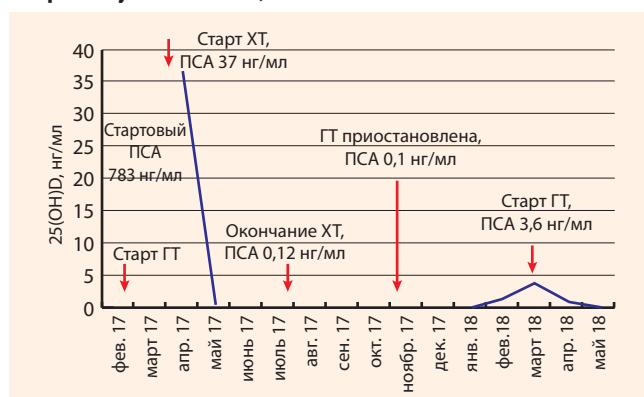
Рядом экспериментальных и клинических исследований установлено, что уровень тестостерона, достигаемый в процессе проведения кастрационной ГТ, может быть ассоциирован с эффективностью проводимой терапии. Целью любой кастрационной терапии, проводимой с применением аналогов или антагонистов ЛГРГ, является снижение концентрации тестостерона у мужчин до значений, сопоставимых с достигаемыми показателями при проведении хирургической кастрации (двусторонней орхиэктомии), т. е. до уровня не более 20 нг/дл или 0,7 нмоль/л [5]. Этот факт объясняется лучшими показателями выживаемости больных и увеличением времени до развития кастрационно-рефрактерного РПЖ (КРРПЖ), что продемонстрировано рядом клинических исследований [6–9]. Тем не менее не все аналоги ЛГРГ продемонстрировали одинаковую эффективность в достижении минимального уровня тестостерона при проведении кастрационной ГТ [10–12]. Как показали многочисленные клинические исследования, проведенные с одним из наиболее изученных на сегодняшний день аналогов ЛГРГ препаратом Элигард (депо-форма лейпрорелина ацетата), терапия данным лекарственным средством ассоциирована с достижением оптимальных, предельно низких кастрационных значений тестостерона у большинства пациентов и является эффективным методом андрогендепривационной терапии у больных метастатическим и кастрационно-рефрактерным РПЖ [13]. Особенностью и преимуществом лейпрорелина депо (Элигард) является применение системы «Атригель» и наличие двойной дозировки действующего вещества по сравнению с традиционными аналогами ЛГРГ. Перед введением лиофилизат лейпрорелина смешивается с биodeградирующим полимером («Атригель»). После инъекции в подкожной клетчатке препарат взаимодействует с межтканевой жидкостью, что приводит к осаждению полимера и затвердеванию препарата. Это обеспечивает лучшую фармакокинетику и постоянную концентрацию препарата в крови, а также позволяет снизить частоту инъекций до четырех или двух раз в год при использовании 3- или 6-месячной депо-формы препарата соответственно [14, 15]. Эффективность и безопасность препарата лейпрорелин изучалась в нескольких исследованиях. В частности, в работе W. Tunn оценена клиническая эффективность 6-месячной формы лейпрорелина. В исследовании приняло участие 1273 больных гормонозависимым РПЖ, оценивали уровни ПСА и тестостерона до лечения, после 6 и 12 месяцев гормональной терапии лейпрорелином (6-месячная форма), переносимость препарата пациентами. После 12 месяцев гормональной терапии отмечено значительное снижение уровня ПСА (медиана снижения на 96% от исходного до минимального уровня 0,5 нг/мл), концентрации тестостерона (медиана снижения на 90% до 8,9 нг/дл). Авторами исследования

отмечена сопоставимая эффективность при использовании 3- и 6-месячной формы лейпрорелина ацетата, а также низкая частота развития побочных эффектов терапии. Концентрации тестостерона сыворотки у испытуемых после введения ежемесячной, 3- и 6-месячной депо-формы препарата существенно не отличались. Кроме того, исследование показало, что пролонгированные формы препарата более удобны для пациента, поскольку их использование позволяет сократить кратность визитов пациента к врачу для выполнения очередной инъекции [16]. В других исследованиях результаты также свидетельствовали о быстром и устойчивом подавлении уровня ПСА и тестостерона у больных РПЖ, получавших гормональную терапию лейпрорелина ацетатом (Элигард), а также о хорошей переносимости препарата [17, 20].

Как известно, продолжительная ГТ не приводит к полной элиминации опухолевых клеток у больных РПЖ, и по истечении определенного периода времени (в среднем через 24–36 месяцев) опухолевые клетки теряют чувствительность к проводимой ГТ, что приводит к прогрессированию заболевания и развитию КРРПЖ [18]. Согласно современным подходам к терапии больных КРРПЖ, продолжение кастрационной терапии является обязательным у данной когорты больных на протяжении всего периода медикаментозного лечения вне зависимости от используемого в основной линии лекарственного препарата [19]. В данном контексте применение пролонгированных форм аналогов ЛГРГ, в частности 6-месячной депо-формы препарата Элигард, является экономически более целесообразным и удобным.

У больных метастатическим гормон-чувствительным РПЖ до недавнего времени ГТ в постоянном режиме, т. е. непрерывная ГТ (НГТ), являлась общепризнанной. Тем не менее крупные метаанализы и рандомизированные исследования свидетельствуют о возможности проведения прерывистой интермиттирующей гормонотерапии (ИГТ) у больных как локализованным, местнораспространенным, рецидивным, так и диссеминированным РПЖ. Интерес к проведению ИГТ возник вследствие стремления онкологов улучшить качество жизни больных РПЖ, которым показано проведение ГТ, а также теоретической возможности увеличения продолжительности времени до развития КРРПЖ. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов [19] ИГТ признана возможным и стандартным методом ГТ у больных РПЖ. В 2009 г. Calais da Silva с соавт. [21] опубликовали результаты крупного рандомизированного исследования, сравнившего эффективность ИГТ и НГТ и включившего 766 больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ. Все больные изначально получали индукционный курс ГТ на протяжении 3 мес. Рандомизировано 626 больных, у которых через 3 мес. после проведения индукционного курса уровень ПСА снизился на 80% от исходного или составил <4 нг/мл. ГТ в обеих группах проводили ципротероном ацетатом 200 мг/сут в комбинации с ежемесячными инъекциями аналогов ЛГРГ. Медиана наблюдения составила 51 месяц.

Рисунок. Динамика уровня ПСА в процессе проведения терапии у больного С., 69 лет



Результаты анализа показали, что частота прогрессирования заболевания ($p = 0,11$), а также общая смертность ($p > 0,05$) существенно не отличались в обеих группах. Побочные эффекты терапии были более выражены в группе НГТ. В группе ИГТ у большего числа больных сохранялась сексуальная активность (35 и 26% соответственно). Медиана времени без назначения гормональных препаратов в группе ИГТ составила 52 недели. В группе ИГТ больные, у которых наблюдалось снижение уровня ПСА < 1 нг/мл, не получали гормонального лечения в течение 82% времени от всего периода наблюдения. В крупном рандомизированном исследовании Юго-Западной онкологической группы (SWOG 9346) участвовало 3040 больных первично диагностированным лимфогенно-диссеминированным и метастатическим гормон-чувствительным РПЖ. В анализ было включено 1535 больных, рандомизированных на группы НГТ и ИГТ, которую начинали после 6-месячного индукционного курса при достижении уровня ПСА < 4 нг/мл. В группу ИГТ включено 770 больных, в группу НГТ – 765. ГТ проводили в режиме МАБ. По данным предварительного анализа существенных различий показателей выживаемости между группами не отмечено [22]. В 2012 г. авторами опубликованы отдаленные результаты данного исследования. Медиана периода наблюдения составила 9,8 лет. Анализ результатов лечения подгрупп больных показал, что показатели выживаемости в группе НГТ оказались несколько лучше, за исключением подгруппы пациентов с метастатическим РПЖ. Так, медиана общей выживаемости при проведении НГТ и ИГТ составила 5,8 и 5,1 года соответственно. Однако у больных метастатическим РПЖ лучшие результаты наблюдались при проведении ИГТ. Медиана общей выживаемости в данной подгруппе больных составила 5 лет при проведении ИГТ и 4,4 года при НГТ. Авторы делают вывод о неоднозначности полученных в ходе исследования результатов, свидетельствующих о том факте, что выживаемость больных в подгруппе НГТ может быть несколько лучшей, чем при проведении ИГТ в подгруппе пациентов с более благоприятным прогнозом заболевания. Тем не менее недостаточное число

законченных случаев наблюдения в подгруппе ИГТ не позволяют однозначно трактовать НГТ как более предпочтительный метод гормонального воздействия [23].

В качестве примера применения гормональной терапии с использованием аналога ЛГРГ препарата Элигард у больного метастатическим РПЖ приводим клинический случай.

Пациент С., 69 лет, обратился в поликлинику по месту жительства в феврале 2017 г. с жалобами на боль в костях. При контроле уровня ПСА – 783 нг/мл. По месту жительства выполнена биопсия предстательной железы. Гистологически – ацинарная аденокарцинома 7 (4+3) баллов по шкале Глисона. Больной самостоятельно обратился в МНИОИ им. П. А. Герцена для дообследования и лечения. По данным остеосцинтиграфии определялось множественное метастатическое поражение костей. По данным ТРУЗИ и МРТ определяется распространение опухоли на семенные пузырьки, метастатическое поражение тазовых и парааортальных лимфатических узлов. Другой очаговой патологии по данным комплексного обследования не обнаружено. Установлен клинический диагноз *рак предстательной железы IV стадии cT3bN1M1 (метастазы в лимфоузлах, костях)*. В феврале 2017 г. больному назначена ГТ в режиме максимальной андрогеновой блокады для профилактики эффекта вспышки (бикалутамид 50 мг/сут и Элигард 7,5 мг/п/к в область живота каждые 28 дней). Через месяц после терапии уровень ПСА снизился до 385 нг/мл, болевой синдром редуцирован. Терапия препаратом бикалутамид прекращена, продолжена терапия препаратом Элигард 7,5 мг. Через 2 месяца терапии уровень ПСА составил 37 нг/мл. С учетом результатов рандомизированных исследований (STAMPEDE, CHAARTED) больному рекомендовано проведение комбинированной химио-гормональной терапии: доцетаксел в дозировке 75 мг/м^2 в/в каждый 21 день в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут ежедневно, а также кастрационная терапия аналогом ЛГРГ (Элигард 22,5 мг). Через 3 месяца от начала терапии, в мае 2017 г., уровень ПСА на фоне продолжения химио-гормональной терапии составил 0,67 нг/л. Продолжена химиотерапия доцетакселем до 6 курсов на фоне кастрационной терапии препаратом Элигард 22,5 мг. По завершении химиотерапии уровень ПСА составил 0,12 нг/мл. В дальнейшем больной продолжал получать кастрационную терапию препаратом Элигард 22,5 мг суммарно до 9 месяцев от начала терапии. В ноябре 2017 г. на фоне продолжающейся кастрационной терапии аналогом ЛГРГ препаратом Элигард 22,5 мг уровень ПСА составил 0,1 нг/мл. С учетом хорошего ответа на терапию и низкого уровня ПСА терапия препаратом Элигард была временно приостановлена. Больной оставался под тщательным динамическим наблюдением, осуществлялся контроль уровня ПСА ежемесячно. С декабря 2017 г. отмечен плавный подъем уровня маркера с 0,1 до 3,6 нг/мл в марте 2018 г. Терапия препаратом Элигард возобновлена в марте 2018 г., выполнена инъекция 6-месячной депо-формы препарата (Элигард 45 мг). С марта по май 2018 г. отме-

Подавление тестостерона до уровня «золотого стандарта» двусторонней орхиэктомии¹⁻⁴

ЕДИНСТВЕННАЯ ДЕПО-ФОРМА В РОССИИ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ

1 РАЗ В 6 МЕСЯЦЕВ⁵

БОЛЕЕ 10 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ В ЕВРОПЕ⁶

Элигард способствует снижению уровня тестостерона и поддержанию его на низком уровне ^{1-3,7}

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Элигард

[illegible]

Таблица 1. Нежелательные явления в ходе клинических исследований препарата Эпигард	
Инфекционные и паразитарные заболевания	
частота	неизвестно
нечасто	инфекция мочевыводящих путей, ограниченная инфекция кожных покровов
Нарушения питания и обмена веществ	
нечасто	ухудшение состояния сахарного диабета
Психические нарушения	
нечасто	нарушения сна, депрессия, снижение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	
нечасто	головные боли, головокружения, шум в ушах, бессонница, нарушение вкусовых ощущений, нарушение обоняния
редко	непроизвольные патологические движения
Нарушения со стороны сердца	
не известно	гипотензивные интервалы QT
Нарушения со стороны сосудистой системы	
нечасто	приливы
редко	повышение артериального давления, снижение артериального давления
нечасто	обморок, коллапс
Нарушения, гормональные и метаболические нарушения	
редко	ригоризм, дислипидемия
Нарушения со стороны пищеварительной системы	
нечасто	тошнота, диарея
редко	запор, сухость во рту, диспепсия, рвота
неизвестно	отрыжка

[illegible][illegible]

Ниже уровень — выше контроль

ЭЛЧГАРД

лейпрорелин

АО «Астеллас Фарма»:

109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел.: (495) 737-07-55. Факс: (495) 737-07-57

Список литературы:

1. Perez-Marrero R, et al. Clin Ther 2002;24:1902-14. 2. Chu FM, et al. J Urol 2002;168:1199-203. 3. Crawford ED, et al. J Urol 2006;175:533-6. 4. N. Mottet et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2017. www.uroweb.org по состоянию на декабрь 2017 г. 5. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>. По состоянию на май 2018 года. 6. Medigene, QLT say Eligard dosage wins EU approval. <https://www.reuters.com/article/us/US13162463320070831>. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Элигард. Регистрационный номер: ЛСР-006156/09 от 29.07.2009. С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rosminzdrav.ru.

LI/2017/0003/RU/May/2018/1/Boprec

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Реклама.

чено снижение уровня ПСА с 3,6 нг/мл до 0,1 нг/мл. В настоящее время активное действие препарата сохраняется. В конце мая 2018 г. уровень ПСА через 3 месяца после выполненной инъекции препарата Элигард 45 мг составил 0,1 нг/мл, уровень тестостерона – 0,12 нг/дл. Динамика уровня ПСА в процессе терапии представлена на рисунке.

Таким образом, Элигард является удобным и эффективным препаратом для лечения больных метастатическим РПЖ. Форма для инъекций 1 раз в 3 или 6 месяцев удобна в применении для проведения кастрационной ГТ,

эффективность которой не уступает хирургической кастрации в достижении минимальных концентраций тестостерона, что нехарактерно для других аналогов ЛГРГ, используемых в меньших дозировках. Эффективность ежемесячной депо-формы соответствует 3- и 6-месячным формам лейпрорелина, данные формы препарата могут быть рекомендованы для проведения эффективной терапии у больных РПЖ.



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 2017 году: заболеваемость и смертность. М., 2018. /Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia, 2017: morbidity and mortality, Moscow, 2018.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. / Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. The state of cancer care in Russia, 2017. Moscow, Hertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow) – a branch of Hertsen National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia, 2018.
- Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Факторы прогноза выживаемости больных распространенным раком предстательной железы, получающих гормонотерапию. *Онкоурология*, 2011, 2: 78–83. /Matveev VB, Babaev ER. Predicting factors for survival in patients with advanced prostate cancer receiving hormone therapy. *Onkourologia*, 2011, 2: 78–83.
- Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Влияние гормонотерапии на качество жизни больных распространенным раком предстательной железы. *Вестник РНЦРП МЗ России*, 2011, 11: 132–134. /Matveev VB, Babaev ER. Impact of hormone therapy on quality of life in patients with advanced prostate cancer. *Vestnik RNCRR MZ Rossii*, 2011, 11: 132–134.
- Oefelein MG, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*, 2000, 56: 1021–4.
- Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol*, 2015 Apr 1, 33(10): 1151–6. doi: 10.1200/JCO.2014.58.2973.
- Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int*, 2009, 105: 648–51.
- Bertaglia V, Tucci M, Fiori C et al. Effects of serum testosterone levels after 6 months of androgen deprivation therapy on the outcome of patients with prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2013, 11: 325–30.
- Dason S, Allard CB, Tong J, Shayegan B. Defining a new testosterone threshold for medical castration: Results from a prospective cohort series. *Can Urol Assoc J*, 2013, 7: e263–7.
- McLeod D, Zinner N, Tomera K, et al. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology*, 2001 Nov, 58(5): 756–61.
- Morote J, Esquina S, Abascal JM, et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int*, 2006, 77(2): 135–8.
- Schulman C. Assessing the attitudes to prostate cancer treatment among European male patients. *BJU Int*, 2007 Jul, 100(Suppl 1): 6–11.
- Schulman C, Alcaraz A, Berges R, et al. Expert opinion on 6-monthly luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment with the single-sphere depot system for prostate cancer. *BJU Int*, 2007 Jul, 100(Suppl 1): 1–5.
- Perez-Marrero R, Tyler RC. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5(2): 447–457.
- Sartor O. Eligard: leuprolide acetate in a novel sustained-release delivery system. *Urology*, 2003 Feb, 61(2 Suppl 1): 25–31.
- Tunn UW. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urology*, 2011, 11: 15. doi:10.1186/1471-2490-11-15.
- Spitz A, Young JM, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Donnelly J and Chwalisz K. Efficacy and safety of leuprolide acetate 6-month depot for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2012, 15: 93–99. doi:10.1038/pcan.2011.50; published online 25 October 2011.
- Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Сравнительный анализ результатов постоянной и интермиттирующей гормонотерапии распространенного рака предстательной железы. *Онкоурология*, 2011, 1: 51–56. /Matveev VB, Babaev ER. Comparative analysis of the results of continuous and intermittent hormone therapy for advanced prostate cancer. *Onkourologia*, 2011, 1: 51–56.
- EUA Guidelines on prostate cancer, 2018 edition.
- Crawford ED, Sartor O, Chu F, et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol*, 2006 Feb, 175(2): 533–6.
- Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol*, 2009 Jun, 55(6): 1269–77. Epub 2009 Feb 21.
- Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*, 2006, 24(24): 3984–90.
- Hussain M, Tangen CM, Higano CS, et al. Intermittent (IAD) versus continuous androgen deprivation (CAD) in hormone sensitive metastatic prostate cancer (HSM1PC) patients (pts): results of SWOG 9346 (INT-0162), an international phase III trial. *J Clin Oncol*, 2012, 30(suppl; abstr4).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Алексеев Борис Яковлевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Нюшко Кирилл Михайлович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института (МНИОИ) имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИН – ПЕРВЫЙ ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ

В ЛЕЧЕНИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Успехи в лечении лимфомы Ходжкина относятся к наиболее значимым достижениям онкологии нашего времени. Тем не менее примерно в 15–20% случаев имеет место ранний рецидив или рефрактерное течение заболевания. Именно у этой категории больных впервые успешно был применен таргетный препарат брентуксимаб ведотин. Это гуманизированное моноклональное антитело, специфичное к антигену CD30 на поверхности опухолевых клеток, к которому посредством чувствительного к протеазам линкера присоединен цитостатический агент монометилауристатин Е, мощный ингибитор тубулина. В данной статье представлена характеристика антигена CD30 и нового препарата, а также клинические данные, подтверждающие его эффективность, результаты крупных обзоров и научных исследований по использованию брентуксимаба ведотина в монорежиме и в комбинации на разных этапах лечения лимфомы Ходжкина.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, антиген CD30, брентуксимаб ведотин.

G.S. TUMYAN, Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow
BRENTUXIMAB VEDOTIN IS THE FIRST TARGET DRUG IN THE TREATMENT OF HODGKIN LYMPHOMA

Progress in the treatment of Hodgkin lymphoma are among the most significant achievements of oncology of our age. Nevertheless, an early relapse or refractory course of the disease account for approximately 15–20% of cases. It was this category of patients, in which the target drug brentuximab vedotin was successfully used for the first time. This is an anti-CD30 (a cell surface antigen) humanized monoclonal antibody conjugated via a protease-cleavable linker to the cytostatic agent monomethyl auristatin E, the potent tubulin inhibitor. This article describes the characteristics of CD30 antigen and a new preparation, as well as clinical data confirming its efficacy, the results of major reviews and research on the use of brentuximab vedotin in mono and combination therapy regimens at the different stages of treatment for Hodgkin lymphoma.

Keywords: Hodgkin lymphoma, CD30 antigen, brentuximab vedotin.

Успехи в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ) относятся к наиболее значимым достижениям онкологии нашего времени. Химиотерапия и лучевая терапия, огромное число тщательно проведенных клинических исследований позволили перевести некогда фатальное опухолевое заболевание в раздел потенциально излечимых. Достижения терапии ЛХ вселяют большой оптимизм и веру в возможность эффективного лечения рака в целом, они являются ярким примером успешного применения мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению опухоли. Кроме того, при ЛХ впервые наиболее остро была поднята проблема «цены» успеха. Развитие поздних осложнений химиолучевого лечения (вторые опухоли, сердечно-сосудистые и легочные заболевания, бесплодие) поставило перед онкологами очень важную задачу: при условии сохранения высокой эффективности противоопухолевой терапии улучшить качество жизни больных.

Одним из путей снижения токсичности является применение таргетной терапии, направленной непосредственно на опухолевые клетки и обладающей меньшим повреждающим действием на нормальные ткани. Такой идеальной терапевтической мишенью при ЛХ явился антиген CD30 [1]. Это активационный антиген лимфоцитов и макрофагов, ранее известный как Ki-1-антиген. Он относится к семейству фактора некроза опухоли (TNF) и экспрессируется на поверхности клеток Березовского – Рид – Штернберга (кБРШ), в то же время в норме экспрес-

сия антигена CD30 ограничена малой долей активированных В-, Т-, NK-клеток, эозинофилов и моноцитов. Данный антиген определяется в разной степени при злокачественных опухолях, преимущественно лимфоидного происхождения. Наибольшая экспрессия CD30 выявляется при ЛХ и анапластической крупноклеточной лимфоме (АККЛ), в меньшей степени – при других Т-клеточных (неспецифицированная периферическая Т-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых, кожная Т-клеточная лимфома, экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип) и В-клеточных лимфомах (диффузная В-крупноклеточная лимфома). Опухолевые клетки при системном мастоцитозе также могут быть CD30-позитивными. Реже экспрессия антигена CD30 наблюдается при негематологических злокачественных заболеваниях, таких как герминогенная опухоль и эмбриональная тестикулярная карцинома.

Большое число исследований было посвящено изучению роли антигена CD30 в патогенезе развития лимфом [2–4].

Было показано, что стимулирование эпитопа CD30 приводит к тримеризации (образованию олигомера из трех молекул, промежуточной стадии полимеризации) рецепторов и трансдукции сигналов через сигнальный комплекс с участием TNFR-ассоциированных факторов (TRAF) и TRAF-связывающих белков (TRAF2, TRAF1, TRAF5). Активация CD30 частично опосредуется NFκB-сигнальным путем, а также митоген-активированной протеинкиназой/внеклеточными сигнально-регулируемыми киназами

путями (MAPK/ERK), которые обладают антиапоптотическим свойством и способствуют выживанию опухолевой клетки (рис. 1). Кроме того, существует взаимодействие и некоторая обратная связь между сигнальным путем MAPK/ERK и ядерным транскрипционным фактором JunB, который не только способствует выживанию и пролиферации клеток, но и, в свою очередь, усиливает экспрессию антигена CD30.

Гиперэкспрессия антигена CD30 в различных лимфоидных опухолях и доказанное участие его в процессах жизнедеятельности клеток, безусловно, явились очень важным стимулом для создания терапевтических моноклональных антител (МКА). Первые доклинические исследования в середине 1990-х гг. с применением мышиных анти-CD30 МКА демонстрировали хорошие результаты в виде регрессии опухоли у подопытных мышей. Тогда основные усилия были направлены на получение гуманизированных анти-CD30 МКА (SGN-30, MDX-060). Использование SGN-30 приводило к аресту клеточного деления и фрагментации ДНК *in vitro* в клеточных линиях ЛХ и Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых [5, 6]. Однако эти обнадеживающие результаты не получили своей реализации на клиническом уровне. В исследовании II фазы SGN-30 применялся у больных с рецидивом ЛХ и АККЛ в дозе от 6 до 12 мг/кг. Режим хорошо переносился, но эффективность его была низкой. Так, из 38 больных с ЛХ только у 11 была достигнута стабилизация заболевания, ремиссия не была получена ни у одного больного [7].

Решением проблемы стало создание моноклональных антител, конъюгированных с цитотоксическим агентом (рис. 2).

Так, был синтезирован первый таргетный препарат для лечения ЛХ брентуксимаб ведотин. Препарат состоит из гуманизированных IgG МКА сAC10, специфичных к антигену CD30, к которому посредством чувствительного к протеазам линкера присоединен цитостатик монометилауристатин Е (ММАЕ). Связывание иммуноконъюгата с CD30 на поверхности клетки инициирует интернализацию образовавшегося комплекса, который затем перемещается в лизосомальный компартмент, где ММАЕ высвобождается в процессе протеолитического расщепления. Цитотоксический агент ММАЕ связывается с тубулином, повреждает сеть микротрубочек, что приводит к остановке клеточного деления и апоптозу опухолевых клеток, экспрессирующих антиген CD30 [8].

Уже в исследовании I фазы, в которое было включено 45 больных с рецидивом CD30-позитивной лимфомы, было показано, что брентуксимаб ведотин (brentuximab vedotin – BV) обладает высокой эффективностью при очень благоприятном профиле токсичности [9]. Препарат вводился в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели. Из нежелательных явлений отмечена слабость, диарея, тошнота, нейтропения, периферическая нейропатия. Противоопухолевый ответ был достигнут у 86% больных, что послужило основанием для инициирования большого числа многоцентровых исследований по применению BV на разных этапах лечения больных ЛХ.

Рисунок 1. Антиген CD30 участвует в активации различных сигнальных путей, обеспечивающих выживание опухолевых клеток [1]

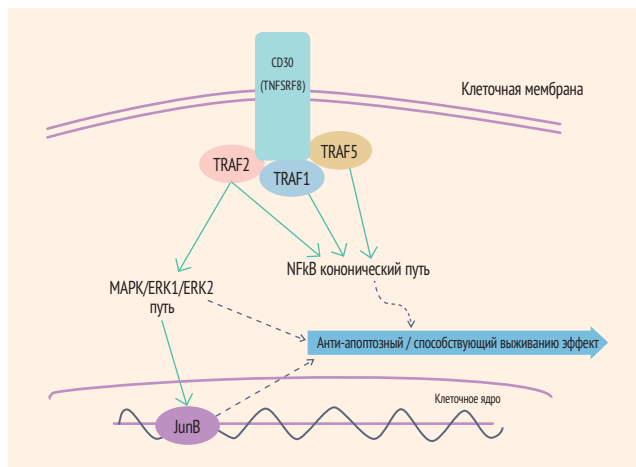
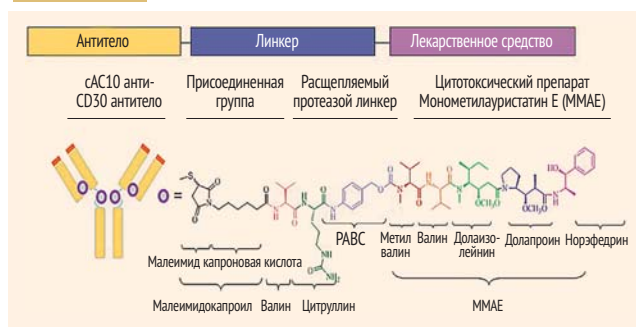


Рисунок 2. Строение брентуксимаба ведотина [8]



БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИН ПРИ РЕЦИДИВЕ ЛХ ПОСЛЕ аутоТГСК

Younes A. с соавт. представили результаты применения BV у 102 больных с рецидивом ЛХ после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК). Препарат применялся в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели [10]. При отсутствии прогрессирования или токсичности проводилось максимум 16 циклов. Частота общего ответа составила 75%, при этом полная ремиссия была достигнута у 34% больных. Медиана длительности ответа при получении полной ремиссии составила 20,5 мес. Необходимо отметить, что в данное исследование включались больные ЛХ с крайне неблагоприятным прогнозом: 71% пациентов в анамнезе не имели полной ремиссии длительностью более 3 мес., а медиана времени до рецидива после аутоТГСК у этих больных составила всего 6 мес. При этом большинство нежелательных явлений, связанных с применением BV, относились к 1–2-й степени и разрешались после окончания лечения. Следует обратить внимание на развитие сенсорной периферической нейропатии у 42% больных. Развитие данного вида токсичности характерно для класса блокаторов образования микротрубочек и связано с применением цитотоксического компо-

нента BV – MMAE, который является высокоактивным ингибитором полимеризации тубулина. Кроме этого, больные были предрасположены к развитию периферической нейропатии из-за большого объема предшествующей химиотерапии, 23% из них на момент начала исследования уже имели определенные симптомы нейропатии. При пятилетних сроках наблюдения выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 22% (медиана 9,3 мес.), общая выживаемость (ОВ) – 41% (медиана 40,5 мес.). Анализируя полученные результаты, авторы делают выводы, что BV обладает высокой эффективностью и контролируемой токсичностью. Более того, есть небольшая категория больных (15 из 102), которые находятся в состоянии ремиссии более 5 лет после завершения лечения данным препаратом.

БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИН – ПРЕПАРАТ ДЛЯ КОНСОЛИДАЦИИ РЕМИССИИ ПОСЛЕ аутоТГСК

Ранее было показано, что 3-летняя выживаемость без прогрессирования у больных с рецидивами ЛХ даже при условии выполнения ВДХТ с аутоТГСК в среднем не пре-

вышает 50%. Moskowitz С.Н. с соавт. предположили, что применение BV в течение 30–45 дней после ВДХТ в качестве воздействия на минимальную остаточную болезнь позволит улучшить глубину и длительность противоопухолевого эффекта. Характеристика больных, включенных в крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование AETHERA, представлена в *таблице 1*.

Действительно, оказалось, что применение BV после аутоТГСК у 165 больных ЛХ достоверно улучшило показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению с группой из 164 человек, получавших плацебо (всего в исследование было включено 329 человек): 2-летняя ВБП составила 63% (медиана 42,9 мес.) и 51% (24,1 мес.) соответственно [11]. Полученные результаты послужили основанием для регистрации BV сначала в FDA, а затем и в нашей стране по следующим показаниям: рецидивы ЛХ после аутоТГСК, консолидация эффекта после аутоТГСК и, наконец, рецидивы ЛХ у больных, которым невозможно провести аутоТГСК.

БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИН В КОМБИНАЦИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ

Благоприятный профиль токсичности BV позволил использовать его в комбинации с различными режимами химиотерапии как в качестве первой линии, так и в «salvage»-режиме перед ВДХТ с аутоТГСК. В небольшом исследовании BV применялся с ABVD у первичных больных с распространенными стадиями ЛХ [12]. Определялась минимальная токсическая доза препарата в трех разных когортах больных (0,6, 0,9 и 1,2 мг/кг), и далее лечение проводилось в режиме 1,2 мг/кг BV + ABVD. Однако оказалось, что новая схема обладает выраженной легочной токсичностью, что в дальнейшем послужило основанием для отказа от сочетания блеомицина и BV в одной комбинации (*табл. 2*).

Дальнейшие наблюдения подтвердили высокую эффективность режима BV + AVD в лечении больных ЛХ и легли в основу большого рандомизированного исследования (протокол ECHELON-1), в которое были включены 1 334 первичных больных с распространенными стадиями ЛХ [13]. Программа предусматривала 6 циклов BV + AVD или 6 ABVD с последующей локальной лучевой терапией на ранее выбранные массивные опухолевые очаги (bulky). Больные, у которых после 2 циклов сохранялась высокая

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в протокол AETHERA

Параметры	BV (n = 165)	Плацебо (n = 164)
Возраст, годы; медиана	33 (18–71)	32 (18–76)
Пол	46% М / 54% Ж	59% М / 41% Ж
Число «salvage»-режимов		
1	94 (57)	86 (52)
≥2	71 (43)	78 (48)
Статус ЛХ перед ВДХТ		
Рефрактерный	99 (60)	97 (59)
Рецидив <12 мес.	52 (32)	54 (33)
Ответ на «salvage» до ВДХТ		
Полная ремиссия	61 (37)	62 (38)
Частичная ремиссия	57 (35)	56 (34)
«Е»-стадия перед ВДХТ	54 (33)	53 (32)
В-симптомы перед ВДХТ	47 (28)	40 (24)
ПЭТ-статус перед ВДХТ		
ПЭТ+	64 (39)	51 (31)
ПЭТ-	56 (34)	57 (35)
ПЭТ не было	45 (27)	56 (34)

Таблица 2. Возможности комбинации BV с ABVD у первичных больных ЛХ

Параметры	BV + ABVD (n = 25)	BV + AVD (n = 26)
Пулмональная токсичность	9 (36)	0
Интерстициальное повреждение легких	1 (4)	0
Пневмонит	1 (4)	0
ПЭТ-негативность	100%	92%
% ПР после лечения	95%	96%

метаболическая активность, соответствующая 5 баллам по шкале Deauville, могли быть исключены из протокола по решению исследователей. В качестве первичной конечной точки рассматривался такой показатель, как модифицированная выживаемость без прогрессирования (мВБП), при которой отрицательным событием считалось прогрессирование заболевания, рецидив и смена химиотерапии из-за недостаточного эффекта предшествующего лечения. При медиане наблюдения 2 года показатели мВБП при использовании BV оказались выше – 82 и 77% соответственно ($p = 0,03$). Необходимо отметить, что применение нового режима ассоциировалось с большей частотой нейтропении и требовало планового назначения ростовых факторов.

Обнадеживающие результаты получены при использовании BV в комбинации с различными «salvage»-режимами химиотерапии у больных с рецидивом ЛХ перед ВДХТ с аутоТГСК. В настоящее время уже доступны данные нескольких клинических исследований, которые демонстрируют высокую эффективность и небольшую дополнительную токсичность при проведении этих программ (табл. 3). Применение BV ассоциируется с большим процентом ремиссий и более глубоким противоопухолевым ответом у основного числа больных без ухудшения возможности сбора ГСК. Безусловно, эти данные требуют подтверждения в рамках рандомизированных исследований и более длительных сроков наблюдения, но уже очевидно, что комбинация BV с химиотерапией является эффективной и безопасной опцией лечения больных ЛХ на разных этапах течения болезни.

БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИН В КОМБИНАЦИИ С ИММУНОТЕРАПИЕЙ

Результаты некоторых исследований доказывают, что ответ на брентуксимаб ведотин не ассоциируется напрямую с частотой и степенью экспрессии антигена CD30. Это наталкивает на мысль, что эффективность препарата связана с его способностью не только вызывать прямую гибель опухолевых клеток, но и влиять на реактивное микроокружение. В частности, в моделях экспериментальных мышей показано, что при обработке опухоли агентами, схожими по механизму действия с BV и вызывающими деполимеризацию микротрубочек, происходит активация Т-клеток, праймирование и созревание дендритных клеток, что, в свою очередь, приводит к усилению и моделированию противоопухолевого иммунного ответа [18]. Эти интересные данные подтверждают рациональность изучения комбинации BV с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (чек-пойнт-ингибиторы).

Понимание механизмов иммунного уклонения опухоли от контроля организма привело к созданию отдельного направления в онкологии – иммунотерапии. Особенностью нового поколения препаратов является способность восстанавливать естественный иммунный ответ за счет блокирования торможения, которое опухоль вызывает в иммунной системе. На поверхности клеток БРШ имеет место выраженная экспрессия PD-1-лигандов, что связано с амплификацией локуса 9p24.1, которая определяется в большинстве случаев ЛХ. Связывание лигандов PD-L1 и PD-L2 с PD-1-рецептором на интралимфоцитарных Т-клетках приводит к подавлению их функции, истощению Т-лимфоцитов и неэффективному противоопухолевому иммунному ответу. Анти-PD-1-моноклональные антитела (ниволумаб, пембролизумаб) препятствуют связыванию рецептора PD-1 со своими лигандами (PD-L1/PD-L2), активируют опухолеспецифические цитотоксические Т-лимфоциты микроокружения и моделируют противоопухолевый иммунный ответ.

Уже первые работы по применению ниволумаба (Nivo) у больных с рецидивами ЛХ показали его высокую эффективность: частота общего ответа составила 73%, полная ремиссия была у 28% больных. Ранее было показано, что применение BV в монорежиме в качестве первого «salvage» перед аутоТГСК у больных с рецидивами ЛХ приводит к полной ремиссии в 27–35% случаев. Было высказано предположение, что комбинация BV с Nivo позволит увеличить процент полных ответов, а значит, меньшее число больных будут нуждаться в дополнительной токсичной химиотерапии перед аутоТГСК. В исследование A. Herrera с соавт. было включено 62 больных с рецидивами и резистентным течением ЛХ, которые на первом этапе получили 4 курса BV + Nivo [18]. Полная ремиссия после завершения 4 курсов была достигнута у 61%, а общий ответ был зафиксирован у 82% больных. Уменьшение объема опухоли и снижение ее метаболической активности отмечено у 98 и 93% больных соответственно. На момент анализа 54 больным была выполнена ВДХТ с аутоТГСК, причем у 42 из 54 больных трансплантация проводилась без дополнительной химиотерапии сразу после завершения программы BV + Nivo.

Таким образом, авторы делают выводы, что комбинация BV с Nivo является эффективным и безопасным «мостиком» к аутоТГСК, который можно использовать у большинства больных с рецидивами ЛХ с меньшей потребностью в дополнительной токсичной химиотерапии. Показано, что эта программа позволяет получить большее число полных метаболических ответов, чем при использовании каждого препарата в монорежиме. Все это служит основанием для продолжения клинических исследований по применению

Таблица 3. Различные режимы «salvage»-терапии с включением BV

Режим	N больных	Рецидивы	Рефрактерность	ПЭТ-нег перед аутоТГСК	CD34	% ауто ТГСК	ВБП
BV-ESHAP14	66	26	40	70%	5,75	92%	1,5-л 74%
Benda-BV15	54	27	27	74%	4.0	74%	2-л 63%
BV, потом ICE16	66	33	33	73%	6,2	95%	3-л 79%

комбинации брентуксимаба ведотина с ниволумабом на разных этапах лечения ЛХ.

БУДУЩЕЕ АНТИ-CD30-ТЕРАПИИ

Понимание биологии опухоли и хорошие результаты по применению BV послужили толчком для дальнейших исследований в области анти-CD30-терапии. AFM13 является биспецифическим анти-CD16A и анти-CD30 МКА, которое связывается с CD16A на NK-клетках и с CD30 на клетках БРШ при ЛХ. Это взаимодействие приводит к активации натуральных киллеров и лизису опухолевой клетки. Однако в исследовании I фазы данный препарат в монорежиме активен только у 11,5% больных, что указывает на возможную рациональность использования его в комбинации с ингибиторами иммунных чек-пойнтов [19].

Очень перспективным направлением в онкогематологии является адоптивная клеточная терапия. Она основана на введении в организм больного аутологичных, генетически модифицированных Т-лимфоцитов, которые экспрессируют на своей поверхности химерный антигенный рецептор (Chimeric Antigen Receptor – CAR), способный распознавать опухолевые антигены и связываться с ними. В небольшом исследовании 18 больных с рецидивами ЛХ получили CD30-специфические CAR Т-клетки. Общая эффективность

лечения составила 39%, случаев полной ремиссии не было [20]. Несмотря на то что клетки БРШ являются CD19-негативными, в пилотном исследовании изучалась эффективность CD19-CAR-Т-клеточной терапии у больных с рецидивами ЛХ. Научным обоснованием для такого лечения послужила гипотеза о том, что предшественники клеток БРШ и другие неопухолевые лимфоциты реактивного микроокружения, поддерживающие пролиферацию опухоли при ЛХ, могут нести на своей поверхности антиген CD19, против которого и может быть направлена данная терапия.

Таким образом, фундаментальные исследования в области ЛХ привели к созданию нового класса иммунологических и таргетных препаратов, которые эффективно применяются в лечении рецидивов заболевания. Возможно, в будущем эти новые лекарственные средства будут интегрированы на более ранних линиях терапии ЛХ, например в качестве первого «salvage»-режима перед аутоТГСК, или даже смогут «заменить» трансплантацию у определенной категории больных. Накопление клинических данных и дальнейшие научные исследования позволят расширить возможности лечения больных как при впервые диагностированной ЛХ, так и при возникновении рецидива.

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

ЛИТЕРАТУРА

- van der Weyden CA, Pileri S, Feldman A, Whisstock J, Prince H. Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions. *Blood Cancer J*, 2017 Sep, 7(9): e603.
- Schneider C, Hubinger G. Pleiotropic signal transduction mediated by human CD30: a member of the tumor necrosis factor receptor (TNFR) family. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43: 1355–1366.
- Duckett CS, Gedrich RW, Gilfillan MC, Thompson CB. Induction of nuclear factor kappaB by the CD30 receptor is mediated by TRAF1 and TRAF2. *Mol Cell Biol*, 1997, 17: 1535–1542.
- Zheng B, Fiumara P, Li YV, Georgakis G, Snell V, Younes M et al. MEK/ERK pathway is aberrantly active in Hodgkin disease: a signaling pathway shared by CD30, CD40, and RANK that regulates cell proliferation and survival. *Blood*, 2003, 102: 1019–1027.
- Maeda N, Muta H, Oflazoglu E, Yoshikai Y. Susceptibility of human T-cell leukemia virus type I-infected cells to humanized anti-CD30 monoclonal antibodies in vitro and in vivo. *Cancer Sci*, 2010, 101: 224–230.
- Wahl AF, Klussman K, Thompson JD, Chen JH, Francisco LV, Risdon G et al. The anti-CD30 monoclonal antibody SGN-30 promotes growth arrest and DNA fragmentation in vitro and affects antitumor activity in models of Hodgkin's disease. *Cancer Res*, 2002, 62: 3736–3742.
- Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A, Rosenblatt JD, Brice P, Bartlett NL et al. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2009, 146: 171–179.
- Iordanis Gravanis. The European Medicines Agency review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Oncologist*, 2016 Jan, 21(1): 102–109.
- Younes A, Barlett N, Leonard J et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) for relapsed CD30+ lymphomas. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1812–1821.
- Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 2183–2189.
- Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2015, 385: 1853–1862.
- Younes A, Connors JM, Park S, Fanale M, O'Meara MM, Hunder NN, Huebner D, Ansell SM. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol*, 2013 Dec, 14(13): 1348–56.
- Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab Vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 2018 Jan 25, 378(4): 331–344.
- Garcia-Sanz R, Sureda A, Gonzalez A, De la Cruz F, Sanchez-Gonzalez B et al. Brentuximab Vedotin plus ESHAP (BRESHAP) is a highly effective combination for inducing remission in refractory and relapsed Hodgkin lymphoma patients prior to autologous stem cell trans-
- plant: A trial of the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood*, 2016, 128: 1109.
- LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, Caimi P, Agura E, Matous J, Ansell SM, Crosswell HE, Islas-Olmayer M, Behler C, Cheung E, Forero-Torres A, Vose J, O'Connor OA, Josephson N, Wang Y, Advani R. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2018 Jul 5, 132(1): 40–48.
- Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2015 Mar, 16(3): 284–92.
- Muller P, Martin K, Theurich S, Schreiner J, Savic S, Terszowski G et al. Microtubule-depolymerizing agents used in antibody-drug conjugates induce antitumor immunity by stimulation of dendritic cells. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2: 741–755.
- Herrera A, Moskowitz A, Bartlett N, Vose J, Ramchandren R et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2017, 10: 811224.
- Rothe A, Sasse S, Topp MS, et al. A phase 1 study of the bispecific anti-CD30/CD16A antibody construct AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2015, 125: 4024–4031.
- Wang CM, Wu ZQ, Wang Y, et al. Autologous T cells expressing CD30 chimeric antigen receptors for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: an open-label phase I trial. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 1156–1166.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Тумян Гаяне Сергеевна – д.м.н., профессор кафедры онкологии РМАНПО Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ

Н.В. ВОРОБЬЕВ¹, С.В. ПОПОВ²¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва² Медицинский институт ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

СОВРЕМЕННЫЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ

В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Онкоурологические заболевания сопровождаются риском развития венозных тромбоэмболических осложнений и относятся к числу наиболее опасных в плане тромбогенного эффекта. В статье представлен обзор результатов клинических исследований эффективности и безопасности, а также опыта применения в клинической практике современных низкомолекулярных гепаринов – препаратов выбора для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Особое внимание уделено бемипарину – низкомолекулярному гепарину второго поколения с выраженным антитромботическим действием и улучшенными фармакологическими показателями, позволяющими успешно применять его в онкоурологической практике у больных с нарушениями функции почек.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, онкологические больные, онкоурологические заболевания, профилактика, низкомолекулярные гепарины, бемипарин, эффективность, безопасность.

N.V. VOROBYEV¹, S.V. POPOV²¹ Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Medical Institute of the Russian Peoples' Friendship University, Moscow

MODERN LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARINS IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN ONCOUROLOGIC PATIENTS

Oncourologic diseases are accompanied by a risk for subsequent venous thromboembolic complications, which are rated the most dangerous in terms of thrombogenic effect. The article presents a review of the clinical studies of efficacy and safety, and the experience in using of modern low-molecular-weight heparins in clinical practice - drugs of choice for the prevention of venous thromboembolic complications in cancer patients. Particular attention is paid to Bemiparin - a new second-generation low-molecular-weight heparin with a significant antithrombotic effect and improved pharmacological parameters that allow it to be successfully used in patients with impaired renal function in oncurological practice.

Keywords: venous thromboembolic complications, oncological patients, oncurological diseases, prevention, low-molecular-weight heparins, bemiparin, efficacy, safety.

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются актуальной проблемой клинической медицины в связи с их высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента. По данным Министерства здравоохранения РФ, в России ежегодно определяют около 80 тыс. новых случаев ВТЭО. В пожилом и старческом возрасте частота тромбоза глубоких вен увеличивается в несколько раз и составляет до 200 случаев на 100 тыс. в год. Тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА) диагностируют ежегодно с частотой 35–40 на 100 тыс. человек. В течение 1 мес. после выявления тромбоза глубоких вен от легочной эмболии умирают около 6% пациентов [1].

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ВТЭО являются актуальной проблемой и частой причиной летальных исходов у онкологических больных. Известно, что риск возникновения ВТЭО у таких пациен-

тов в 4–7 раз выше, чем в общей популяции [2, 3]. Результаты статистического исследования, охватившего 66 329 пациентов, продемонстрировали, что частота возникновения ВТЭО в первые 6 мес. после определения онкологического заболевания составляет 1,23%. Причем риск рецидива у таких пациентов в течение 6 мес. после первого эпизода ВТЭО равен 1,84%, в то время как у онкологических больных без тромботических осложнений – 0,39%. Повышенный риск ВТЭО на раннем этапе, вероятно, связан с назначением противоопухолевого лечения, в особенности химио- и гормональной терапии [4].

Увеличение риска ВТЭО у онкологических больных связано с изменением системы гемостаза: поступлением в кровоток активаторов фибринолиза, высокоактивного тканевого тромбопластина, а также специфических прокоагулянтов, плазминогена, активаторов плазминогена урокиназного типа и его ингибиторов (PAI-I, анексина-II). Определенную роль играют также изменения активности D-димера фибрина, фибринопептида-A, фактора VIIa, протромбина 1–2 и комплекса тромбин-анти тромбин [5]. В настоящее время также известно, что нейтрофильные

внеклеточные ловушки (NETs) задействованы в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [6]. Между тем активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза приводит к образованию тромбина, отложению фибрина вокруг опухолевых клеток и формированию матрицы для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию ВТЭО и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС). Кроме того, установлено, что постоянная активация свертывания крови является не только фактором риска развития ВТЭО, но и показателем агрессивности опухоли [7].

Увеличение риска ВТЭО у онкологических больных связано с изменением системы гемостаза: поступлением в кровоток активаторов фибринолиза, высокоактивного тканевого тромбопластина, а также специфических прокоагулянтов, плазминогена, активаторов плазминогена урокиназного типа и его ингибиторов

У онкологических больных наблюдается протромботическое состояние, обусловленное синергической активностью факторов, принимающих участие в так называемой триаде Вирхова (стаз, повреждение эндотелия, гиперкоагуляция крови) [5, 7, 8]. Застой крови, обусловленный иммобилизацией пациента или сдавлением сосудов опухолью, повреждение эндотелия опухолевыми клетками, химиопрепаратами или излучением, а также гиперкоагуляция крови вследствие высвобождения из опухолевых клеток прокоагулянтных факторов, влияют на процесс гемостаза – на функции тромбоцитов и каскад свертывания крови [9]. В результате взаимодействия опухолевых клеток и организма при различных методах лечения онкологического заболевания происходят нарушения системы гемостаза, что обуславливает широкий спектр проявлений: от лабораторных изменений в крови до массивной ТЭЛА.

В свою очередь, идиопатический тромбоз может быть одним из первых проявлений злокачественного процесса у 10–20% пациентов, при этом большинство опухолей выявляют в течение первых 6–12 мес. после данного эпизода [10].

На сегодняшний день ВТЭО у онкологических больных наиболее часто регистрируют в амбулаторных условиях. Так, при проведении ретроспективного наблюдательного исследования в США, в котором принимали участие 17 874 больных с онкологическими заболеваниями, у 78% из них ВТЭО возникли в амбулаторных условиях и только у 22% – в стационаре [3]. Риск развития ВТЭО у больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака, в 2 раза выше, чем у других хирургических пациентов. Наиболее частой причиной летального исхода оперированных онкологических больных, независимо от вида хирургического вмешательства, является ТЭЛА [11]. Степень риска развития ВТЭО зависит от

методики оперативного вмешательства. Риск значительно повышается при открытых вмешательствах. Несмотря на меньшую травматичность современных лапароскопических вмешательств, риск развития ВТЭО сохраняется [5].

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ОНКОУРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Частота встречаемости ВТЭО у онкологических больных составляет от 8% до 19% в зависимости от типа опухоли [2]. У пациентов с солидными опухолями и метастазами риск ВТЭО выше, чем при локализованном раке [2, 12]. Рак почки, мочевого пузыря и предстательной железы принадлежит к числу распространенных злокачественных опухолей. В Российской Федерации в течение последнего времени наблюдается постоянный рост распространенности данных заболеваний [13]. Опухоли урогенитальной зоны относятся к числу наиболее опасных в плане тромбогенного эффекта. Риск развития послеоперационных ВТЭО у больных со злокачественными опухолями почек достигает 40% [14]. При оперативных вмешательствах на органах малого таза возможно травмирование или сдавление тазовых сосудов, поэтому одним из нередких источников ТЭЛА у онкоурологических больных является тромбоз вен этой зоны. W.C.M. Duivenvoorden et al. ретроспективно анализировали данные 761 пациента, перенесшего химиотерапию и радикальную цистэктомию при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. Медиана наблюдения за пациентами составила 21,4 мес. с момента установления диагноза. Эти авторы на основании оценки вероятности развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у 88% пациентов отмечали промежуточный риск их развития. Причем у пациентов, перенесших химиотерапию, общая частота развития ВТЭО составила 14%. В отличие от пациентов без ВТЭО, больные с осложнениями оказались старше по возрасту и получали курс химиотерапии большей продолжительности.

Риск развития ВТЭО у больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака, в 2 раза выше, чем у других хирургических пациентов

Необходимо отметить, что 58% ВТЭО наблюдали до операции, 72% из них сопровождалось развитием симптомов. При проведении мультивариантного анализа было установлено, что развитие ВТЭО не влияло на общую выживаемость. К неблагоприятным факторам в отношении выживаемости авторы относят стадию процесса и высокий индекс вероятности развития ВТЭО [15]. По данным H.K. Chew et al., кумулятивная распространенность ВТЭО за двухлетний период наблюдения у больных локализованным (33 383 пациента), местнораспространенным (7041 пациент) и метастатическим (3515 пациентов) раком предстательной железы составила 1; 1,3 и 1,2% соответственно [12].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОЛОГИИ

На сегодняшний день широко внедрена и успешно применяется первичная комплексная профилактика развития послеоперационных ВТЭО у онкологических больных, воздействующая на различные звенья процесса тромбообразования. Такая профилактика позволяет существенно снизить частоту тромбоза глубоких вен и особенно летальных ТЭЛА. Основные принципы профилактики заключаются в следующем:

- каждый больной должен быть оценен по степени риска развития ВТЭО;
- всем больным с риском развития ВТЭО необходимо проводить комплексную профилактику в зависимости от степени риска;
- профилактика ВТЭО (ТЭЛА) должна проводиться до тех пор, пока существует риск их развития.

Профилактика ВТЭО проводится при помощи механических методов ускорения венозного кровотока и антикоагулянтной терапии.

Для пациентов с умеренным риском развития ВТЭО наряду с ранней активизацией и компрессионной терапией назначают антикоагулянты, в частности низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые характеризуются более длительным антитромботическим эффектом по сравнению с нефракционированными гепаринами (НФГ). При определении высокого риска тромбообразования наряду с вышеперечисленными мерами применяют механические методы усиления кровотока и назначают повышенные дозы НМГ [5]. Внедрение эффективных лечебно-диагностических программ и стандартизация профилактических мер в отношении ВТЭО делают возможным уменьшение их количества. Однако, несмотря на проводимую профилактику тромбообразования, пациенты с онкологическими заболеваниями все же остаются в группе риска ВТЭО.

A. Nicolaidis et al. (2013) рекомендуют у хирургических пациентов с онкологическими заболеваниями применять низкие дозы НФГ (5000 Ед, начинать терапию следует за 8 ч до операции; с высоким уровнем доказательности) или НМГ (начинать терапию и определять дозировку – согласно аннотации лекарственного препарата; с высоким уровнем доказательности). Эти авторы считают также возможным рассмотрение вопроса о продолжении проведения профилактики ВТЭО НМГ (эноксапарин, далтепарин и бемипарин) амбулаторно до 4 нед. включительно после операции (со средним уровнем доказательности). При этом для онкологических пациентов, госпитализированных с острыми терапевтическими заболеваниями, профилактика ВТЭО должна проводиться на основании оценки риска их развития, который должен определяться с учетом сопутствующего заболевания. Авторы рекомендуют применять НМГ (начинать терапию и определять дозировку согласно аннотации лекарственного препарата) или низкие дозы НФГ (5000 Ед каждые 8 ч; с высоким уровнем доказательно-

сти). Онкологическим больным с центральным венозным катетером рутинное назначение профилактики ВТЭО для предотвращения катетер-ассоциированного венозного тромбоза авторами не рекомендовано (со средним уровнем доказательности) [16].

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО 2015 г., проведение профилактических мероприятий для предупреждения тромбоэмболических осложнений показано всем онкоурологическим больным, которым запланировано хирургическое лечение. Профилактику ВТЭО следует начать до операции или как можно быстрее после нее, что определяется хирургом с учетом объема хирургического вмешательства и риска геморрагических осложнений. При обширном хирургическом вмешательстве по поводу онкоурологического заболевания (цистэктомии, нефрэктомии с лимфаденэктомией и/или удалением опухолевого тромба из нижней полой вены) профилактика ВТЭО с использованием антикоагулянтов обязательна для всех больных при отсутствии противопоказаний. Применение профилактической дозы НФГ или НМГ у онкоурологических больных показано при выполнении лапаротомии, лапароскопического вмешательства, продолжающихся более 30 мин. Однако при наличии других предрасполагающих факторов профилактику можно проводить и при менее длительных процедурах. Медикаментозная профилактика ВТЭО при умеренном риске должна проводиться до выписки из стационара, но не менее 7–10 сут после операции. У онкоурологических больных с высоким риском ВТЭО целесообразно продолжение медикаментозной профилактики до 28–35 сут вне зависимости от срока выписки из стационара. После крупных операций на брюшной полости или малом тазу у онкоурологических больных с сохраняющимися факторами риска возникновения ВТЭО следует проводить профилактику не менее 28 сут.

Для пациентов с умеренным риском развития ВТЭО наряду с ранней активизацией и компрессионной терапией назначают антикоагулянты, в частности низкомолекулярные гепарины, которые характеризуются более длительным антитромботическим эффектом по сравнению с нефракционированными гепаринами

Рутинная профилактика медикаментозными средствами в процессе противоопухолевого лечения (химио- и гормонотерапии) не рекомендована. Вместе с тем существуют признаки высокого риска ВТЭО, при наличии которых профилактика все же целесообразна: активный опухолевый процесс (мочевой пузырь, яичко), исходный тромбоцитоз ($>349 \times 10^9/\text{л}$ до начала лечения), использование стимуляторов эритропоэза, гемоглобин менее 100 г/л, лейкоцитоз более $11 \times 10^9/\text{л}$, индекс массы тела более 34 кг/м², ВТЭО в анамнезе, инфекция, высокий уровень D-димера. В тех случаях, когда уже была начата

профилактика антикоагулянтами, ее рекомендуется продолжать до тех пор, пока сохраняются факторы риска развития ВТЭО [1].

АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОЛОГИИ

Эффективность профилактики ВТЭО у онкологических больных антикоагулянтами была изучена в ряде клинических исследований. В ретроспективный анализ рандомизированного исследования были включены 23 078 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство продолжительностью более 30 мин, которым проводили профилактику ВТЭО гепарином. По данным аутопсии, среди онкологических больных по сравнению с другими нозологиями (0,33% против 0,09%; $p = 0,0001$) в течение 14 дней послеоперационной профилактики ВТЭО была установлена более высокая частота летальности, ассоциированной с ТЭЛА [17].

Известно, что у хирургических пациентов с онкологическими заболеваниями НФГ в низких дозах снижает риск тромбоза глубоких вен и летального исхода от ТЭЛА, при этом НМГ являются не менее эффективными средствами профилактики ВТЭО [16]. В настоящее время НМГ, такие как далтепарин, эноксапарин, тинзапарин и бемипарин, считаются препаратами выбора для лечения и профилактики ВТЭО в связи с возможностью их применения в амбулаторных условиях и отсутствием необходимости проведения при этом лабораторного мониторинга коагулограммы у большинства онкологических пациентов [18]. Важными достоинствами НМГ являются небольшая частота встречаемости лекарственно-индуцированной тромбоцитопении и минимальный риск кровотечения при их назначении. НМГ можно также применять при невозможности последующего перехода на пероральные антикоагулянты (варфарин) [19].

РОЛЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОЛОГИИ

Одним из эффективных НМГ, успешно применяющихся в онкоурологической практике, является бемипарин. Этот препарат относится к НМГ второго поколения, он характеризуется улучшенными показателями фармакокинетики и фармакодинамики наряду с выраженным клиническим эффектом. Бемипарин обладает самой меньшей среди НМГ средней молекулярной массой – 3,6 кДа и долей гепариновых фракций с массой выше 6 кДа [20]. В связи с этим риск развития геморрагических осложнений при его применении существенно снижен. Анти-Ха-активность (определяемая низкомолекулярными фракциями гепарина) бемипарина составляет 80–110 МЕ/мг, анти-II-активность (определяемая средне- и высокомолекулярными фракциями гепарина) –

5–10 МЕ/мг, соотношение между ними – 8:1. Биодоступность при подкожном введении этого препарата – 96%. Необходимо отметить, что бемипарин является относительно безопасным препаратом для пациентов с нарушениями выделительной функции почек, часто встречающимися в онкоурологической практике. В результате открытого параллельного исследования, в котором приняли участие здоровые добровольцы и больные с различными степенями почечной недостаточности в возрасте 30–75 лет, было установлено, что после 10 профилактических доз средняя максимальная анти-Ха-активность бемипарина у пациентов с выраженными нарушениями выделительной функции почек составила 0,59 МЕ/мл, а во всех остальных группах – 0,33–0,39 МЕ/мл. При поддерживающей дозе бемипарина 2500 МЕ/сут у больных с выраженными нарушениями функции почек средняя максимальная анти-Ха-активность оказалась в пределах 0,42 МЕ/мл.

При обширном хирургическом вмешательстве по поводу онкоурологического заболевания (цистэктомии, нефрэктомии с лимфаденэктомией и/или удалением опухолевого тромба из нижней полой вены) профилактика ВТЭО с использованием антикоагулянтов обязательна для всех больных при отсутствии противопоказаний

После 10 терапевтических доз этого препарата в группе пациентов с показателями клиренса креатинина менее 30 мл/мин средняя максимальная анти-Ха-активность бемипарина составила 1,22 МЕ/мл, а у других пациентов – 0,89–0,98 МЕ/мл. При введении 75% поддерживающей дозы средняя максимальная анти-Ха-активность бемипарина у больных с серьезными нарушениями выделительной функции почек составила 0,91 МЕ/мл. Таким образом, у пациентов среднего и пожилого возраста анти-Ха-активность бемипарина и относящиеся к ней показатели значимо не различаются. В связи с этим пожилым пациентам с сохраненной выделительной функцией почек (при клиренсе креатинина более 30 мл/мин) коррекция профилактической (3500 МЕ / 24 ч) и разовой терапевтической (115 МЕ/кг) дозы не требуется [21]. В результате систематического обзора статей за 2015 г., опубликованных в международных базах цитирования, было обнаружено, что у пациентов с выраженными нарушениями выделительной функции почек, не находящихся на диализной терапии, наблюдается накопление эноксапарина, бемипарина и цертопарина, что требует уменьшения их профилактических доз [22]. Фармакокинетические показатели бемипарина у здоровых добровольцев были рассчитаны, исходя из динамики анти-Ха-активности препарата в течение суток после введения внутрь. После подкожного введения бемипарина в дозах 2500–5000 МЕ максимальный эффект достигается через 2–4 ч и сохраняется в течение 12–18 ч. Максимальная анти-Ха-активность беми-

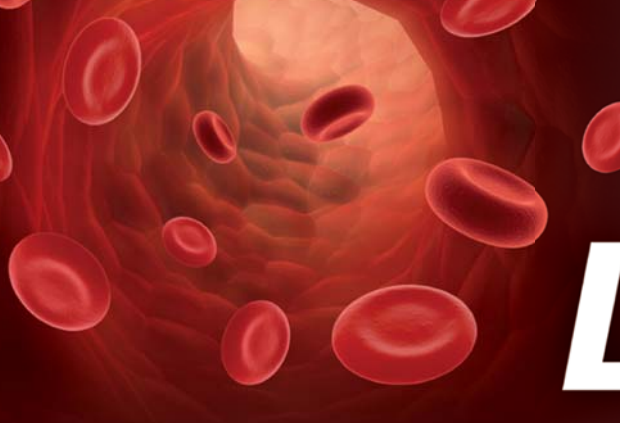
парина после внутривенного введения возрастает через 10 мин и составляет 0,013 МЕ/мл. Повышение дозы препарата приводит к увеличению показателя анти-Ха-активности [23]. Кроме этого, бемипарин в отличие от НФГ и далтепарина значительно повышает способность эндотелиальных клеток высвобождать ингибитор пути тканевого фактора, вырабатываемого эндотелиальными клетками и моноцитами, который является одним из наиболее мощных антикоагулянтов эндогенного происхождения, что свидетельствует о более выраженном антитромботическом действии данного препарата [24].

В настоящее время низкомолекулярные гепарины, такие как далтепарин, эноксапарин, тинзапарин и бемипарин считаются препаратами выбора для лечения и профилактики ВТЭО в связи с возможностью их применения в амбулаторных условиях и отсутствием необходимости проведения при этом лабораторного мониторинга коагулограммы у большинства онкологических пациентов

В ряде исследований оценивали режим дозирования антикоагулянтов перед проведением оперативного вмешательства. Актуальным является систематический обзор статей, сравнивающий эффективность и безопасность 4-недельного курса лечения с ограниченным периодом тромбопрофилактики НМГ у онкологических пациентов, перенесших полостные операции и вмешательства на органах малого таза (относительный риск (ОР) 0,21; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,05–0,94). Увеличение периода профилактики ВТЭО способствовало повышению риска кровотечений к 4-й нед. (ОР 2,94; 95% ДИ 0,12–71,85), при этом не отмечали снижения летальности в течение 3 мес. (ОР 0,49; 95% ДИ 0,12–1,94) [25]. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании (CANBESURE) 625 онкологических пациентов, поступивших в стационар для проведения операции (в т. ч. и на органах малого таза), в течение 8 дней получали бемипарин 1 р/сут, а затем в течение 20 дней – бемипарин или плацебо. Несмотря на то, что увеличение продолжительности курса терапии бемипарином не сопровождалось улучшением основных показателей эффективности, частота тромбоза глубоких вен по данным венографии, несмертельной ТЭЛА и смерти от всех причин составила 10,1% в группе бемипарина против 13,3% в группе плацебо (снижение ОР – 24,4%; 95% ДИ 23,7–53,8%; $p = 0,26$). Распространенность серьезных тромбозэмболических осложнений (проксимального тромбоза глубоких вен, несмертельной ТЭЛА и смерти, связанной с ВТЭО) уменьшилась (0,8% против 4,6%; снижение ОР – 82,4%; 95% ДИ 21,5–96,1%; $p = 0,010$), при этом не было отмечено увеличения риска серьезных кровотечений [26, 27].

В настоящее время НМГ продолжают успешно применяться не только для профилактики, но и для лечения

ВТЭО у онкологических больных. Особый интерес представляют недавно опубликованные результаты исследования TREBECA, проведенного в Турции. В этом многоцентровом (15 центров), неинтервенционном проспективном наблюдательном исследовании сравнивали эффективность и безопасность длительного применения НМГ (эноксапарина, бемипарина или тинзапарина) у амбулаторных онкологических больных с низким риском развития ВТЭО, минимальная продолжительность жизни которых составляла 6 мес. [28]. Период наблюдения составил 12 мес. Дизайн исследования не предусматривал конкретного протокола лечения НМГ. Клиническое суждение врача определяло выбор того или иного препарата. НМГ назначали на 3 мес., после этого лечение продолжали в случае отсутствия разрешения тромбоза или при сохранении факторов риска ВТЭО после разрешения тромба. Основными целями исследования (первичными конечными точками) были изучение эффективности и времени изменения статуса ВТЭО. Вторичными целями исследования были определение частоты ВТЭО, факторов, влияющих на возникновение ВТЭО, изучение типов онкологических заболеваний и их соотношения с ВТЭО и комплаентности терапии НМГ в амбулаторных условиях. В исследовании принимали участие 250 пациентов. Из них 24 (9,6%) страдали онкоурологическими заболеваниями: у 62,5% наблюдали тромбоз вен нижних конечностей, у 16,7% – тромбоз вен верхних конечностей и у 20,8% – ТЭЛА. 239 (95,6%), 176 (70,4%), 130 (52,0%) и 91 (36,4%) пациент посетил онколога через 15 дней, 3, 6 и 12 мес. применения НМГ соответственно. 133 пациента получали эноксапарин, 112 – бемипарин и 5 – тинзапарин. Эноксапарин назначили 66,7%, а бемипарин – 33,3% онкоурологических больных, принимавших участие в исследовании. Проведение антикоагулянтной терапии привело к разрешению тромбоза у 1,2% и 12,7% пациентов, получавших эноксапарин и бемипарин соответственно ($p = 0,004$). Разрешение тромбоза наблюдали у 81 пациента через 3 мес. лечения: у 35 (40,2%) из 87 больных, получавших эноксапарин, и у 46 (54,1%) из 85 больных, находившихся на терапии бемипарином ($p = 0,038$). Через 3 мес. лечения у 35,3% (у 6 из 17) онкоурологических больных определили разрешение тромбоза. Разрешение тромбоза наблюдали еще у 21 пациента после 6 мес. лечения НМГ: у 5 (7,7%) из 65 и у 15 (23,4%) из 64 пациентов, получавших эноксапарин и бемипарин, соответственно ($p = 0,022$). Через 6 мес. лечения у 15,4% (у 2 из 13) больных с онкоурологическими заболеваниями зарегистрировали разрешение тромбоза. В ходе исследования терапия НМГ была прекращена только у 2 больных вследствие кишечного кровотечения. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о большей эффективности бемипарина по сравнению с эноксапарином в отношении разрешения тромбоза, а значит, и профилактики ТЭЛА. В ходе исследования было также установлено, что эноксапарин и бемипарин обладают сопоставимыми профилями переносимости.



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**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ряде исследований было показано, что современные НМГ являются эффективными и безопасными средствами для профилактики ВТЭО у хирургических, онкологических (в т. ч. онкоурологических) больных. К препаратам выбора относится бемипарин – НМГ второго поколения, обладающий выраженным антитром-

ботическим действием. Улучшенные фармакологические показатели этого препарата при низком риске развития геморрагических осложнений обуславливают его успешное применение в онкоурологической практике у больных с нарушениями функции почек.



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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*, 2015, 9(4), вып. 2. 52 с. / Bokeria LA, Zatevakhin II, Kirienko AI et al. The Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya*, 2015, 9 (4), No. 2. 52 p.
2. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2005, 293(6): 715-722.
3. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*, 2013, 119(3): 648-655.
4. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(3): 529-535.
5. Чернышев И.В., Перепечин Д.В. Комплексная профилактика тромбозов и тромбоэмболий у урологических больных. *Экспериментальная и клиническая урология*, 2012, 1: 57-62. / Chernyshev IV, Perepechin DV. Complex prophylaxis of thromboembolic complications in urological patients. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Urologiya*, 2012, 1: 57-62.
6. Cedervall J, Hamidi A, Olsson A-K. Platelets, NETs and cancer. *Thrombosis Research*, 2018, 164(Suppl.1): 48-52.
7. Соменова О.В., Елизарова А.Л., Нестерова Ю.А., Борисенко Н.Н., Корнюшенко У.А. Возможности применения бемипарина в профилактике и лечении тромбозов в онкологии. *Медицинский совет*, 2018, 10: 103-106. / Somonova OV, Elizarova AL, Nesterova YA, Borisenko NN, Korniyushenko UA. Possibilities of using bemiparin in the prevention and treatment of thrombosis in oncology. *Meditinsky Sovet*, 2018, 10: 103-106.
8. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb Res*, 2010, Apr, 125(Suppl. 2): S1.
9. Khalil J, Bensaïd B, Elkacemi H. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 204.
10. Robin P, Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thrombosis Research*, 2018, 164(Suppl.1): 7-11.
11. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*, 2006, 243(1): 89-95.
12. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*, 2006, 166(4): 458-464.
13. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. / 2017 status of oncological care provided to the population of Russia. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: Herzen Medical Research Cancer Institute, a branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2018. 236 p.
14. Варламов С.А., Лубеников В.А., Рассоха А.В., Тачалов М.А. Профилактика послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболий у больных местно-распространенным раком почки. Актуальные вопросы онкоурологии и онкогинекологии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, 5-6 июня 2002, Барнаул. С. 32. / Varlamov SA, Lubennikov VA, Rassokha AV, Tachalov MA. Prevention of postoperative venous thromboembolic complications in patients with locally advanced kidney cancer. Actual questions of oncology and oncogynecology. Materials of the Interregional Scientific and Practical Conference with international participation, June 5-6, 2002, Barnaul. p. 32.
15. Duijvenvoorden WC, Daneshmand S, Canter D, Lotan Y, Black PC, Abdi H et al. Incidence, Characteristics and Implications of Thromboembolic Events in Patients with Muscle Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *J Urol*, 2016, 196(6): 1627-1633.
16. Nicolaides A, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R et al. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Venous Forum, North American Thrombosis Forum, International Union of Angiology and Union Internationale du Phlebologie. Patients With Cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013, 19(2): 172-176.
17. Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost*, 2005, 94(4): 867-871.
18. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 654-656.
19. Величко Э.В., Хачукаева А.С., Хабазде З.С., Аксенова Е.М., Стуров Н.В., Прокофьева Е.Б., Тедорадзе Р.В., Бериша А. Место бемипарина в современной клинической практике. *Трудный пациент*, 2017, 15(10-11): 11-14. / Velichko EV, Khachukaeva AS, Khabadze ZS, Aksanova EM, Sturov NV, Prokofieva EB, Tedoradze RV, Berisha A. The role of Bemiparin in modern clinical practice. *Trudnyy patsient*, 2017, 15 (10-11): 11-14.
20. Planès A. Review of bemiparin sodium a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4(9): 1551-1561.
21. Rico S, Antonijon R-M, Ballester MR et al. Pharmacodynamics assessment of Bemiparin after multiple prophylactic and single therapeutic doses in adult and elderly healthy volunteers and in subjects with varying degrees of renal impairment. *Thromb Res*, 2014, 133 (6): 1029-1038.
22. Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW et al. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecularweight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(8): 921-929.
23. Falkon L, Sáenz-Campos D, Antonijon R et al. Bioavailability and pharmacokinetics of a new low molecular weight heparin (RO11)-a three way cross-over study in healthy volunteers. *Thromb Res*, 1995, 78(1): 77-86.
24. Westmuckett AD, Kakkar VV, Hamuro T et al. Bemiparin and fluid flow modulate the expression, activity and release of tissue factor pathway inhibitor in human endothelial cells in vitro. *Thromb Haemost*, 2001, 86(6): 1547-1554.
25. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg*, 1988, 208(2): 227-240.
26. Kakkar VV, Balibrea JL, Martinez-Gonzalez J, Prandoni P. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(6): 1223-1229.
27. Стуров Н.В., Медянцева Д.А. Использование бемипарина в качестве средства профилактики венозных тромбозов в общей хирургии и оперативной онкологии. *Трудный пациент*, 2012, 10(12): 24-28. / Sturov NV, Medyantseva DA. The use of bemiparin in the prevention of venous thrombosis in general surgery and operational oncology. *Trudnyy Patsient*, 2012, 10 (12): 24-28.
28. Ozaslan E, Ozkan M, Cicin I, Benekli M, Kocer M, Uysal M et al. Effectiveness and Safety of LMWH Treatment in Patients With Cancer Diagnosed With Non-High-Risk Venous Thromboembolism: Turkish Observational Study (TREBECA). *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(6): 973-979.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Воробьев Николай Владимирович – к.м.н., заведующий урологическим отделением отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Попов Сергей Витальевич – д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-уролог, Москва

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

КОМБИНАЦИЕЙ СИЛЬНЫХ ОПИОИДОВ И НПВП У ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА

Подходы к терапии боли у онкологических больных индивидуальны в каждом отдельном случае. Однако есть общие закономерности. Наиболее часто сложности возникают у врачей при переводе пациентов с трамадола на более сильные препараты третьей ступени «лестницы ВОЗ». Назначение и титрация сильных опиоидов до дозы, которая обеспечит адекватный контроль боли при минимальных побочных явлениях, – задача непростая. Здесь врач ориентируется на патогенез боли и учитывает переносимость назначенных препаратов. Индивидуальный подбор адъювантов, способных воздействовать на причину боли, позволяет уменьшить темп эскалации дозы сильных опиоидов, снизить их побочные эффекты. Но как быть, если применение эффективных адъювантов ограничено? Эти вопросы предлагаются к обсуждению в данной статье.

Ключевые слова: онкология, терапия хронической боли, сильные опиоидные анальгетики, НПВП, клиническое применение.

R.R. SARMAEVA, G.R. ABUZAROVA

Hertsen Moscow Research Center Institute – branch of National Medical

Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

CLINICAL CASE DISCUSSION: TREATING SEVERE PAIN SYNDROME WITH STRONG OPIOIDS IN COMBINATION WITH NSAIDS IN A CANCER PATIENT

Approaches to treating pain in cancer patients are individual in each case. However, there are general principals. Most often, physicians encounter difficulties when transfer patients from tramadol to more potent tertiary preparations of WHO Analgesic Ladder. The administration and titration of strong opioids to a dose that will ensure adequate pain control with minimal side effects is not an easy task. Here, the physician focuses on the pathogenesis of pain and takes into account the tolerability of drugs prescribed. Individual selection of adjuvants that can affect the cause of pain can reduce the rate of strong opioid dose escalation their side effects. However, what to do, if the use of effective adjuvants is limited? The article provides the discussion of these issues.

Keywords: oncology, chronic pain therapy, strong opioid analgesics, NSAIDs, clinical use.

Более 30 лет назад эксперты ВОЗ разработали метод эффективной анальгетической терапии болевого синдрома у онкологических больных, одним из принципов которого является применение анальгетика в зависимости от интенсивности боли, последовательное назначение анальгетиков от слабых к сильным до обеспечения адекватного анальгетического эффекта (трехступенчатая лестница обезболивания ВОЗ). Этот принцип повсеместно применяется врачами различных стран, что позволяет обеспечить адекватное обезболивание у 70–89% онкологических больных [1, 2]. Но не следует забывать о других принципах, предложенных ВОЗ в 1986 г. Они гласят, что подход к назначению анальгетической терапии должен быть индивидуальным, выбор препаратов осуществляется в зависимости от патофизиологического типа боли и ее интенсивности, но обязательно с учетом общего физического состояния пациента, а также сопутствующей патологии.

Согласно многочисленным клиническим исследованиям, назначение НПВС показано в большинстве случаев при терапии боли у онкологических пациентов с сильным болевым синдромом [3, 4]. При применении различных НПВС (кеторолак, ибупрофен и др.) отмечалось снижение болевого синдрома, а в ряде случаев и уменьшение потребления опиоидов [5–8].

Это связано с добавлением анальгетического препарата с другим механизмом действия, что позволяет не только улучшить контроль боли, но и минимизировать опиоид-ассоциированные побочные эффекты [9].

Применение НПВС у пациентов с метастатическим поражением костей является частью не только симптоматического, но и этиопатогенетического лечения, что связано с наличием у них выраженного перифокального отека и обширной зоны воспаления, которая формируется вокруг метастатического очага. В этом случае боль хорошо контролируется при помощи НПВС [10].

20.03.2018 в центр паллиативной помощи обратился пациент Н. 57 лет с жалобами на общую слабость, боли в поясничном отделе позвоночника, левой лопатке, нижних конечностях, резко усиливающиеся при любой физической нагрузке и в ночное время, запоры.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Со слов пациента и из представленной медицинской документации известно, что впервые боли в поясничной области появились в 2013 г., по поводу чего больной обратился к участковому терапевту по месту жительства. При обследовании выявлен рак предстательной железы с метастазами в кости. В 2013–2015 гг. на фоне проведения

гормональной терапии в режиме МАБ наблюдался рост ПСА, была диагностирована кастрационно-рефрактерная фаза рака предстательной железы. С 2015 по 2018 г. было проведено несколько линий ПХТ, в феврале 2018 г. при выявлении очередного роста ПСА на фоне проведения терапии кабазитаксолом был назначен энзалутамид.

Анамнез боли. Со слов пациента, боли беспокоят с осени 2013 г., вначале они были только в поясничном отделе позвоночника, по назначению участкового терапевта начал прием НПВС (кетопрофен 100 мг 2 р/с). В дальнейшем на фоне противоопухолевой терапии боли полностью прекратились и возобновились только через 2 года – в 2015 г. при прогрессировании опухоли. Вновь были назначены НПВС (нимесулид 100 мг 2 раза в сутки перорально), а также произведена смена противоопухолевого препарата, после чего болевой синдром регрессировал и не беспокоил до осени 2017 г. В октябре 2017 г. при очередном прогрессировании процесса у пациента появились жалобы на боли в поясничном отделе позвоночника и ногах, которые уже не купировались приемом кетопрофена в дозе 300 мг/сут перорально. Последующие два месяца пациент получал трамадол в постепенно повышающейся дозе от 200 до 400 мг/сут перорально. С декабря 2018 г. боль усилилась до нестерпимой, и тогда пациенту был назначен морфин в таблетках 30 мг 2 раза в сутки. В течение 2 последующих месяцев эффект препарата был достаточным: ночной сон восстановился, расширилась дневная активность, но появились запоры, которые хорошо корректировались приемом слабительных. Однако с февраля 2018 г. из-за усиления боли дозу морфина пришлось увеличить до 120 мг/сут, при этом боль удавалось контролировать адекватно, но констипация (как побочное действие морфина) значительно усилилась, что привело к сильно выраженной задержке кишечного пассажа. Пациенту плохо помогали слабительные, он был вынужден регулярно прибегать к очистительным клизмам.

Подход к назначению анальгетической терапии должен быть индивидуальным, выбор препаратов осуществляется в зависимости от патофизиологического типа боли и ее интенсивности, но обязательно с учетом общего физического состояния пациента, а также сопутствующей патологии

С целью уменьшения запоров была предпринята попытка ротации перорального морфина на трансдермальный пластырь с фентанилом в дозе, повышающейся от 25 до 75 мкг/ч, но эффект анальгезии был недостаточным, а побочные реакции, такие как сонливость, головокружение, нарастали. Пациенту вновь был назначен морфин в таблетках, солевые слабительные, клизмы.

В дальнейшем при усилении болевого синдрома пациент не хотел повышать дозу морфина из-за сильных запоров и терпел боль. С этой проблемой он обратился в Центр паллиативной помощи МНИОИ им. П.А. Герцена 20 марта 2018 г.

Жалобы. На момент осмотра предъявляет жалобы на общую слабость, боли в поясничном отделе позвоночника, левой лопатке, нижних конечностях, резко усиливающиеся при любой физической нагрузке и в ночное время, тяжелые запоры.

Согласно многочисленным клиническим исследованиям, назначение НПВС показано в большинстве случаев при терапии боли у онкологических пациентов с сильным болевым синдромом

Интенсивность боли по нумерологической оценочной шкале (от 0 до 100) NRS – 80–90.

Интенсивность боли по 5-балльной шкале вербальных оценок (ШВО) – 3 балла, нейропатический компонент боли по опроснику DN4 – 2.

Ночной сон нарушен из-за боли.

Физическая активность по шкале Карновски – 60%, по шкале ECOG – 3 балла.

На фоне приема морфина в таблетках по 60 мг 2 р/сут болевой синдром полностью не контролируется, боль остается около NRS – 60; ШВО – 2 балла. Длительность анальгезии после таблеток – не более 8–9 часов.

Объективно: сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные, нормальной температуры и влажности. Периферических отеков, патологических кожных образований визуально не отмечается, тургор кожи сохранен. Температура тела 36,3 °С. Язык чистый, влажный. Дыхание через нос свободное. Аускультативно – дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД 15 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 139/88 мм рт. ст. ЧСС = Ps 94 уд/мин, симметричный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Живот плотный, умеренно вздут, несколько увеличен из-за большого объема каловых масс. Диурез не снижен. Стул на фоне приема слабительных препаратов один раз в 3–4 дня или один раз в неделю после очистительной клизмы.

В анализах крови от 18.03.2018: анемия (Hb 92 г/л, эритроциты 3,3 млн), повышение СОЭ до 81 мм/ч; умеренное повышение уровня АСТ и глюкозы в сыворотке крови.

ПСА повышен до 1673 нг/мл (11.03.2018).

Компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей (02.02.2018): объемных образований, очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Слабогиподенсивное образование в S3 печени, не исключен вторичный характер поражения. Хронический холецистит. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. Нодулярная гиперплазия левого надпочечника. Киста правой почки. Тотальное остеобластическое поражение костной ткани с распространением в паракостальную плевру, мягкие ткани области таза.

Рентгенография органов грудной клетки (26.02.2018): вторичные изменения плевры, множественные остеобластические метастазы.

ЭГДС (04.02.2018): недостаточность кардии.

Колоноскопия (04.02.2018): полип восходящего отдела ободочной кишки.

УЗИ органов брюшной полости (02.02.2018): метастазы в печени? Гепатомегалия. Спленомегалия.

ЭКГ (19.02.2018): синусовая тахикардия с ЧСС 100 уд/мин. Отклонение ЭОС влево. Регистрируются одиночные НЖЭС. Недостаточность кровоснабжения миокарда верхушечно-боковой области левого желудочка.

Чтобы нивелировать побочные эффекты морфина и не повышать его дозу, было решено усилить обезболивающую терапию за счет НПВП как этиопатогенетического фактора терапии боли, вызванной метастазами в кости. Пациент самостоятельно уже получал диклофенак и кетопрофен, однако их эффект был недостаточен. Было решено к пероральному морфину в суточной дозе 120 мг (в два приема) добавить декскетопрофен 50 мг 2 раза в сутки в/м в течение 5 дней в сочетании с рабепразолом (Париет) 20 мг/сут. Продолжать прием слабительных в прежней дозе: лактулоза по 30 мл 2 раза в сутки, бисакодил по 2 таблетки на ночь.

Через три дня пациент был повторно консультирован, подобранная схема терапии боли была эффективна, побочных реакций не отмечалось. Через 5 дней инъекции декскетопрофена были заменены на таблетки: 1 таблетка 25 мг – 3 раза в сутки на фоне приема рабепразола в прежней дозе.

Пациент принимал препараты по прописанной схеме еще 2 недели, с хорошим эффектом, не повышая дозу морфина. В дальнейшем при прогрессировании опухолевого процесса и усилении боли пациента перевели с морфина в таблетках на прием таблеток налоксон/оникодон (Таргин), что позволило справиться с запорами и значительно снизить прием слабительных. Однако дексалгин в таблетках по 25 мг (или в инъекциях по 50 мг в/м) пациент уже принимал изредка (не каждый день), в дозе не более 2 раз в сутки, как средство контроля прорывов боли. По словам пациента, препарат помогал сразу

снимать именно костную – тупую, давящую боль, которая усиливалась при изменении атмосферного давления, при активных движениях и не проходила даже после приема сильных опиоидов.

Чтобы нивелировать побочные эффекты морфина и не повышать его дозу, было решено усилить обезболивающую терапию за счет НПВП как этиопатогенетического фактора терапии боли, вызванной метастазами в кости

Описанный клинический случай дает повод к размышлению о том, насколько оправдана быстрая эскалация дозы опиоидных анальгетиков у пациентов с генерализованными опухолевыми процессами, особенно в случаях с метастатическим повреждением костей. Теоретически еще при первом визите пациенту было показано повышение дозы морфина в 1,5–2 раза. Но дополнительное применение адьювантов, в нашем случае НПВП, позволило сдержать темп эскалации дозы морфина.

Где же проходит грань соотношения пользы и риска при назначении НПВП и опиоидов? Что делать, если препарат, который полноценно помогает пациенту уменьшить боль, мы не можем применять длительно из-за предостережения в инструкции, а другие НПВП, которые можно применять длительно, неэффективны? Необходимо найти правильное решение, которое позволит соблюсти баланс эффективности и безопасности лекарственной терапии с учетом клинической картины и состояния пациента, анамнеза его предшествующих заболеваний.

Наверное, в этом и заключается мудрость врачевания, которое является скорее искусством, а не услугой, предоставляемой населению. Как говорил Парацельс: «Все вокруг яд и только доза делает яд лекарством».



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

ЛИТЕРАТУРА

- Mishra S, Bhatnagar S., Gupta D. et al. Management of neoplastic cancer pain following WHO analgesic ladder: A prospective study. *Am J Hosp Palliat Med*, 2009, 26(6): 447-51.
- Zech D.F., Grond S., Lynch J. et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*, 1995, 63: 65–76.
- McNicol E., Strassels S.A., Goudas L. et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 1: CD005180.
- Nabal M., Librada S., Redondo M.J. et al. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer: A systematic review of the literature. *Palliat Med*, 2012, 26: 305-312.
- Duarte J.F., Souza, Lajolo P.P., Pinczowski H. et al. Adjunct dipyrone in association with oral morphine for cancer-related pain: The sooner the better Support. *Care Cancer*, 2007, 15: 1319-1323.
- Ferrer-Brechner T., Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain *Am J Med*, 1984, 77: 78–83.
- Weingart W.A., Sorkness C.A., Earhart R.H. Analgesia with oral narcotics and added ibuprofen in cancer patients. *Clin Pharm*, 1985, 4: 53-58.
- Mercadante S., Fulfaro F., Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: Effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur J Cancer*, 2002, 38: 1358-1363.
- Camu F., Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2002, 16: 475-488.
- Colvin L., Fallon M. Challenges in cancer pain management-bone pain. *Eur J Cancer*, 2008 May, 44(8): 1083-90. Epub 2008 Apr 23.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сарманаева Регина Рашитовна – врач-онколог центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Абузарова Гузаль Рафаиловна – д.м.н., руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АПРЕПИТАНТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Режим AC (доксорубин и циклофосфамид) наиболее часто используется при адъювантной химиотерапии рака молочной железы (РМЖ). Режим AC является высокоэметогенным.

Цель исследования: оценить эффективность комбинации апрепитант + ондансетрон + дексаметазон для профилактики тошноты и рвоты у больных РМЖ, получающих противоопухолевую лекарственную терапию в режиме AC. **Материал и методы:** в исследование включены 64 больные РМЖ, получающие адъювантную химиотерапию AC: доксорубин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, каждые 21 день, 4 цикла. Режим для профилактики тошноты и рвоты в группе 1 (n=34): апрепитант 125 мг внутрь в 1-й день, 80 мг внутрь во 2-й и 3-й день, ондансетрон 8 мг в/в в 1-й день, дексаметазон 12 мг в/в в 1-й день, затем по 8 мг/сут внутрь во 2–4-й дни. Группа 2 (n=30): ондансетрон 8 мг в/в в 1-й день, дексаметазон 12 мг в/в в 1-й день, затем по 8 мг/сут внутрь во 2–4-й дни. Качество жизни пациенток оценивалось по опроснику Functional Living Index Emesis (FLIE). **Результаты:** при проведении первого цикла химиотерапии полный контроль тошноты и рвоты достигнут у 20 (58,8%) больных группы 1 и у 4 (13,3%) группы 2 (p < 0,05). Средний балл по шкале FLIE в группе 1 – 19,88, в группе 2 – 38,03 (p < 0,05). **Заключение:** режим AC требует проведения трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты (антагонист NK-1 рецепторов, антагонист 5-HT₃ рецепторов и дексаметазон).

Ключевые слова: рак молочной железы, режим химиотерапии AC (доксорубин и циклофосфамид), апрепитант, FLIE.

I.A. KOROLEVA, M.V. KOPP, A.M. KOROLEVA

Medical University «Reaviz», Samara

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF APREPITANT FOR PREVENTION OF NAUSEA AND VOMITING IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Chemotherapy regimen AC (doxorubicin and cyclophosphamide) is the most often used in adjuvant chemotherapy of breast cancer. AC regimen is high emetogenic.

Objective – to evaluate the effectiveness of the combination of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving chemotherapy regimen AC. **Materials and methods:** 64 female patients with breast cancer received adjuvant chemotherapy regimen AC: doxorubicin 60 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m² in day 1, each 21 day 4 cycle. Patients of Group 1 (n=34) received a triple-therapy regimen (aprepitant 125 mg p.o. in day 1, 80 mg in days 2 and 3, ondansetron 8 mg i.v. in 1 day, dexamethasone 12 mg i.v. in 1 day, then to 8 mg/day p.o. in days 2–4) for prevention of nausea and vomiting. Patients of Group 2 (n = 30) received ondansetron 8 mg i.v. in 1 day, dexamethasone 12 mg i.v. in 1 day, then to 8 mg/day p.o. in days 2–4). The quality of life of patients was assessed by Functional Living Index of emesis (FLIE). **Results:** During the first cycle of chemotherapy complete control of nausea and vomiting was achieved at 20 (58,8%) patients of Group 1 and at 4 (13.3%) patients of Group 2 (p<0.05). The average score on the Functional Living Index of emesis (FLIE) scale in Group 1 was 19.88, in Group 2-38.03 (p<0.05). **Conclusion:** Adequate regimen for prevention of nausea and vomiting is combination of NK1 receptor antagonist, 5-HT₃ receptor antagonist and dexamethasone.

Keywords: breast cancer, chemotherapy regimen (doxorubicin and cyclophosphamide), aprepitant, FLIE.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в обществе, как и в онкологическом сообществе, изменилось отношение к раку молочной железы (РМЖ). Это заболевание перестало восприниматься как фатальное, несмотря на то, что в структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ составляет 20,9% и продолжает занимать первое место среди причин женской онкологической смертности. Несомненно, важным является тот факт, что 40% пациенток с РМЖ – женщины трудоспособного возраста, которые ведут активный образ жизни. В отличие от многих солидных

опухолей, развивающихся преимущественно после 60 лет, РМЖ наиболее часто выявляется в возрасте 45–59 лет [1]. Улучшение результатов лечения больных РМЖ связано, с одной стороны, с успехами ранней диагностики, а с другой стороны – с применением комбинированных и комплексных методов терапии. В 2017 г. в Российской Федерации у 44 588 женщин было закончено радикальное лечение РМЖ, при этом в 64,5% случаев было проведено комбинированное или комплексное лечение [2].

Важнейшей задачей современной онкологии является проведение адекватного комплексного лечения больных

ранним РМЖ. Пациентки, получившие радикальное лечение, становятся практически здоровыми и способны жить полноценной жизнью. Сохранение жизней больных РМЖ означает на практике сохранение тысяч полноценных семей, а во многих случаях – матерей для несовершеннолетних детей.

В состав комплексной терапии РМЖ входят хирургическое лечение, лекарственная терапия и лучевая терапия. Хирургическое лечение РМЖ в настоящее время идет по пути выполнения органосохраняющих операций, также широко применяются различные виды реконструктивных операций. Новейшие методики лучевой терапии позволяют избежать значительного лучевого повреждения здоровых тканей. Адъювантная химиотерапия (ХТ) для многих пациенток остается наиболее пугающей составной частью комплексного лечения, страх терапии у части больных приводит к отказу от лекарственного лечения.

В настоящее время в клинические рекомендации по терапии РМЖ включен режим адъювантной ХТ АС (доксорубин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²) 1 раз в 3 нед., 4 цикла [3]. Появление в арсенале онкологов новой группы цитостатических препаратов – таксанов (паклитаксел, доцетаксел) не привело к отмене антрациклинсодержащих режимов адъювантной ХТ. В результате проведенных исследований произошла не замена антрациклинов на таксаны, а добавление таксанов к антрациклинам. В метаанализе группы EBC-TCG (n = 44 000) было продемонстрировано, что увеличение длительности лекарственного лечения за счет проведения 4 дополнительных курсов моноХТ одним из препаратов таксанового ряда (в последовательных режимах типа АС/АС/АС/АС→Т) сопровождается достоверным снижением риска смерти (HR = 0,86) по сравнению с контрольной группой [4].

Для большинства больных РМЖ, получающих адъювантную ХТ, именно режим АС – начало лекарственной терапии. От переносимости режима АС зависит, выполнит ли пациентка весь план лечения. Как было показано в ряде работ, важнейшим условием успешного лечения является соблюдение интенсивности дозового режима, которое складывается из соблюдения доз цитостатиков и временного интервала между циклами терапии. Снижение интенсивности доз препаратов при проведении адъювантной терапии приводит к снижению безрецидивной выживаемости [5]. Улучшение переносимости ХТ, оптимизация поддерживающей терапии являются важнейшей частью противоопухолевого лечения.

Примерно у 60–70% пациентов, получающих ХТ, отмечается тошнота и/или рвота. Тошнота и рвота существенно влияют на качество жизни пациентов и могут привести к несоблюдению дальнейшего лечения. Они также могут вызвать метаболический дисбаланс, анорексию, снижение работоспособности пациента и даже отказ от лечения рака. Существует несколько факторов, влияющих на тяжесть и частоту тошноты и рвоты, в их числе – тип ХТ, дозы, режим терапии и даже индивидуальные особенности пациента [6–8].

Все химиопрепараты были разделены по уровню эметогенности на высоко-, умеренно-, низко- и минимально эметогенные. Уровень эметогенности соответствует препарату в монорежиме, например, при назначении умеренно эметогенного циклофосфамида без противорвотных препаратов вероятность развития рвоты составляет 30–90% [9, 10]. С 2006 г. по настоящее время сочетание двух препаратов из перечня умеренно эметогенных – доксорубина и циклофосфамида считается высокоэметогенным [10–12].

В зависимости от сроков и механизмов развития выделяют три основных типа тошноты и рвоты, которые могут развиваться у онкологических больных в период проведения ХТ: острая (первые 24 ч после введения цитостатиков), отсроченная (24–120 ч) и условно-рефлекторная. Кроме этого, дополнительно выделяют неконтролируемую и прорывную тошноту и рвоту. Повышенный риск развития тошноты и рвоты при ХТ имеют женщины, которые испытывали тошноту во время беременности, подверженные укачиванию, не употребляющие алкоголь.

Ключевую роль в развитии острой тошноты и рвоты играет нейромедиатор серотонин (5-НТ), высвобождение которого из энтерохромаффинных клеток слизистой тонкой кишки происходит при воздействии цитостатиков. Серотонин воздействует на 5-НТ₃-рецепторы триггерной зоны, импульсы из которой передаются в центр рвоты ЦНС, что приводит к развитию тошноты и рвоты. Большинство 5-НТ₃-рецепторов локализованы в центральных структурах мозга, на блуждающем нерве и нейронах желудочно-кишечного тракта, именно серотониновые рецепторы ответственны за развитие острой тошноты и рвоты при ХТ. Большое значение имеет также воздействие на рецепторы 5-НТ₄, допаминовые рецепторы. Другим решающим механизмом развития тошноты и рвоты является стимуляция субстанцией Р нейрокининовых рецепторов (NK-1), ответственных за отсроченную тошноту и рвоту.

Появление в арсенале онкологов новой группы антиэметических препаратов – антагонистов NK-1 рецепторов принципиально изменило возможности антиэметической терапии. Для профилактики тошноты и рвоты при проведении ХТ используются антагонисты NK-1 рецепторов (апрепитант, фосапрепитант), антагонисты 5-НТ₃ рецепторов (палонсетрон, ондансетрон, гранисетрон, трописетрон) и кортикостероиды (дексаметазон). При высокоэметогенной ХТ назначается трехкомпонентная схема профилактики тошноты и рвоты (антагонист NK-1 рецепторов + антагонист 5-НТ₃ рецепторов + кортикостероид), при умеренно эметогенной ХТ – двухкомпонентная схема (антагонист 5-НТ₃ рецепторов + кортикостероид) [10]. Апрепитант назначают внутрь в стандартной дозе 125 мг за 60 мин до начала ХТ, затем 80 мг внутрь в день 2 и 3. Исследования апрепитанта проводились прежде всего для профилактики тошноты и рвоты при высокоэметогенной ХТ на основе цисплатина в дозе >70 мг/м². В плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы (n = 569) назначение трехкомпонентной

схемы профилактики тошноты и рвоты при терапии цисплатином позволило добиться полного контроля тошноты и рвоты в течение 1–5 дней у 62,7% больных по сравнению с 43,3% в контрольной группе ($p < 0,001$) [13]. Другое плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы ($n = 534$) также продемонстрировало высокую эффективность апрепитанта (в составе трехкомпонентной схемы), полный контроль тошноты и рвоты в течение 5 сут был получен у 72,7% больных в группе апрепитанта по сравнению с 52,3% в группе с двухкомпонентной схемой профилактики данных побочных эффектов ($p < 0,001$) [14].

D.G. Warr et al. была изучена трехкомпонентная схема терапии, включающая апрепитант (антагонист NK-1 рецепторов) при терапии в режиме АС. В исследовании было включено 866 пациенток с РМЖ, все они получали циклофосфамид в сочетании с доксорубицином или эпирубицином. Для профилактики тошноты и рвоты больные получали либо трехкомпонентную схему (апрепитант + ондансетрон + дексаметазон), либо двухкомпонентную (ондансетрон + дексаметазон). Во время острой фазы (24 ч) полный ответ был получен у 76% больных, получивших трехкомпонентную схему, и у 69% больных, получивших двухкомпонентную схему ($p = 0,034$), в отсроченную фазу частота полного ответа составила 55% и 49% соответственно ($p = 0,064$). Оценивалось также влияние тошноты и рвоты на повседневную активность. Назначение апрепитанта привело к тому, что 63,5% больных этой группы не испытывали влияния тошноты на повседневную активность, в контрольной группе – 55,6% ($p = 0,019$) [15]. Другое исследование ($n = 866$) трехкомпонентной схемы профилактики тошноты, включающей апрепитант (антагонист NK-1 рецепторов), было проведено при 4 циклах ХТ АС (доксорубин + циклофосфамид) или ЕС (эпирубин + циклофосфамид) и продемонстрировало полный ответ в течение 4 циклов у 53,8% пациенток по сравнению с 39,4% на двухкомпонентной схеме профилактики тошноты и рвоты ($p = 0,017$) [16].

Оценка качества жизни пациенток является важной составляющей при изучении антиэметиков. Шкала Functional Living Index Emesis (FLIE) была разработана для оценки влияния тошноты на повседневную жизнь пациента, данная шкала представляет ряду исследователей более информативной по сравнению с дневником пациента [17–19]. Нами было проведено наблюдательное исследование трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты при проведении 4 циклов АС у больных РМЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор пациенток проводился в 2016–2018 гг. В исследование включались больные РМЖ, которым проводилась адъювантная ХТ по схеме АС: доксорубин 60 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, каждые 21 день, 4 цикла. После окончания 4 циклов в режиме АС большинство больных переключались на терапию такса-

нами. Пациентки группы 1 получали для профилактики тошноты и рвоты трехкомпонентную схему: апрепитант 125 мг внутрь в 1-й день, 80 мг внутрь во 2-й и 3-й день, ондансетрон 8 мг в/в за 30 мин до начала ХТ в 1-й день, дексаметазон 12 мг в/в за 30 мин до начала ХТ в 1-й день, затем по 8 мг/сут внутрь в дни 2–4. Пациентки группы 2 (контрольной) получали для профилактики тошноты и рвоты двухкомпонентную схему: ондансетрон 8 мг в/в за 30 мин до начала ХТ в 1-й день, дексаметазон 12 мг в/в за 30 мин до начала ХТ в 1-й день, затем по 8 мг/сут внутрь в дни 2–4. Выраженность побочных эффектов оценивалась по критериям CTCAE v.3.0 [20]. Антиэметическое действие оценивалось в первые 24 ч (фаза острой тошноты и рвоты), затем в дни 2–5 цикла (фаза отсроченной тошноты и рвоты). Отдельно оценивались отсутствие рвоты и полный контроль (отсутствие тошноты и рвоты). При развитии рефрактерной тошноты и рвоты больные могли принимать препарат резерва метоклопрамид по 20 мг каждые 6 ч. Для оценки качества жизни пациенток использовался опросник FLIE, который они заполняли в день 5 цикла ХТ. Оценка FLIE определяется путем суммирования ответов на 18 вопросов по 7-балльной аналоговой шкале, и, следовательно, диапазон возможных общих баллов составлял от 18 до 126 [17, 18]. В шкале 1 балл соответствует «нет» / «совсем нет», 7 баллов соответствуют оценке «много / очень сильно». Вопросы с 1 по 9 оценивают выраженность тошноты и ее влияние на повседневную активность, способность получать удовольствие от еды/питья, готовить пищу, выполнять домашнюю работу, отдыхать / проводить досуг, готовность проводить время с семьей и друзьями и степень, в которой побочный эффект вызвал личные трудности и трудности для окружающих.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование, проводившееся с июня 2016 г. по июнь 2018 г., охватило 64 больных РМЖ после проведенного хирургического лечения (34 пациентки в группе 1 и 30 пациенток в группе 2). Характеристика пациенток приведена в *таблице*. Общее состояние больных

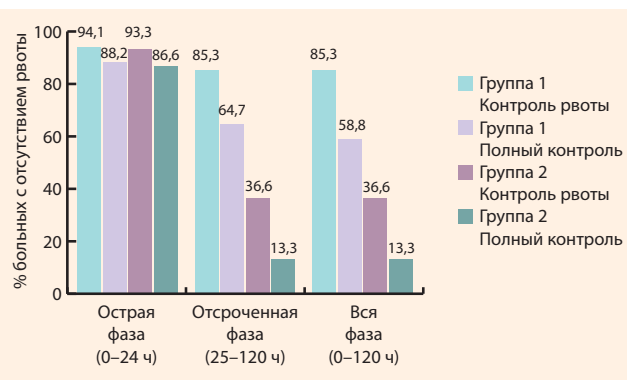
Таблица. Характеристики пациенток

Показатель	Группа 1 Количество пациенток ($n = 34$) абс. (%)	Группа 2 Количество пациенток ($n = 30$) абс. (%)
Возраст моложе 50 лет	20 (58,8%)	18 (60%)
Укачивание в транспорте в анамнезе	18 (52,9%)	14 (46,6%)
Рвота беременных в анамнезе	16 (47%)	15 (50%)
Редкое употребление алкоголя в анамнезе	13 (38,2%)	11 (36,6%)
Страх перед лечением	24 (70,6%)	22 (73,3%)

расценивалось как удовлетворительное, ECOG – 0–1. Возраст больных – от 31 до 62 лет, в среднем – 47,4 года. Больных моложе 50 лет, а следовательно, имеющих больший риск развития тошноты и рвоты, было 38 (59,3%). Более половины больных отмечали укачивание в транспорте, 56,2% больных испытывали тошноту и рвоту во время беременности. Особо хотелось бы отметить, что 51 из 64 больных испытывали страх перед лечением и ожидали тяжелой тошноты и рвоты, считая это неизбежным осложнением ХТ.

Всего антиэметический эффект изучаемой комбинации препаратов оценен при проведении 256 циклов ХТ. При проведении первого цикла ХТ в острую фазу (24 ч от введения химиопрепаратов) рвота отсутствовала у 94,4% больных в группе 1 и у 93,3% больных в группе 2. Полный контроль тошноты и рвоты в первый день первого цикла был отмечен у 30 больных (88,2%) группы 1 и у 26 больных (86,6%) группы 2. В отсроченную фазу (25–120 ч после введения цитостатиков) контроль рвоты достигнут у 29 больных (85,3%) группы 1 и у 11 больных (36,6%) группы 2, а полный контроль тошноты и рвоты в отсроченную фазу отмечен у 22 пациенток (64,7%) группы 1 и 4 пациенток (13,3%) группы 2. В течение всех 5 сут с момента введения химиопрепаратов контроль рвоты был достигнут у 85,3% больных группы 1 и у 36,6% больных группы 2 ($p < 0,05$), и полный контроль тошноты был зарегистрирован у 20 (58,8%) больных группы 1 и 4 (13,3%) больных группы 2 ($p < 0,05$) (рис. 1). Тяжесть возникавшей рвоты была 1–2-й степени. Дополнительная терапия препаратом резерва – метоклопрамидом (блокатор допаминовых рецепторов) понадобилась менее чем 13% больных группы 1 и 63% больных группы 2 (рис. 2). Нам представляется существенным, что ряд больных группы 1 с полным контролем тошноты и рвоты в течение первых 3 сут отмечали впервые появление тошноты 1-й степени на 4-е сут, когда прием апрепитанта был завершен, и больные продолжали получать только дексаметазон. Возникшая тошнота не мешала приему пищи и у большинства пациенток не потребовала назначения какой-либо дополнительной терапии. В течение острой фазы ни одной пациентке группы 1 не понадобилось принимать препарат резерва. На протяжении последующих циклов ХТ число больных

Рисунок 1. Контроль рвоты и полный контроль в зависимости от времени, прошедшего после введения цитостатических препаратов, в течение 1-го цикла химиотерапии АС



группы 1, у которых удалось достичь полного контроля тошноты и рвоты, оставалось высоким (рис. 3). Отказов от ХТ не было, все пациентки завершили 4 запланированных цикла терапии АС. Провести анализ эффективности профилактики тошноты и рвоты на 2–4 циклах терапии в группе 2 не представлялось возможным, т. к. ряд больных предпочли перейти на трехкомпонентную схему профилактики со 2-го цикла ХТ.

Опросник FLIE пациентки заполняли в день 5 первого цикла ХТ. Средний балл по шкале FLIE в группе 1 – 19,88, в группе 2 – 38,03 ($p < 0,05$). Особо следует отметить число больных с баллом < 20 , эти больные продолжили вести привычный образ жизни на протяжении 5 дней первого цикла ХТ, таких больных в группе 1 было 23 (67,6%), а в группе 2 – 4 (13,3%) ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки эффективности профилактики тошноты и рвоты при проведении ХТ всегда используются результаты, полученные во время 1-го цикла терапии. В данном исследовании достигнут очень высокий уровень контроля рвоты в первые 24 ч после введения препаратов (острая фаза) – 94,1% в группе 1 и 85,3% в группе 2. Это совпадает с ранее полученными данными больших рандомизи-

Рисунок 2. Частота полного контроля тошноты и рвоты в течение 1-го цикла химиотерапии АС, доля больных, которым не потребовалась терапия резерва для устранения тошноты и рвоты

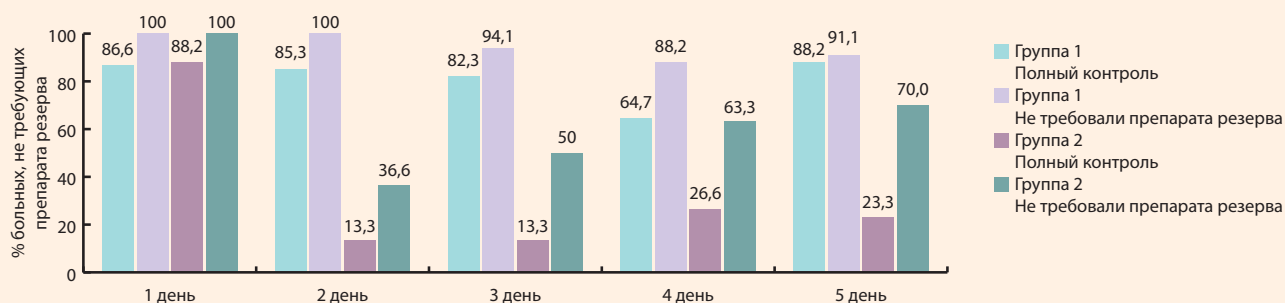
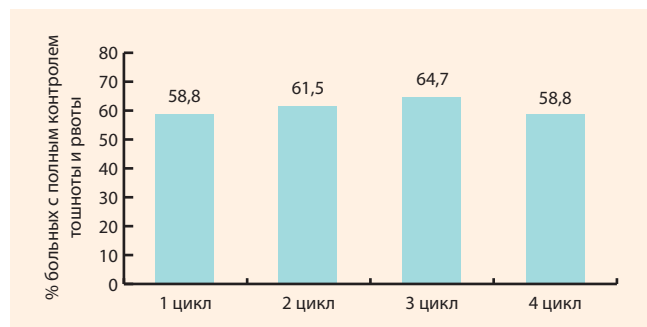


Рисунок 3. Доля пациенток группы 1 (апрепитант) с полным контролем тошноты и рвоты при проведении химиотерапии АС в течение 4-х циклов терапии



рованных исследований. В рандомизированном исследовании III фазы при проведении умеренно эметогенной ХТ (46,5% больных получали режим АС) при применении трехкомпонентной схемы профилактики контроль рвоты в острую фазу также был очень высоким и составил 92% [21]. Полный контроль тошноты и рвоты в первые 24 ч достигнут в нашем исследовании у 88,2% больных группы 1. Для сравнения: в исследовании, проведенном B. Raroport et al., частота полного контроля в острую фазу составила 89% [21]. В течение 1-х сут (острая фаза) нами не выявлено значимого различия в антиэметическом эффекте двух- и трехкомпонентной схем, что представляется вполне логичным, т. к. за острую фазу тошноты и рвоты несут ответственность преимущественно серотониновые рецепторы, блокатор серотониновых рецепторов ондансетрон оказывает профилактическое действие. В проведенном нами исследовании контроль рвоты и полный контроль в отсроченную фазу (25–120 ч после введения цитостатиков) достигнут в группе 1 у 85,3% и 64,7% больных соответственно, что значимо выше, чем в группе 2 – 36,6% и 13,3%. В исследовании B. Raroport et al. при применении апрепитанта частота контроля рвоты и полного контроля в отсроченную фазу составила 78% и 71% соответственно [21].

Оценка контроля тошноты и рвоты в течение 5 дней первого цикла ХТ (рис. 2) показала, что в группе 1 частота полного контроля несколько ниже в 4-й день цикла, но даже в этот день 88,2% больных не нуждались в приеме препарата резерва (метоклопрамида). В исследовании T. Grote et al. проведение трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты (апрепитант + палонсетрон + дексаметазон) при умеренно эметогенной ХТ позволяет не использовать препараты резерва в острую фазу у 93% больных и в отсроченную фазу – у 79% больных [22]. Феномен «4-го дня» может косвенно говорить о возможности продолжать прием апрепитанта до 4 или 5 дней у пациенток с отягощенным анамнезом по тошноте и рвоте.

Высокая частота полного контроля тошноты и рвоты сохранялась во время последующих циклов ХТ. Это совпадает с данными, полученными при анализе контроля тошноты и рвоты в циклах 2–4 при проведении умеренно эметогенной ХТ [16].

Полученные нами данные об эффективности трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты при проведении режима АС у больных РМЖ согласуются с результатами других исследований по оценке данной схемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Режим АС (доксорубин + циклофосфамид) является наиболее часто назначаемым адъювантным режимом ХТ при РМЖ. Адекватная профилактика тошноты и рвоты при проведении режима АС – важнейшее условие полного выполнения плана лечения. Режим АС является высокоэметогенным и требует проведения трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты (антагонист NK-1 рецепторов, антагонист 5-HT₃ рецепторов и дексаметазон). Режим профилактики тошноты и рвоты – апрепитант + ондансетрон + дексаметазон является высокоэффективным и предпочтительным для пациенток с РМЖ, получающих ХТ в режиме АС.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, 2017: 250. / Malignant neoplasms in Russia, 2015 (morbidity and mortality). Under the editorship of Kaprina AD, Starinsky VV, Petrova GV. M.: Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of National Medical Research Radiological Center, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017: 250.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, 2018: 236. / The state of cancer care in Russia, 2017. Under the editorship of Kaprina AD, Starinsky VV, Petrova GV. M.: Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of National Medical Research Radiological Center, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018: 236.
3. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*, 2017, 7: 105–134. / Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA. et al. Practical guidelines for the drug therapy of invasive breast cancer. *Zlokachestvennye Opukholy: Prakticheskie Rekomendacii RUSSCO # 3s2*, 2017, 7: 105–134.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different poly-chemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomized trials. *Lancet*, 2012, 379(9814): 432–444.
5. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow up. *New Engl. Med.*, 1995, 332: 901–906.
6. Richardson JL, Marks G, Levine A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy. *J Clin Oncol*, 1988, 5: 1746–1752.
7. Lazslo J. Emetis as limiting toxicity in cancer chemotherapy. In Lazslo J, ed. *Antiemetics and cancer chemotherapy*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1983: 1–5.
8. Borison HL, Wang S. Physiology and pathophysiology of vomiting. *Pharmacol Rev*, 1953, 5: 193–230.
9. Cubeddu LX, Pendergrass K, Ryan T et al. Efficacy of oral ondansetron, a selective antag-

- onist of 5HT₃ receptors, in the treatment of nausea and vomiting associated with cyclophosphamide-based chemotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1994, 17: 137-146.
10. Владимирова Л.Б., Гладков О.А., Когония Л.М. и соавт. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. *Злокачественные опухоли* #3s2. 2017, 7: 466-476./ Vladimirova LB, Gladkov OA, Kogonia LM et al. Practical guidelines for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. *Zlokachestvennye Opukholi: Prakticheskie Rekomendacii RUSSCO* # 3s2. 2017, 7: 466-476.
 11. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24: 4472-4478.
 12. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24(18): 2932-2947.
 13. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Ma GJ, Eldridge K, Hipple A et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*, 2003, 97(12): 3090-3098.
 14. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21: 4112-4119.
 15. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23: 2822-2830.
 16. Herrstedt J, Muss HB, Warr DG et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer*, 2005 Oct 1, 104(7): 1548-1555.
 17. Decker GM, DeMeyer ES, Kisko DL. Measuring the maintenance of daily life activities using the functional living index-emesis (FLIE) in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *J Support Oncol*, 2006, 4: 35-52.
 18. Martin AR, Carides AD, Pearson JD, Horgan K, Elmer M, Schmidt C et al. Functional relevance of antiemetic control: experience using the FLIE questionnaire in a randomized study of the NK-1 antagonist aprepitant. *Eur J Cancer*, 2003, 39: 1395-1401.
 19. Aksu G, Dolasik I, Ensaroğlu F et al. Evaluation of the Efficacy of Aprepitant on the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting and Quality of Life with Functional Living Index Emesis. *Balkan Med J*, 2013, 30: 64-67.
 20. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
 21. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer*, 2010, 18(4): 423-431.
 22. Grote T, Hajdenberg J, Cartmell A et al. Combination therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: palonosetron, dexamethasone, and aprepitant. *J Support Oncol*, 2006, 4: 403-408.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Королева Ирина Альбертовна – д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования, медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

Копп Михаил Валериевич – д.м.н., профессор, врач-онколог, ведущий научный сотрудник отдела клинических исследований, медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

Королева Александра Михайловна – врач-онколог многопрофильной клиники «Реавиз», Самара, Россия

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

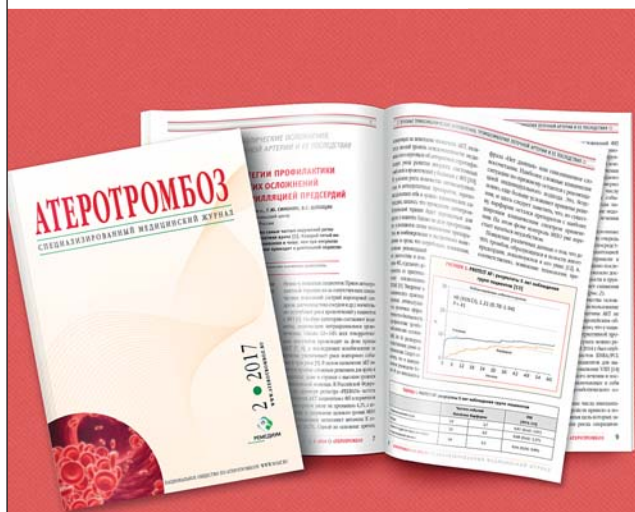
Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



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.aterotromboz.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

Д.И. ЮДИН, К.К. ЛАКТИОНОВ, Д.Т. МАРИНОВ, В.В. БРЕДЕР, А.К. АЛЛАХВЕРДИЕВ, Т.Н. БОРИСОВА, А.Х. БЕКЯШЕВ, К.П. ЛАКТИОНОВ, В.А. АЛЕШИН, М.С. АРДЗИНБА

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

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО В ГРУППЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Среди больных метастатическим раком легкого в настоящее время выделяют небольшую группу с олигометастатическим поражением (наличием наряду с первичной опухолью легкого солитарного метастатического очага в другом органе). В приведенном в данной статье исследовании 14 больным было проведено комплексное лечение олигометастатического немелкоклеточного рака легкого (оНМРЛ), включавшее системную терапию и локальное воздействие на солитарный метастаз. Медиана общей выживаемости для этой группы составила 20 месяцев (16,0–32,6, ДИ 95%). 1-годичная и 2-годичная общая выживаемость составили 84,5 и 65,7% соответственно. Полученные результаты демонстрируют возможности агрессивного подхода к лечению больных оНМРЛ.

Ключевые слова: НМРЛ, олигометастатическое поражение, рак легкого.

D.I. YUDIN, K.K. LAKTIONOV, D.T. MARINOV, V.V. BREDER, A.K. ALLAKHVERDIEV, T.N. BORISOVA, A.H. BEKYASHEV, K.P. LAKTIONOV, V.A. ALESHIN, M.S. ARDZINBA

Blokhin National Medical Research Cancer Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow
INTERMEDIATE RESULTS OF COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH OLIGOMETASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER

At the present time, a small group of patients with oligometastases (who have a solitary metastatic lesion in another organ along with the primary tumour of the lung) is differentiated among the patients with metastatic lung cancer. A total of 14 patients of the study cited in this article underwent a comprehensive treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), which included systemic therapy and local influence on solitary metastasis. The median overall survival for this group was 20 months (16.0–32.6, CI 95%). The 1-year and 2-year overall survival rates accounted for 84.5 and 65.7%, respectively. The findings of the study demonstrate the possibilities of an aggressive approach to the treatment of patients with NSCLC.

Keywords: NSCLC, oligometastatic disease, lung cancer.

ВВЕДЕНИЕ

Как в России, так в других странах мира рак легкого в большинстве случаев выявляется на этапе диссеминированного метастатического процесса [1]. Однако эта категория пациентов неоднородна по клинической картине, биологическим особенностям опухоли, эффективности лечения и прогнозу течения заболевания. В последние годы среди пациентов с метастатическим раком легкого выделяют группу с олигометастатическим поражением – с наличием наряду с первичной опухолью легкого солитарного метастатического очага в другом органе. Впервые теоретическое обоснование возможности существования олигометастатического поражения в рамках метастатической болезни появилось в работе Hellman S. и Weichselbaum R. в 1995 г. [11]. Основанием для выделения данной группы больных явился тот факт, что, по данным ряда опубликованных исследований, у пациентов с солитарными метастазами в головной мозг, надпочечники или легкие можно значительно увеличить продолжительность жизни [4, 5, 7–9, 12]. С нашей точки зрения, данная группа пациентов выделяется среди больных с метастатическим немелкоклеточным раком легкого за счет наличия биологических особенностей развития забо-

левания, требующих дальнейшего углубленного исследования. Однако клинические признаки олигометастатического поражения позволяют уже в настоящий момент выделить этих пациентов в отдельную когорту.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С апреля 2013 г. по август 2017 г. в отделении клинических биотехнологий НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина среди больных диссеминированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) было выявлено 28 пациентов с олигометастатическим поражением. Критериями включения в исследование мы считали наличие до 3 метастазов в головном мозге и солитарное поражение остальных областей. Это наблюдательное исследование было направлено на проверку гипотезы о корреляции общей выживаемости и агрессивности лечебного подхода за счет использования методов локального контроля и системной терапии у пациентов оНМРЛ. Обязательным условием включения пациентов в наше исследование являлось проведение как системной терапии, так и локального контроля дополнительно к системному воздействию. Поэтому 14 пациентов не вошли в дальнейший анализ. В двух случаях после хирургическо-

Таблица. Клиническая информация о пациентах

Клиническая информация	Пациенты
Возраст (средний)	57 лет
Пол	
• мужчины	8
• женщины	6
Гистотип	
• аденокарцинома	9
• плоскоклеточный рак	5
Синхронное/метахронное поражение	
• синхронное	9
• метахронное	5
Поражение лимфоузлов средостения	
• N+	7
• N0	7
Хирургическое лечение	
• удаление метастаза в головной мозг	3
• лобэктомия	3
• пневмонэктомия	2
• торакоскопическая резекция легкого	1
• пневмонэктомия + лапароскопическая адреналэктомия	1
• лобэктомия + лапароскопическая адреналэктомия	2
Лучевая терапия	
• стереотаксическая радиохирургия на очаг в головном мозге	4
• дистанционная лучевая терапия на область удаленного надпочечника	1
• стереотаксическая радиотерапия на очаг в легком и средостении	2
Системное лечение	
• химиотерапия	7
• химиотерапия, иммунотерапия	3
• иммунотерапия	
• таргетная терапия	2
• химиотерапия, таргетная терапия	2

го лечения химиотерапия не проводилась из-за наличия послеоперационных осложнений и выраженной сопутствующей патологии. В одном случае после лучевой терапии по поводу синхронного метастатического поражения головного мозга у пациента наблюдалось быстрое прогрессирование заболевания и ухудшение общего статуса, что не позволило провести химиотерапию. 11 пациентов получили только химиотерапию, что является стандартным лечением для больных с диссеминированным раком легкого. В дальнейший анализ вошли сведения о лечении 14 пациентов, получивших комбинированное лечение (системная лекарственная терапия как обязательный компонент и метод локального контроля – хирургическое вмешательство либо лучевая терапия). Клиническое стадирование пациентов производилось по 7-й редакции классификации TNM для рака легкого. Общая выживаемость (ОВ) оценивалась по методу Kaplan-Meier, точкой отсчета была взята дата начала лечения (операция либо начало лучевой или лекарственной терапии) по поводу олигOMETASTATической болезни (в случае метахронного поражения – начало лечения после регистрации олигOMETASTATического прогрессирования заболевания), конечной точкой являлась дата смерти или последнего визита/контакта.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая информация о пациентах представлена в *таблице*.

В группу комбинированного лечения вошли 8 мужчин (57%) и 6 женщин (43%). Средний возраст составил 57 лет. По гистотипу опухоли: в 9 случаях – аденокарцинома (64%) и в 5 – плоскоклеточный рак (36%), у 2 пациенток выявлена активирующая мутация гена EGFR (в 19 экзоне), что позволило назначить им таргетную терапию. По времени выявления: у 9 пациентов выявлено синхронное метастатическое поражение (64%), у 5 – прогрессирование после радикального хирургического вмешательства (36%). Поражение лимфоузлов средостения выявлено у половины пациентов (7 человек). 12 пациентам проведены различные хирургические вмешательства, 7 пациентам – лучевая терапия, у большинства (4 человека) выполнялась стереотаксическая радиохирургия на очаги в головном мозге (от 1 до 3). У всех пациентов проводилось системное лечение, у большинства – химиотерапия (от 1 до 5 линий), 3 пациента получали иммунотерапию. По области олигOMETASTATического поражения: у 7 пациентов (50%) – поражение головного мозга, в 3 случаях (21%) – поражение другого легкого, у 4 пациентов (29%) отмечено поражение надпочечника. Прослеженность пациентов составила от 3 до 58 месяцев. Медиана общей выживаемости в анализируемой группе составила 20 месяцев (16,0–32,6, ДИ 95%). 1-годовая и 2-годовая общая выживаемость составили 84,5 и 65,7% у пациентов с комбинированным лечением (*рис. 1*). В дальнейшем был проведен анализ общей выживаемости в зависимости от клинических факторов, таких как время появления солитарного метастаза, поражение лимфоузлов средостения, локализация метастатического поражения. Достоверной разницы в общей выживаемости при синхронном или метахронном поражении выявлено не было (*рис. 2*). При оценке влияния поражения лимфоузлов средостения на общую выживаемость в группах N0 (7 пациентов) и N+ (также 7 больных) 1- и 2-годовая ОВ составила 100 и

Рисунок 1. Общая 1- и 2-годовая выживаемость при олигOMETASTATическом поражении в группе комбинированного лечения

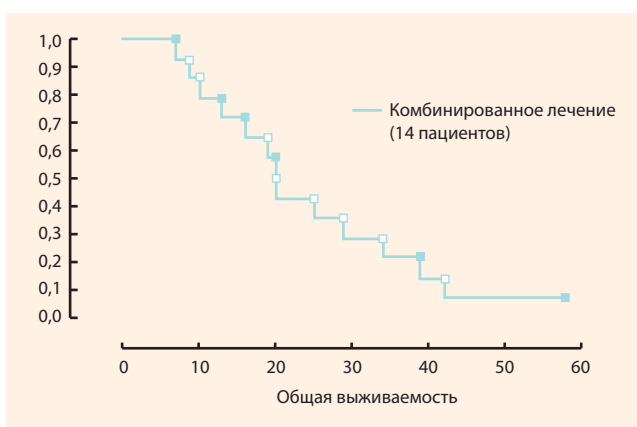
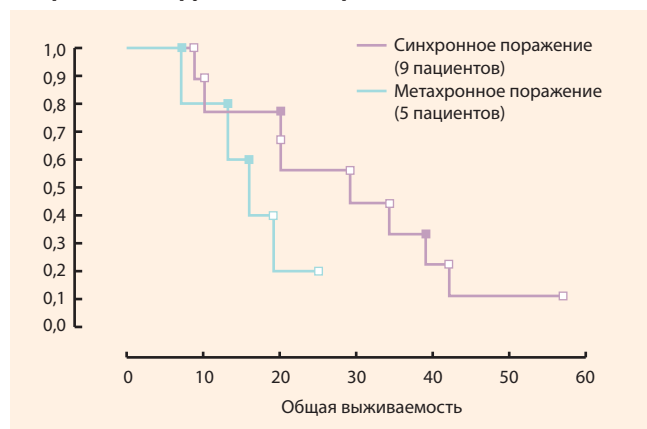


Рисунок 2. Общая 1- и 2-годовая выживаемость при метасинхронном и синхронном олигOMETASTATическом поражении в группе комбинированного лечения



84,8%; 63,8 и 38,2% соответственно ($p < 0,02$) (рис. 3). В зависимости от локализации олигOMETASTATического поражения 1-годовая ОВ составила: 80% в группе с поражением головного мозга (7 пациентов), 66,7% – при метастазах в легкое (3 пациента) и 100% – при метастазах в надпочечник (4 пациента), разница незначительна.

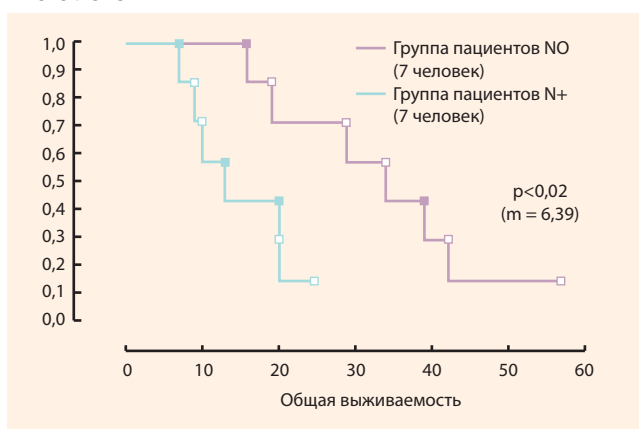
При дополнительном анализе группы пациентов, получавших только системное лечение, результаты общей выживаемости были значительно хуже, но соответствовали результатам лечения метастатического немелкоклеточного рака в целом [18]. В данную группу вошли 11 человек, которым проводилось только системное лечение, от проведения комбинированного лечения у данных пациентов пришлось отказаться по разным причинам – из-за нежелания пациента, условий клинического исследования, анатомических особенностей опухолевого поражения и т. д. Медиана общей выживаемости для группы системной терапии составила 7 месяцев (5,5–20,6, ДИ 95%). 1-годовая общая выживаемость в группе только химиотерапии – 30,7%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартом лечения для большинства больных метастатическим НМРЛ в настоящее время остается химиотерапия, хотя уже понятны пределы эффективности данного метода. Одногодичная выживаемость при различных режимах химиотерапии составляет 30–35% при медиане 7,9 мес. [18]. В нашем исследовании в группе пациентов, получавших только химиотерапию, получены аналогичные результаты: годовая выживаемость – 30,7% и медиана общей выживаемости – 7 месяцев. Таким образом, стандартный подход к лечению больных оНМРЛ позволяет получить результат, сравнимый с эффективностью лечения пациентов с метастатическим процессом в целом. Появление новых методов системной терапии – иммунотерапии и таргетной терапии – может улучшить результаты лечения диссеминированного рака легкого. Однако биологические и клинические особенности оли-

гометастатического поражения позволяют расширить показания к применению методов хирургического и лучевого локального контроля. При этом стереотаксическая радиохирургия обеспечивает хороший локальный контроль и может быть обоснованной альтернативой краниотомии в случае отсутствия неврологической симптоматики [19]. Наиболее часто встречающийся вариант солитарного метастазирования – поражение головного мозга. Наибольшее количество работ посвящено этой локализации [2, 3, 6, 10, 13, 15] и олигOMETASTATическому поражению надпочечника [20]. Во всех работах отмечается увеличение общей выживаемости при более агрессивном хирургическом лечении: при этом медиана общей выживаемости составляет от 12,6 [3] до 24 мес. [2], показатели одно- и пятилетней общей выживаемости колеблются от 56 [3] до 69% [10] и от 11 [3] до 21% [2] соответственно. При солитарном поражении надпочечника 5-летняя выживаемость больных оНМРЛ может достигать 25% [19]. Учитывая непродолжительную прослеженность наших пациентов, на данном этапе мы имеем возможность предварительно оценить только 1- и 2-летнюю выживаемость – 84,5 и 65,7%, что несколько выше результата, встречающегося в литературе. Группа больных с олигOMETASTATической болезнью может рассматриваться как искусственно выделенная, поэтому именно отбор пациентов с благоприятным прогнозом из всех больных с метастатическим поражением является основой успеха комбинированного лечения. Синхронное поражение, по мнению ряда авторов, ассоциируется с плохим прогнозом [16]. Однако в нашей работе достоверной разницы в выживаемости в зависимости от времени реализации метастатического поражения выявлено не было. Возможно, данный факт объясняется небольшим количеством пациентов в анализируемых подгруппах. Крайне важным фактором прогноза при олигOMETASTATическом процессе следует считать поражение лимфоузлов средостения [2, 14, 16]. Так, в работе Billing et al. при оценке результатов лечения больных с солитарным поражением головного мозга в

Рисунок 3. Общая 1- и 2-годовая выживаемость при олигOMETASTATическом поражении в зависимости от поражения лимфоузлов средостения в группе комбинированного лечения



группе пациентов N2 (6 больных) никто не пережил 3-летний рубеж, при этом у пациентов N0 (10 больных) 5-летняя выживаемость составила 35% (2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, агрессивный, комбинированный подход с использованием новейших хирургических, радио-

хирургических методов лечения в сочетании с химиотерапией при тщательном отборе пациентов с распространенным, метастатическим НМРЛ позволяет получить значительное увеличение общей выживаемости в группе больных с олигометастатическим поражением.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016. /Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. The state of cancer care in Russia, 2015. M., 2016.
- Billing PS, Miller DL, Allen MS, et al. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 122: 548-53.
- Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest*, 2001, 119: 1469-75.
- DeLuzio M, Moores C, Dhamija A, Wang Z, Cha C, Boffa D, Detterbeck F, Kim A. Resection of oligometastatic lung cancer to the pancreas may yield a survival benefit in select patients – A systematic review. Published Online: April 03, 2015.
- Endo C, Hasumi T, Matsumura Y, Sato N, Deguchi H, Oizumi H, Sagawa M, Tushima T, Takahashi S, Shibuya J, Hirose M, Kondo T. A Prospective Study of Surgical Procedures for Patients With Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014 Mar 19.
- Flannery TW, Suntharalingam M, Kwok Y, Koffman BH, Amin PP, Chin LS, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for synchronous versus metachronous solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2003, 42: 327-33.
- Folkert M, Timmerman R. Review of Treatment Options for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 2015 March, 13(Issue 3): 186-193.
- Gray PJ, Mak RH, Yeap BY, Cryer SK, Pinnell NE, Christianson LW, Sher DJ, Arvold ND, Baldini EH, Chen AB, Kozono DE, Swanson SJ, Jackman DM, Alexander BM. Aggressive therapy for patients with non-small cell lung carcinoma and synchronous brain-only oligometastatic disease is associated with long-term survival. *Clin Cancer Res*, 2014 Jul 10.
- Griffioen GH, Toguri D, Dahele M, Warner A, de Haan PF, Rodrigues GB, Slotman BJ, Yaremko BP, Senan S, Palma DA. Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer*, 2013 Oct, 82(1): 95-102.
- Girard N, Cottin V, Tronc F, et al. Chemotherapy is the cornerstone of the combined surgical treatment of lung cancer with synchronous brain metastases. *Lung Cancer*, 2006, 53(1): 51–58.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*, 1995 Jan, 13(1): 8-10.
- Hung J, Durrani H, Aljumaity R, Arastu H, Leinweber C, Rosenman J, Walker P. Oligometastatic non-small cell lung cancer treated with curative intent. *J Clin Oncol*, 2014, 32(suppl, abstr e19034).
- Iwasaki A, Shirakusa T, Yoshinaga Y, Enatsu S, Yamamoto M. Evaluation of the treatment of non-small cell lung cancer with brain metastasis and the role of risk score as a survival predictor. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2004, 26(3): 488–493.
- Mercier O, Fadel E, de Perrot M, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 130: 136-40.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*, 1990, 322(8): 494-500.
- Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2012, 23(suppl 7): vii56-vii64.
- Raz DJ, Lanuti M, Gaisert HC, et al. Outcomes of patients with isolated adrenal metastasis from non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92: 1788-92, discussion 1793.
- Schiller J, Harrington D, Belani C P, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson D J. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *Med*, 2002 January 10, 346(2): 92-8.
- Simonova G, Liscak R, Novotný J Jr, Novotný J. Solitary brain metastases treated with the Leksell gamma knife: prognostic factors for patients. *Radiother Oncol*, 2000, 57: 207-13.
- Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 1142-7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Юдин Денис Иванович – к.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., профессор, зав. отд., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Аллахвердиев Ариф Керимович – д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Маринов Димитр Тодорович – к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Лактионов Константин Павлович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Бредер Валерий Владимирович – д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Борисова Татьяна Николаевна – к.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Алешин Владимир Александрович – к.м.н., с.н.с., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Бекяшев Али Хасянович – д.м.н., профессор, зав. отд., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Ардинба Мераб Сергеевич – к.м.н., врач-хирург, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

И.Ю. ВИЗЕЛЬ¹, А.А. ВИЗЕЛЬ¹, Г.Р. ШАКИРОВА¹, Г.С. ГАНИБАЕВА²¹ ФГБУЗ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия² ГАУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН:

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЛЕТНЕГО МОНИТОРИНГА

Саркоидоз – системный эпителиоидноклеточный гранулематоз неизвестной природы, распространенность которого растет в течение последних трех десятилетий. **Целью** данной работы был анализ регистра больных саркоидозом, в который внесены больные из Республики Татарстан в период с 1969 г. по настоящее время. **Методы.** База данных больных была создана и обработана в программе SPSS-18 с расчетом частот, средних, ошибки средней и доверительного интервала. Были проанализированы данные на момент выявления саркоидоза. **Результаты.** В регистр было включено 2477 больных (69,9% женщин) в возрасте от 15 до 87 лет ($44,04 \pm 0,26$ (12,9) лет). 28,7% были в возрасте до 35 лет, 51,6% – 36–55 лет и 19,8% – старше 55 лет. Лучевые стадии распределились так: 0 – 0,9%, I – 42,6%, II – 46,2%, III – 9,4% и IV – 0,8%. Синдром Лефгрена был у 13,1% вновь выявленных. Гистологическая верификация была проведена в 40,9% случаев. У 31,4% больных имели место факторы профессии или окружающей среды, которые могли неблагоприятно влиять на состояние здоровья. Число новых случаев саркоидоза в Татарстане начало расти с 1995 г. (50 новых случаев) при пике в 2016 г. (141 случай), что соответствует мнению ведущих международных экспертов по саркоидозу, отметивших рост заболеваемости в течение трех последних десятилетий. Доля верифицированных больных в эти годы варьировалась около значения в 50%, достигая максимума 60,5% в 2012 г. Среди 1014 верифицированных случаев валидизация диагноза проходила в 62,8% в онкологических учреждениях, в 25,2% – в многопрофильных, 8,0% – во фтизиатрических, в 1 случае – при аутопсии. В 75,1% случаев был получен гистологический материал (видеоторакоскопия), а в 24,9% – аспират, полученный при бронхоскопии. Чаще всего (37,3%) встречалась тактика активного наблюдения, в 23,4% – витамин Е, в 21,2% – витамин Е и пентоксифиллин, в 14,9% – системные глюкокортикостероиды, в 1,7% – метотрексат, в 1,3% – ингаляционные стероиды, в 0,2% – антибиотик, 0,1% – азатиоприн и 1 больной – N-ацетилцистеин. **Заключение.** В Татарстане на фоне роста выявления больных саркоидозом и доступности квалифицированной помощи верифицированные случаи не превышали половины. Тактика ведения больных соответствовала современным международным рекомендациям.

Ключевые слова: саркоидоз, регистр, диагностика, лучевые стадии, лечение.

I.YU. VIZEL¹, A.A. VIZEL¹, G.R. SHAKIROVA¹, G.S. GANIBAEVA²¹ Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia² Republican TB Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

CHARACTERISTICS OF POPULATION OF PATIENTS WITH SARCOIDOSIS IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN: THE RESULTS OF MULTI-YEAR MONITORING

Sarcoidosis is a systemic epithelioid cell granulomatous disease of unknown etiology, which prevalence has increased over the past three decades. **The objective** of this work was to analyse the register of patients with sarcoidosis, in which the patients from the Republic of Tatarstan were entered for the period from 1969 until now. **Methods.** A patient database was created and processed using the SPSS-18 program with the calculation of frequencies, means, errors of the mean and confidence interval. The authors analysed the data at the time of detection of sarcoidosis. **Results.** A total of 2477 patients (69.9% of women) aged from 15 to 87 years old (44.04 ± 0.26 (12.9) years) were entered in the register. There were 28.7% under the age of 35, 51.6% were 36–55, and 19.8% were older than 55 years. Radiation stages were distributed as follows: 0 - 0.9%, I - 42.6%, II - 46.2%, III - 9.4% and IV - 0.8%. 13.1% of newly diagnosed patients had a Lofgren's syndrome. Histological verification was carried out in 40.9% of cases. 31.4% of patients were affected by occupational or environmental factors that might negatively influence their health. The number of new cases of sarcoidosis in Tatarstan began to grow from 1995 (50 new cases) with a peak in 2016 (141 cases), which corresponds to the opinion of leading international experts on sarcoidosis, who reported an increase in the incidence rate over the last three decades. The proportion of verified patients in these years varied around 50%, reaching a maximum of 60.5% in 2012. Out of the total number of 1014 verified cases, 62.8% validated the diagnosis in oncological institutions, 25.2% in multidisciplinary institutions, 8.0% in phthisiological institutions, and 1 case at autopsy. Histological material (video-assisted thoracoscopy) was obtained in 75.1% of cases, and aspirate obtained during bronchoscopy was used in 24.9% of cases. Active monitoring was the most commonly used disease management (37.3%), vitamin E was used in 23.4%, vitamin E and pentoxifylline in 21.2%, systemic glucocorticosteroids were used in 14.9%, methotrexate was used in 1.7%, inhaled steroids in 1.3%, antibiotics in 0.2%, azathioprine in 0.1% and N-acetylcysteine was used in 1 patient. **Conclusion.** In Tatarstan, verified cases did not exceed half of cases against the background of increased detection of patients with sarcoidosis and the availability of skilled care. Patient management was consistent with modern international guidelines.

Keywords: sarcoidosis, register, diagnosis, radiation stages, treatment.

Саркоидоз остается загадочным заболеванием, которое требует изучения по ряду причин: этиология его неизвестна, у него отсутствуют универсальные клинические и лабораторные маркеры, наличие гранул не гарантирует диагноза, а существующие виды лечения носят рекомендательный характер. Одним из путей изучения саркоидоза является создание регистров – организованной системы сбора информации о пациентах, имеющих конкретные заболевания, находящихся в определенном клиническом состоянии или получающих/получивших конкретное лечение, которые взяты на учет в системе здравоохранения [1]. Регистр не собирает максимальное количество параметров, создание его преследует достижение конкретной цели. В условиях здравоохранения Российской Федерации данные, полученные из реальной клинической практики, являются актуальными, особенно в области лечения дорогостоящих и редких заболеваний. Использование регистров в системе здравоохранения государства является удобным и доступным инструментом для решения большого количества организационных и исследовательских вопросов [2]. Один из крупнейших регистров больных саркоидозом (более 16000 пациентов) был создан в Швеции [3]. Такие регистры больных были созданы в Великом Новгороде (22,3 больных на 100 тыс. населения) [4], в Омске (24,6 на 100 тыс. населения) [5], в Татарстане (51,4 на 100 тыс. населения) [6]. В Казани регистр больных саркоидозом ведется с 1999 года и позволяет отслеживать заболеваемость и структуру саркоидоза по клиническим стадиям, и данная публикация является продолжением этой работы.

Целью данной публикации был анализ регистра больных саркоидозом на текущий момент (июль 2018 года), в который были внесены больные из Республики Татарстан в период с 1969 года по настоящее время.

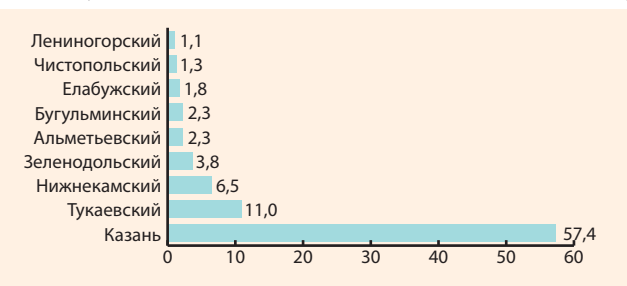
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

База данных больных была создана и обработана в программе SPSS-18 с расчетом частот явлений, средних величин, ошибки средней и доверительного интервала. В регистр были внесены больные с клиническим диагнозом *саркоидоз* вне зависимости от гистологического подтверждения. Сведения о больных были получены на консультативном приеме авторов данной статьи, а также при анализе медицинской документации пульмонологических и фтизиатрических учреждений Республики Татарстан. В анализ были внесены данные на момент выявления саркоидоза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В регистр было включено 2477 больных (69,9% женщин) в возрасте от 15 до 87 лет ($44,04 \pm 0,26$ (12,9) лет). 28,7% были в возрасте до 35 лет, 51,6% – 36–55 лет и 19,8% – старше 55 лет. Среди молодых пациентов женщин было 48,9%, среди зрелых – 77,6%, среди старшего возраста – 80%. Лучевые стадии распределились так: 0 –

Рисунок 1. Доля пациентов (%), выявленных в разных регионах Татарстана в период с 1969 года по настоящее время (с долей более 1% от общего количества больных)



0,9%, I – 42,6%, II – 46,2%, III – 9,4% и IV – 0,8%. Синдром Лефгрена был у 13,1% вновь выявленных. Гистологическая верификация была проведена в 40,9% случаев. Среди верифицированных случаев достоверно больше было больных со II лучевой стадией (54,0% против 40,9%, $p < 0,001$) и меньше с первой (32,8% против 49,4%, $p < 0,001$), несколько меньше было больных с синдромом Лефгрена (11,2% против 14,4%, $p < 0,05$). Среди больных с синдромом Лефгрена биопсия была проведена в 35,2% случаев, а без него – в 41,9% ($p < 0,05$).

Доля выявленных больных была в значительной степени пропорциональна населению районов Татарстана. Доля пациентов в процентах, выявленных в разных регионах Татарстана в период с 1969 года по настоящее время (с долей более 1% от общего количества больных), представлена на *рисунке 1* (более всего в Казани, Набережных Челнах (Тукаевский район), Нижнекамске, Зеленодольске, Альметьевске, Бугульме). В целом по республике за этот период было зарегистрировано 63,7 пациента на 100 тыс. населения (данные о населении взяты с официального сайта <http://tatarstan.ru/about/population.htm>), при этом в Казани – 114,4 на 100 тыс. населения, в Тукаевском районе – 51,3 на 100 тыс. населения, в Нижнекамском – 67,4 на 100 тыс. населения, а в Лениногорском – 44,4 на 100 тыс. населения.

Количество больных саркоидозом, ежегодно выявляемых в Татарстане, и доля среди них гистологически верифицированных случаев представлены на *рисунке 2*. Число новых случаев саркоидоза в Татарстане начало заметно расти с 1995 г. (50 новых случаев) при пике в 2016 г. (141 случай), что соответствует мнению ведущих международных экспертов по саркоидозу, отметивших рост заболеваемости в течение трех последних десятилетий [7]. Доля верифицированных больных в эти годы варьировалась от 10% в 1995 г. до максимума в 60,5% в 2012 г. В последние три года доля инвазивной диагностики саркоидоза несколько снизилась, прежде всего вследствие отказа пациентов подписывать информированное согласие на хирургическое вмешательство.

Среди 1014 верифицированных случаев валидизация диагноза проходила в 62,8% в онкологических учреждениях, в 25,2% – в многопрофильных, 8,0% – во фтизиатрических, в 1 случае – при аутопсии. В 75,1% случаев

был получен гистологический материал при видеоторакоскопии, а в 24,9% – при бронхоскопии. Частота верификации диагноза не зависела от возрастной группы (38,3% – среди молодых, 42,5% – среди зрелых и 40,9% – в старшем возрасте), от пола (среди мужчин 44,8%, среди женщин 39,4%). Доля случаев верификации не зависела от количества жителей или районных центров, отдаленности от крупных городов и составила всего 33,4% в Казани, 48,2% – в Тукаевском районе, зато 91,7% – в Азнакаевском районе, где за все время было выявлено 12 пациентов (34,4 на 100 тыс. населения). Это указывает на наличие доступности высококвалифицированной медицинской помощи, локализованной прежде всего в Казани, для отдаленных районов Татарстана (расстояние до Азнакаева 323 км).

Анализ проводимой терапии показал, что в последние десятилетия лечение стало соответствовать международному соглашению по саркоидозу, в котором после постановки диагноза «саркоидоз» рекомендовано активное наблюдение, а системные глюкокортикостероиды рекомендованы только больным с прогрессирующим процессом и жизнеугрожающим поражением органов и систем

У 584 больных была установлена группа крови: в 27,7% – первая O(I), в 38,2% – вторая A(II), в 26,0% – третья B(III) и в 8% случаев – четвертая AB(IV). Частота лучевых стадий у больных с разными группами крови не различалась при наибольшей частоте 2-й лучевой стадии внутригрудного саркоидоза во всех случаях. Синдром Лефгрена чаще всего встретился у больных с III группой крови (20,3%), а реже – с первой группой крови (11,7%).

У 31,4% больных имели место факторы профессии или окружающей среды, которые могли неблагоприятно влиять на состояние здоровья (химические воздействия, органические пыли, работа в здравоохранении, неорганические пыли и др.). Наличие вредных факторов в целом не повлияло на распределение лучевых стадий и частоту синдрома

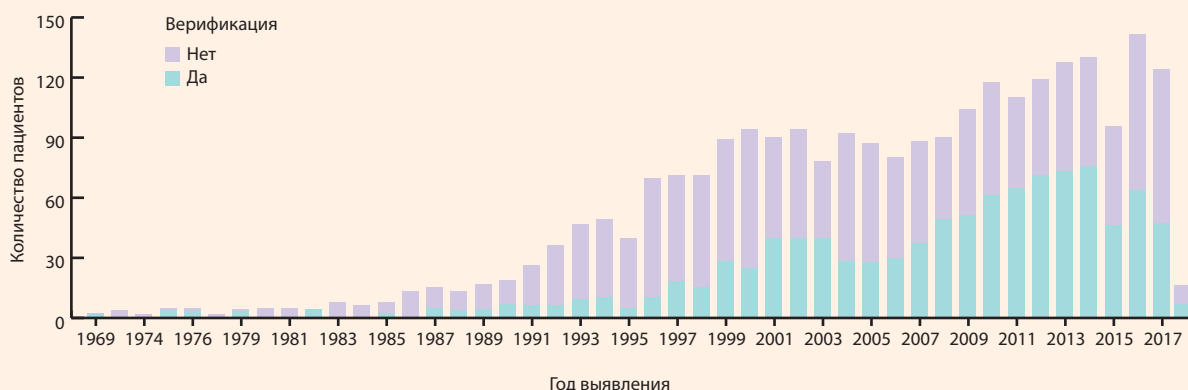
Лефгрена при выявлении. Изолированная внутригрудная лимфаденопатия (стадия I) встретилась наиболее часто (47,8%) у лиц, работавших с детьми, а реже всего – у работавших в условиях экстремального климата (27%, $p < 0,01$). Синдром Лефгрена был наиболее частым среди работников здравоохранения (18,7%), у лиц, чья работа была связана с радиацией, он не встречался и был только у 7,7% лиц, где негативным фактором был стресс на работе.

В регистр были внесены сведения о стартовой терапии после постановки диагноза. Чаще всего (37,3%) встречалась тактика активного наблюдения, в 23,4% был назначен витамин Е, в 21,2% – витамин Е и пентоксифиллин, в 14,9% – системные глюкокортикостероиды, в 1,7% – метотрексат, в 1,3% – ингаляционные стероиды, в 0,2% – антибиотики, 0,1% – азатиоприн и 1 больной – N-ацетилцистеин. Был проведен анализ назначения каждого из режимов (за 100% принималось применение одного препарата). Тактика активного наблюдения применялась при всех стадиях, кроме IV, чаще всего (47,1%) при I лучевой стадии. Среди назначений витамина Е также на первом месте по частоте была стадия I (52,8%). Пентоксифиллин был назначен чаще при стадии II (64%), системные глюкокортикостероиды – тоже при стадии II (60,6%). Метотрексат получал всего 41 пациент, 80,5% из них имели II лучевую стадию саркоидоза. Лица молодого и зрелого возраста чаще всего применяли витамин Е (26,3 и 21,8%), тогда как пожилым чаще изначально был назначен пентоксифиллин (21,2%). Системные глюкокортикостероиды применялись во всех возрастных группах с частотой 11,8, 15,1 и 18,5% соответственно, а метотрексат – 1,3, 1,6 и 2,2%. Частота назначения начальной гормональной терапии превышала 50% только до 1983 года, тогда как после 2000 года не превышала 25% среди вновь выявленных больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что число новых случаев саркоидоза в Татарстане не снижается. Никаких специальных мероприятий, способных повлиять на количество

Рисунок 2. Количество больных саркоидозом, ежегодно выявляемых в Татарстане, и доля среди них гистологически верифицированных случаев (n = 2477)



больных, таких как активные опросы и скрининг, в регионе не проводилось. Больные были выявлены либо при профилактическом лучевом исследовании (чаще – флюорографии), либо при активном обращении с различными неспецифическими жалобами (одышка, слабость, субфебрилитет, боль в суставах, сердцебиения и т.д.) и направлены на консультацию к пульмонологу. Все это позволяет считать рост заболеваемости саркоидозом объективным фактом. Если количество выявленных случаев было пропорционально населению городов и районов, то доля верифицированных случаев была независимым показателем и была выше в малых и отдаленных населенных пунктах, указывая на доступность этого вида квалифицированной медицинской помощи (получение биоптата, гистологическое исследование), прежде всего в Республиканской клинической больнице Минздрава РТ и Республиканском онкологическом диспансере Минздрава РТ. В большинстве случаев образцы тканей были получены при видеоторакоскопической биопсии – малоинвазивным методом, ставшим доступным и рутинным в Татарстане. В то же время, учитывая современный уровень инструментальной диагностики, необходимо более широкое использование трансбронхиальных методов, в том числе с использованием эндоскопического ультразвукового исследования с доступом через бронхиальное дерево и через пищевод. Анализ структуры заболевших саркоидозом позволил подтвердить гипотезу о роли внешних факторов в патогенезе процесса. Работа пациентов, заболевших саркоидозом, с детьми (которые

часто болеют и имеют свои особенности патогенной микрофлоры) и работа в здравоохранении (постоянная высокая вероятность воздействия различных патогенов, лекарственных и дезинфицирующих средств) чаще сопровождались внутригрудной лимфаденопатией и/или синдромом Лефгрена, что свидетельствует об особенностях иммунного ответа в этих условиях. Анализ проводимой терапии показал, что в последние десятилетия лечение стало соответствовать международному соглашению по саркоидозу, в котором после постановки диагноза саркоидоз рекомендовано активное наблюдение, а системные глюкокортикостероиды рекомендованы только больным с прогрессированием процесса и жизнеугрожающим поражением органов и систем [8]. Кроме того, часть больных стала получать метотрексат в соответствии с рекомендациями WASOG [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ведение и анализ регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан позволяют получать объективную информацию о распространенности этого заболевания и оценивать особенности диагностики и лечения, которые меняются со временем и могут быть полезны для оптимизации тактики ведения больных в регионе.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Gliklich RE, Dreyer NA eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. (Prepared by Outcome DECI DE Center [Outcome Sciences, Inc. dba Outcome] under Contract No. HNSA290200500351T01.) AHRQ Publication No. 07-EHC001-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2007.
- Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковников И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. *Фармакоэкономика*, 2011, 4(4): 3-7. / Yagudina R.I., Litvinenko M.M., Sorokovnikov I.V. Registry patients: structure, functions, possibilities of use. *Pharmacoeconomics*, 2011, 4(4): 3-7.
- Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J*, 2016, 48(6): 1690-1699.
- Соловьев К.И., Брук Н.Н., Бережнова С.Г. Результаты лечения и наблюдения больных саркоидозом. Сборник трудов конгресса. XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г.Чучалина. М.: ДизайнПресс, 2009. Реф. 245. С. 217. / Solov'ev K.I., Bruk N.N., Berezhonova S.G. Rezul'taty lecheniya i nablyudeniya bol'nyh sarkoidozom. Sbornik trudov kongressa. XIX Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya; Pod red. akad. A.G.Chuchalina. M.: DizajnPress, 2009. Ref. 245. S. 217.
- Петров Д.В., Овсянников Н.В., Коненко А.Ю., Пьянникова Н.Г., Капустяна О.В., Капралов Э.А., Бунова С.С., Гасаненко Л.Н. Результаты внедрения «Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом» в городе Омске. *Вестник современной клинической медицины*, 2013, 6(2): 42-46. / Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Konenko A.YU., P'yannikova N.G., Kapust'yan O.V., Kapralov E.A., Bunova S.S., Gasanenko L.N. Rezul'taty vnedreniya «Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi bol'nyh sarkoidozom» v gorode Omske. *Vestnik Sovremennoj Klinicheskoy Mediciny*, 2013, 6(2): 42-46.
- Визель И.Ю., Визель А.А. Характеристика регистра больных саркоидозом в Республике Татарстан. *Вестник современной клинической медицины*, 2015, 8(5): 18-26. / Vizeľ I.YU., Vizeľ A.A. Harakteristika registra bol'nyh sarkoidozom v Respublike Tatarstan. *Vestnik Sovremennoj Klinicheskoy Mediciny*, 2015, 8(5): 18-26.
- Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(5): 389-402.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. Statement on sarcoidosis. *Amer J Crit Care Med*, 1999, 160(2): 736-755.
- Cremers JP, Drent M, Bast A, Shigemitsu H, Baughman RP, Valeyre D, Sweiss NJ, Jansen TL. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19(5): 545-561.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Визель Ирина Юрьевна – д.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБУЗ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Визель Александр Андреевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБУЗ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Шакирова Гульназ Ренатовна – к.м.н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБУЗ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Ганибаева Гульназ Салихьяновна – врач-фтизиатр ГАУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Л.А. НЕЛЮБИНА, Е.В. РЕУТОВА, К.К. ЛАКТИОНОВ, Д.И. ЮДИН, Д.Т. МАРИНОВ, Е.Н. КОЗАК, В.В. МОЧАЛЬНИКОВА
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ КАК ПРИЧИНА ВТОРИЧНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ОСИМЕРТИНИБУ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Оптимальным методом лечения больных с распространенным EGFR-позитивным НМРЛ является таргетная терапия. Ингибиторы тирозинкиназ EGFR 1-го и 2-го поколения обеспечивают стойкий противоопухолевый ответ у большинства пациентов в течение года. При прогрессировании болезни, обусловленном появлением вторичной мутации резистентности T790M, назначение осимертиниба дает возможность добиться контроля над опухолью еще на 10 мес. Однако это не единственный механизм приобретенной лекарственной устойчивости. Повторная биопсия опухоли с последующим гистологическим и молекулярно-генетическим исследованием позволяет уточнить причину резистентности и персонализировать дальнейшую лечебную тактику.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, активирующие мутации, EGFR, мелкоклеточный рак, ингибиторы тирозинкиназ EGFR, резистентность, ребиопсия.

L.A. NELYUBINA, E.V. REUTOVA, K.K. LAKTIONOV, D.I. YUDIN, D.T. MARINOV, E.N. KOZAK, V.V. MOCHALNIKOVA

Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

PHENOTYPIC TRANSFORMATION AS A CAUSE OF SECONDARY DRUG RESISTANCE TO OSIMETINIB CLINICAL OBSERVATION

Targeted therapy is the optimal treatment of patients with advanced EGFR-positive NSCLC. The first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors provide a durable antitumor response in most patients during the year. Due to appearance of T790M secondary mutation of resistance at progression of the disease, the administration of osimertinib leads to full control of the tumour for another 10 months. However, this is not the only mechanism of acquired drug resistance. A repeated biopsy of the tumour followed by histological and molecular genetic research makes it possible to clarify the cause of resistance and personalize the further disease management.

Keywords: non-small cell lung cancer, activating mutations, EGFR, small cell cancer, EGFR tyrosine kinase inhibitors, resistance, rebiopsy.

Идентификация онкогенных драйверных мутаций и развитие таргетной терапии привели к значительному прогрессу в лечении больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) продемонстрировали превосходство над химиотерапией у пациентов с активирующей мутацией в гене EGFR и в настоящее время являются стандартом первой линии терапии [1]. При этом клинический эффект ограничен по времени. Несмотря на первоначальный ответ, большинство пациентов через 9,7–13 месяцев от начала лечения приобретают резистентность к ИТК первого-второго поколения (гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб), и наступает прогрессирование заболевания [3–6].

Механизмы развития резистентности к ИТК EGFR характеризуются значительной генетической и гистологической гетерогенностью, включая амплификацию MET и HER2, трансформацию в мелкоклеточный рак легкого, приобретение клетками опухоли признаков эпителиально-мезенхимального перехода, а также появление вторичных мутаций. При этом наиболее распространенным

механизмом резистентности, наблюдаемым более чем у половины больных, является мутация T790M в гене EGFR. Мутация T790M изменяет структуру белка рецептора EGFR таким образом, что это препятствует его связыванию с ИТК первого-второго поколения, а также увеличивает сродство рецептора к АТФ. ИТК первого-второго поколения подавляют только чувствительные клетки, в которых есть активирующие мутации гена EGFR, а клетки с мутацией T790M или другими драйверными механизмами, появляясь в опухоли, приводят к возобновлению роста. Таким образом, различные механизмы резистентности ИТК EGFR имеют одну и ту же основную концепцию – они позволяют раковой клетке поддерживать свои сигнальные пути внутриклеточного роста [7–15].

Для определения активирующих мутаций в опухоли уже на первом этапе диагностики проводится МГИ, при развившейся лекарственной устойчивости также необходимо провести МГИ и гистологическое исследование опухолевой ткани (желательно из очага прогрессирования). Таким образом, повторная биопсия становится очень важным, определяющим лечебную тактику этапом.

Зарегистрированный в октябре 2017 г. в Российской Федерации препарат осимертиниб – необратимый ИТК, первый ИТК третьего поколения для лечения больных местнораспространенным или метастатическим раком легкого с мутацией T790M в гене EGFR. Осимертиниб селективно действует на клетки как с активирующими мутациями гена EGFR, так и с мутацией резистентности T790M. В рандомизированном клиническом исследовании AURA3, включавшем 419 пациентов, препарат показал более высокую эффективность и хорошую переносимость у EGFR-позитивных больных после прогрессирования на терапии ИТК первого-второго поколения, обусловленного появлением мутации T790M, по сравнению с химиотерапией препаратами платины и пеметрекседом. Осимертиниб более чем в два раза увеличил медиану времени без прогрессирования – 10,1 мес. по сравнению с 4,4 мес. в группе химиотерапии, вдвое увеличил частоту объективного ответа (71% против 31%) и медиану выживаемости без прогрессирования в группе пациентов с метастазами в головной мозг (8,5 мес. против 4,2 мес.) [6]. Уже определены основные механизмы лекарственной устойчивости к осимертинибу. Наиболее часто встречается мутация C797S (в 10–40% случаев), другие мутации – G796, L792, L718 – также связывают с резистентностью к осимертинибу. Помимо вторичных мутаций в гене EGFR, возможны другие причины – MET и KRAS-амплификация, мутации ERBB2 и PIK3CA [16]. Трансформация в мелко-клеточный рак встречается в 5% случаев, и предполагается, что эти клоны были исходно в опухоли. Таким образом, мы вновь сталкиваемся с необходимостью выполнения ребиопсии и с повторным гистологическим и молекулярно-генетическим анализом полученных образцов. В этом заключается особенность ведения больных с активирующими мутациями в гене EGFR.

В данной статье представлено клиническое наблюдение подтвержденной морфологической трансформации немелкоклеточного рака в мелкоклеточный у пациентки с

мутацией резистентности T790M в гене EGFR на фоне таргетной терапии осимертинибом.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка С., 46 лет, никогда не курила, наблюдается в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2014 г. по поводу рака левого легкого с метастазами в лимфатические узлы корня левого легкого и по париецальной плевре слева T2N1M1a – IV ст. Гистологическое заключение – аденокарцинома, экспрессия синаптофизина, хромогранина А и CD 56 отсутствовала (рис. 1, 2).

При молекулярно-генетическом исследовании опухоли была выявлена активирующая мутация в гене EGFR (делеция в 19-м экзоне). В первой линии пациентка получила таргетную терапию эрлотинибом (с сентября 2014 г. по сентябрь 2015 г.) с частичным эффектом – регрессия опухоли составила 50%, время до прогрессирования – 12 месяцев, что соответствовало нашим ожиданиям.

Для определения активирующих мутаций в опухоли уже на первом этапе диагностики проводится МГИ, при развившейся лекарственной устойчивости также необходимо провести МГИ и гистологическое исследование опухолевой ткани (желательно из очага прогрессирования). Повторная биопсия становится очень важным, определяющим лечебную тактику этапом

Прогрессирование заболевания проявлялось увеличением первичной опухоли и метастазов по плевре, появился плеврит слева. Во второй линии было проведено 4 курса химиотерапии пеметрекседом + карбоплатин со стабилизацией опухолевого процесса, затем 5 курсов поддерживающей терапии пеметрекседом. Вновь выяв-

Рисунок 1. Окрашивание гематоксилин-эозином (увеличение 200)

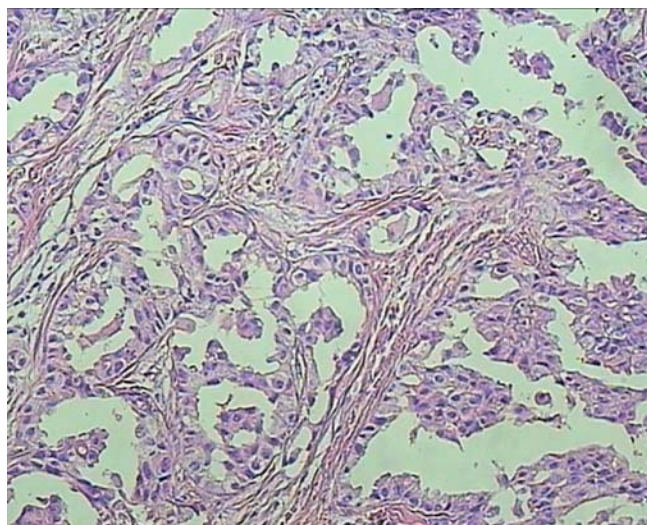


Рисунок 2. Ядерная экспрессия TTF-1 (увеличение 200)

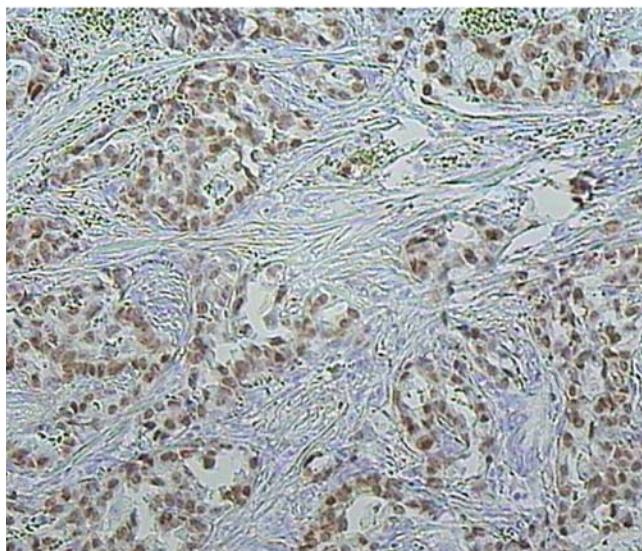
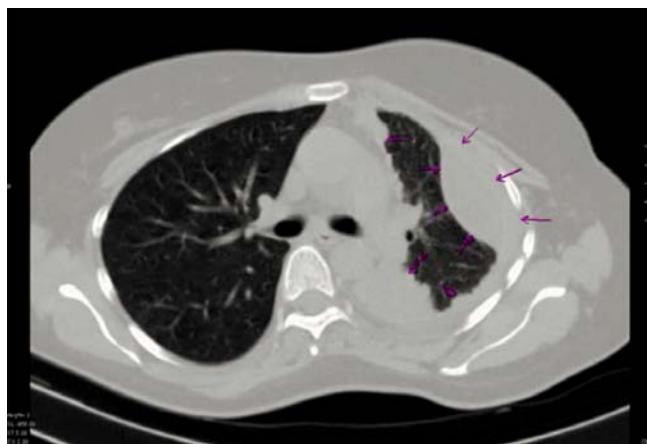


Рисунок 3. КТ грудной клетки 31.03.2017
(до приема осимертиниба)



лено прогрессирование болезни. Нами была предпринята попытка возобновить таргетную терапию ИТК – гио-трифом, затем эрлотинибом, однако она не была успешной – нарастал болевой синдром в левой половине грудной клетки, при компьютерной томографии (КТ) определялось увеличение и появление новых метастатических узлов по плевре, продолженный рост опухоли.

В соответствии с общепринятыми стандартами пациентам с EGFR-позитивным НМРЛ в случае прогрессирования на первой линии таргетной терапии выполняется повторная биопсия опухоли для определения механизма приобретенной резистентности.

Механизмы развития резистентности к ИТК EGFR характеризуются значительной генетической и гистологической гетерогенностью, включая амплификацию MET и HER2, трансформацию в мелкоклеточный рак легкого, приобретение клетками опухоли признаков эпителиально-мезенхимального перехода, а также появление вторичных мутаций

Пациентке в октябре 2016 г. была выполнена диагностическая торакоскопия слева и биопсия метастатических узлов на плевре. Гистологический подтип опухоли прежний – аденокарцинома. При молекулярно-генетическом тестировании в опухолевом материале обнаружена мутация резистентности T790M в 20-м экзоне гена EGFR. С 14.11.2016 по 18.01.2017 проведено 4 курса химиотерапии паклитакселом и карбоплатином, после чего отмечено дальнейшее прогрессирование. Опухолевый узел увеличился в размерах, обтурирует бронх Б6, сливается с множественными появившимися метастазами по плевре; диффузная опухолевая инфильтрация костальной и медиастинальной плевры; нижняя доля левого легкого стала практически безвоздушной (рис. 3). Усилились болевой синдром и общая слабость, ухудшилось общее состояние (ECOG 2).

С 31.03.2017 пациентка начала получать таргетную терапию осимертинибом по 80 мг/сут внутрь в рамках програм-

Рисунок 4. КТ грудной клетки 29.09.2017
(наилучший ответ на фоне осимертиниба)



мы расширенного доступа. На фоне лечения было отмечено быстрое клиническое улучшение – прекратились боли, уменьшилась слабость (ECOG 0-1). По данным КТ, достигнут частичный ответ: опухолевый узел уменьшился в размерах, стал определяться просвет бронха Б6, значительно уменьшилась опухолевая инфильтрация по плевре (рис. 4).

Однако спустя 6 месяцев при ультразвуковом исследовании (УЗИ от 06.10.2017) выявлен метастаз в печени, который был подтвержден при КТ органов брюшной полости (рис. 5).

Выполнена биопсия метастаза в печени. Цитологическое заключение: аденокарцинома, метастатическая, на отдельных участках опухоль с низкой степенью дифференцировки морфологически сходна с мелкоклеточным раком. Гистологическое заключение однозначно определило морфологический подтип опухоли – мелкоклеточный рак.

В плазме крови обнаружена исходная мутация – делеция в 19-м экзоне гена EGFR, мутация T790M не определялась. Аналогичное заключение было получено при МГИ опухолевого образца. Таким образом, причиной прогрессирования болезни на фоне приема осимертиниба стала

Рисунок 5. КТ органов брюшной полости

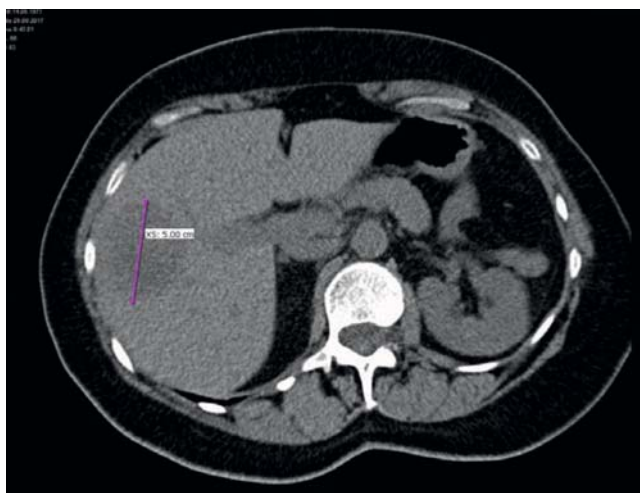


Рисунок 6. Окрашивание гематоксилин-эозином (увеличение 200), мелкоклеточный рак

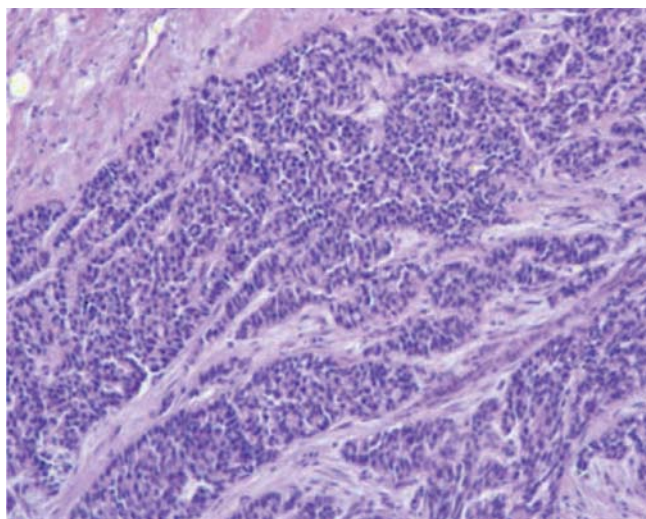


Рисунок 7. Экспрессия хромогранина А

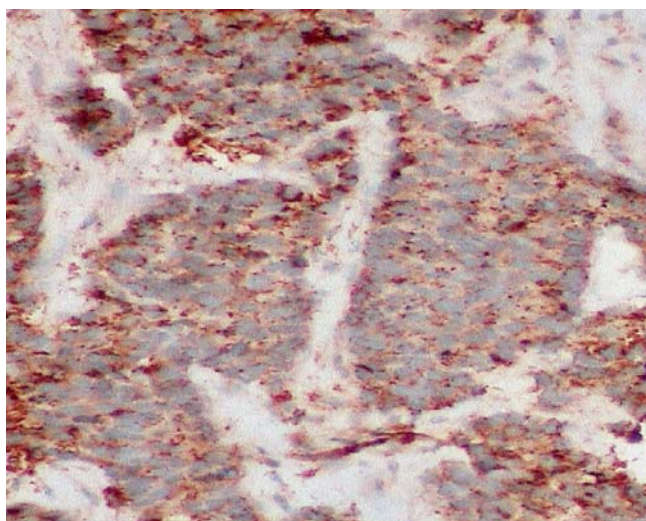
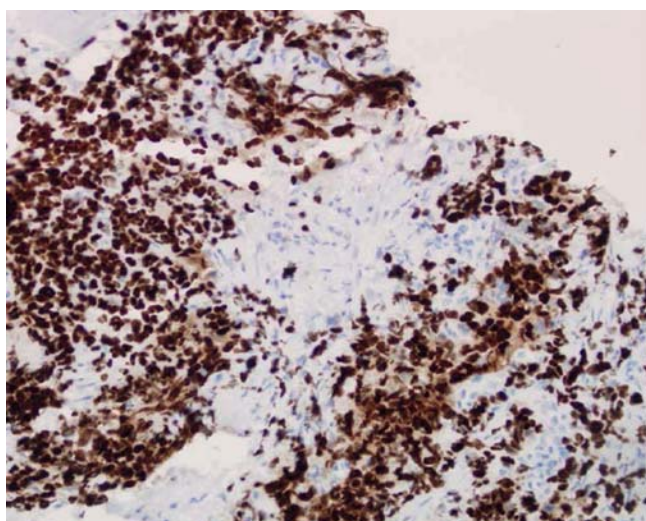


Рисунок 8. Высокий Ki 67



фенотипическая трансформация аденокарциномы в мелкоклеточный рак. Таргетная терапия была отменена, в октябре 2017 г. пациентке была назначена химиотерапия этопозидом и карбоплатином. Однако после двух курсов состояние больной ухудшилось, вновь усилились боли в грудной клетке слева. При контрольном обследовании 24.11.2017 опухолевая инфильтрация по костальной плевре слева увеличилась, на междолевой и медиастинальной плевре появились множественные новые узлы, стал определяться метастаз в С3 верхней доле правого легкого, первичный опухолевый узел оставался без существенной динамики, размеры метастаза в печени в правой доле также без изменения – 5,5 x 4,5 см.

С учетом выявленной разнонаправленной динамики пациентке была возобновлена таргетная терапия осимертинибом с 06.12.2017 (через 1,5 месяца после отмены) и продолжена химиотерапия по прежней схеме. Во время курса химиотерапии осимертиниб временно отменяли. При молекулярно-генетическом исследовании плазмы крови 18.12.2017 вновь обнаружена мутация T790M в гене EGFR. После повторного назначения осимертиниба в течение двух недель пациентка отмечала улучшение общего состояния, исчезли боли в грудной клетке. Для морфологической верификации опухолевых изменений в легком 09.01.2018 выполнена трансторакальная биопсия опухоли левого легкого. Гистологическое заключение: комплексы клеток мелкоклеточного рака. Следовательно, с интервалом в два месяца получено подтверждение трансформации немелкоклеточного рака легкого в мелкоклеточный рак (МРЛ) первоначально в метастатическом очаге печени, а затем и в первичном очаге (рис. 6–8).

Всего было проведено 4 курса химиотерапии этопозидом и карбоплатином (до 14.02.2018), таргетная терапия осимертинибом продолжена. При контрольном обследовании 28.02.2018 размеры метастаза в печени оставались прежними, уменьшилась опухолевая инфильтрация плевры слева (рис. 9).

Спустя 1 месяц после окончания химиотерапии пациентка отметила усиление болей в грудной клетке. При

Рисунок 9. КТ органов грудной клетки (28.02.2017)



Рисунок 10. КТ органов грудной клетки 23.04.2018**Рисунок 11. КТ печени 23.04.2018**

контрольном обследовании 23.04.2018 выявлена отрицательная динамика: опухолевый узел в левом легком увеличился в размерах, просвет бронха Б6 стал уже, опухолевая инфильтрация по плевре без существенной динамики, значительно увеличились размеры метастаза в печени – до 8,0 x 8,4 см (рис. 10–11).

В плазме мутация Т790М не определяется, сохраняется делеция в 19-м экзоне гена EGFR. При комплексном обследовании (МРТ головного мозга и сцинтиграфия костей скелета) других проявлений болезни не выявлено. Осимертиниб отменен. Пациентке начата химиотерапия по схеме CAV (циклофосфан, доксорубицин, винкристин).

Таким образом, длительность терапии осимертинибом составила 13 мес. Период наблюдения за пациенткой – 4 года, и лечение продолжается. Следует напомнить, что исходно у больной был диагностирован неоперабельный распространенный опухолевый процесс.

ОБСУЖДЕНИЕ

Определение механизма развития лекарственной резистентности к таргетным препаратам лежит в основе персонализированной медицины. Имея определенные знания о причинах устойчивости к ИТК первого-второго поколения, мы вплотную подошли к необходимости их определения и при прогрессировании болезни на фоне приема осимертиниба. Большое внимание вопросам преодоления резистентности к осимертинибу и оптимальной последовательности таргетной терапии при EGFR-позитивном НМРЛ было уделено на конгрессе ASCO-2018, где обсуждались перспективные комбинированные режимы (осимертиниб с бевацизумабом, ингибиторами MET, с химиотерапией).

Наше клиническое наблюдение подтверждает важную роль повторных биопсий опухоли (как альтернатива – жидкостных биопсий) после приобретения лекарственной устойчивости на фоне таргетной терапии. Полученные результаты морфологического и молекулярно-генетического исследований в клиническом случае позволили индивидуализировать лечебную тактику у пациентки. Общая продолжительность терапии с включением осимертиниба составила 13 месяцев. В настоящее время пациентка жива и продолжает лечение.



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

ЛИТЕРАТУРА

- Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive nonsmall-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3327-3334.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 239-246.
- Nishino M, Cardarella S, Jackman DM et al. RECIST 1.1 in NSCLC patients with EGFR mutations treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: comparison with RECIST 1.0. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 201: W64-71.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, 361: 947-957.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2017, 376: 629-640.
- Riely GI, Yu HA. EGFR: the paradigm of an oncogene-driven lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 2221-2226.
- Yu PP, Vose JM, Hayes DF. Genetic cancer susceptibility testing: increased technology, increased complexity. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 3533-3534.

9. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 2240-2247.
10. Finlay MR, Anderton M, Ashton S, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. *J Med Chem*, 2014, 57: 8249-8267.
11. Gainor JF, Shaw AT. Emerging paradigms in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3987-3996.
12. Onitsuka T, Uramoto H, Nose N, et al. Acquired resistance to gefitinib: the contribution of mechanisms other than the T790M, MET, and HGF status. *Lung Cancer*, 2010, 68: 198-203.
13. Lfnger CJ. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer? *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3303-3306.
14. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*, 2011 Mar 23, 3(75): 75ra26.
15. Thomson S, Buck E, Petti F, Griffin G et al. Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity of non-small-cell lung carcinoma cell lines and xenografts to epidermal growth factor receptor inhibition. *Cancer Res*, 2005 Oct 15, 65(20): 9455-62.
16. Qiuxiang Ou, Xue Wu, Hua Bao et al. Investigating novel resistance mechanisms to third generation EGFR TKI osimertinib in non-small cell lung cancer patients using next generation sequencing. *J Clin Oncol*, 2017, suppl. 2572.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Нелюбина Лидия Александровна – к.м.н., научный сотрудник отделения хирургического №13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Реутова Елена Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического №13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, и.о. зав. отделением хирургическим №13 (клинических биотехнологий) торако-абдоминального отдела

Юдин Денис Иванович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического №13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Маринов Димитр Тодорович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического №13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Мочальникова Валерия Васильевна – врач-патологоанатом отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Козак Елена Николаевна – врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

ИНФОРМАЦИОННОЕ
И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ
В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ



Журнал отличается
четкая практическая
направленность и
наглядность в описании
новых (рациональных)
методик лечения

- 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

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, действующ-

щего 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.