

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

онкология, гематология
и радиология №1, 2019

№

3

К.м.н.
Е.И. ДРОГОМИРЕЦКАЯ
об индивидуальном
подходе к выбору
периоперационной
инфузионной терапии

6

Эффективность
эрибулина
при первично-
множественном
метахронном раке
молочной железы
и раке яичников

10

Ниволумаб – основа
комбинированной
иммунотерапии
рака легкого

36



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



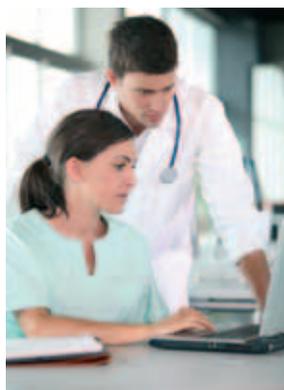
НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии

Матричная железа (L50)
 Центральная нервная система
 ХИМИЧЕСКАЯ
 Соединительная ткань (С81-96) ГОР
 Матричная железа (С73) ТРАХЕЯ, БРОНХИ, ЛЕГКОЕ
 Меланома кожи
 КОЖА (кроме актиничной) (С44)
ПАСПОРТ
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ
РАТ/КТ СЛУЖБЫ СУБЪЕКТА
 ИНФРАСТРУКТУРА АДРБ
 Количество врачей онкологической службы
 Количество врачей онкологической службы
ЦИКЛОТРО
 Аппараты для брахитерапии
 со встроенным коллиматором
 пациента рентгеновским излучением
 Планарные диагностические гамма-камеры
 для конформной
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
 ЛИНЕЙНЫЕ УСКОРИТЕЛИ
 для конформной
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
 для конформной
 по дыханию пациента
 лучевой терапии
 СИСТЕМЫ
 для конформной
 лучевой терапии
 АМНИОТИЧЕСКАЯ
 для конформной
 лучевой терапии





news@nop2030.ru

реклама

20-23 ИЮНЯ 2019, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Конгресс-отель «Прибалтийская Park Inn»,
ул. Кораблестроителей, 14



БЕЛЫЕ НОЧИ

Петербургский международный
онкологический форум

**...БОЛЬШЕ
ЧЕМ ОНКОЛОГИЯ**



FORUM-ONCO.RU

Организационный
комитет:

+7 (812) 439 95 82

При научной поддержке:



ФГБУ
НМИЦ ОНКОЛОГИИ
им. Н.Н. Петрова
Санкт-Петербург

Организатор:



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ
СЕВЕРО-ЗАПАДА

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ РАДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



XI НЕВСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ – 2019

Санкт-Петербург
12–13 апреля

Park Inn by Radisson Pribaltiyskaya
Васильевский остров
ул. Кораблестроителей, д. 14

К УЧАСТИЮ В XI МЕЖДУНАРОДНОМ КОНГРЕССЕ ПРИГЛАШАЮТСЯ
РЕНТГЕНОЛОГИ, РАДИОЛОГИ, ЛУЧЕВЫЕ ТЕРАПЕВТЫ, ВРАЧИ УЗД,
РЕНТГЕНОЛАБОРАНТЫ

**РЕГИСТРАЦИЯ В ЛИЧНОМ КАБИНЕТЕ
НА САЙТЕ WWW.SPBRA.RU**


СПРО
www.spbra.ru 2019

Содержание

Люди. События. Даты

- Е.И. ДРОГОМИРЕЦКАЯ:
«Поддерживающая терапия в периоперационном периоде
имеет принципиальные особенности, от которых зависит
дальнейшая тактика противоопухолевого лечения» 6
- «Времена года» в зимнем саду МНИОИ им. П.А. Герцена 8

Клиническая практика

- Д.Д. САКАЕВА, А.В. СУЛТАНБАЕВ, Е.В. ПОПОВА, Н.И. СУЛТАНБАЕВА
Первично-множественный метастатический рак молочной железы
и рак яичников: диагностика и лечение 10

Лекции для врачей

- И.А. АКСЕНОВА, А.С. ДОМОЖИРОВА, Т.С. НОВИКОВА
Анализ выживаемости пациентов со злокачественными
новообразованиями легких в Челябинской области 18
- С.А. БЕХТЕРЕВА, А.С. ДОМОЖИРОВА, А.В. ВАЖЕНИН
Эпидемиологические аспекты первично-множественного рака
эндометрия на основе анализа выживаемости 24
- А.Г. БОЧКОВА, А.С. ДОМОЖИРОВА, И.А. АКСЕНОВА, Л.В. КОВАЛЕЦ
Роль смотровых кабинетов в улучшении показателей выживаемости
больных со злокачественными новообразованиями шейки матки:
данные по Челябинской области за 2005–2015 гг. 30

Медицинский форум

- In nivo veritas: ниволумаб – шаг вперед в прецизионной медицине 36
- Шах и мат: Опдиво в лечении меланомы 44

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Issue 3. Oncology, Hematology
& Radiology. Issue 1

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

F.T. AGEYEV, MD, DMSci, Prof.

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

D.S. BORDIN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. BULANOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci, Prof.

Yu.Yu. KIRYACHKOV, MD, DMSci

G.G. KRIVOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

M.V. PETROVA, MD, DMSci

N.A. PETUNINA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

V.I. RUDENKO, MD, DMSci, Prof.

Ye.A. SABELNIKOVA, MD, DMSci

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.M. SMIRNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

A.M. GARIN (Section Oncology),

I.L. DAVYDKIN (Section Hematology),

B.Ya. ALEXEYEV,

Ye.V. ARTAMONOVA,

N.S. BESOVA,

M.B. BYCHKOV,

S.L. GUTOROV,

A.A. MESHCHERYAKOV,

I.G. RUSAKOV,

V.F. SEMIGLAZOV,

A.G. TURKINA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

A. RODIONOVA

(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Contents

People. Events. Dates

- Ye.I. DROGOMIRETSKAYA: 'Supportive Therapy in the Perioperative Period has Specific Details That Influence Further Tactics of Cancer Treatment' 6
- 'The Seasons' in the Winter Garden of P.A. Hertzen MNIOI 8

Clinical Practice

- D.D. SAKAYEVA, A.V. SULTANBAYEV, Ye.V. POPOVA, N.I. SULTANBAYEVA
Primary Multiple Metachronous Breast Cancer and Ovarian Cancer:
Diagnosis and Treatment 10

Clinical Lectures

- I.A. AKSYONOVA, A.S. DOMOZHIROVA, T.S. NOVIKOVA
Analysis of Survival of Patients with Lung Cancer in the Chelyabinsk Region 18
- S.A. BEKHTEREVA, A.S. DOMOZHIROVA, A.V. VAZHENIN
Epidemiological Aspects of Primary Multiple Endometrial Cancer
Based on Survival Analysis 24
- A.G. BOCHKOVA, A.S. DOMOZHIROVA, I.A. AKSYONOVA, L.V. KOVALETS
The Role of Examination Rooms in Improving Survival Rates of Patients
with Cervical Cancer: Data for the Chelyabinsk Region for 2005–2015 30

Medical Forum

- In Nivo Veritas: Nivolumab – the Step Forward in Precision Medicine 36
- Checkmate: Opdivo in the Treatment of Melanoma 44

Ремаксол для печени – время для жизни!



Препарат инициальной терапии
при поражениях печени
различного генеза

- Воздействует на основные механизмы развития повреждения печени:
 - митохондриальную дисфункцию
 - повреждение клеточных мембран
 - оксидативный стресс
- активирует клеточное дыхание, повышает энергообеспечение
- стимулирует синтез нуклеотидов и обменные процессы в клетках
- способствует увеличению текучести мембран гепатоцитов, восполняет запасы глутатиона



включен в перечень
ЖНВЛП

ПРОИЗВЕДЕНО
ПО GMP

РЕМАКСОЛ. РН. № АСЗ-009/14/05 от 21.08.2017



Инфузионный гепатотропный препарат



Е.И. Дрогомирецкая: «Поддерживающая терапия в периоперационном периоде имеет принципиальные особенности, от которых зависит дальнейшая тактика противоопухолевого лечения»

Адекватная периоперационная терапия – неотъемлемая часть комплексного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. О проблемах ведения больных раком пищеварительной системы, целях и задачах поддерживающей периоперационной терапии как важной составляющей сопровождающего лечения онкологических пациентов, индивидуальном подходе к выбору периоперационной инфузионной терапии и многом другом наш корреспондент беседует с доцентом кафедры госпитальной хирургии им. В.А. Опеля Северо-Западного медицинского университета им. И.М. Мечникова, к.м.н. Еленой Ивановной ДРОГОМИРЕЦКОЙ.



– Елена Ивановна, если проанализировать эволюцию проблем, связанных со злокачественными новообразованиями органов пищеварения, какие из них сегодня наиболее актуальны?

– Основная проблема связана с увеличением числа впервые выявленных больных раком желудочно-кишечного тракта. Это согласуется с данными Минздрава России за 2017 г., представленными в докладе «О состоянии здоровья населения РФ». В докладе показаны шестилетняя тенденция ежегодного увеличения числа впервые выявленных пациентов со злокачественными новообразованиями, снижение одногодичной летальности и увеличение удельного веса пациентов, состоящих на учете пять лет и более.

Значительно возросла доля низкодифференцированных форм абдоминального рака, характеризующихся агрессивным течением, инфильтративным типом роста, ранним лимфогенным и гематоген-

ным метастазированием. Увеличился удельный вес онкологических больных, получивших или получающих хирургическое лечение, химиотерапию, таргетную, лучевую, иммунотерапию, находящихся на длительной нутритивной поддержке и симптоматической терапии. Среди них возросло количество пациентов пожилого и старческого возраста с диссеминированными формами рака. У этих пациентов наблюдаются супрессия иммунитета, подавление регенеративной способности тканей, анемия, тканевая гипоксия, нарушение функционального состояния органов, в том числе печени. Имеют место и специфические осложнения, связанные с особенностями применяемых препаратов, – гепатотоксичность, нефротоксичность и проч.

В данном аспекте трудно переоценить роль поддерживающей терапии, которая становится неотъемлемой частью комплексной терапии онкологических заболеваний и помимо прочего включает в себя профилак-

тику и лечение нежелательных явлений, развивающихся вследствие как собственно злокачественного процесса, так и проводимого противоопухолевого лечения.

– Каковы основные задачи поддерживающей периоперационной терапии?

– Были проанализированы результаты лечения 225 онкологических пациентов, оперированных в нашей клинике госпитальной хирургии с отделением онкологии и получавших поддерживающую терапию с 2000 по 2017 г. На основании анализа выделены стандартные и специфические задачи поддерживающей терапии, а также факторы, опосредованно влияющие на ее характер.

Поддерживающая терапия решала стандартные задачи, модифицированные с учетом особенностей операции и характера хирургических осложнений. Речь идет о коррекции анемии (хронической и острой), профилактике и лечении тошноты



Актуальное интервью

и рвоты, пареза кишечника, коррекции синдрома анорексии, кахексии и слабости, соблюдении баланса между профилактикой и лечением тромбоэмболических осложнений и послеоперационных кровотечений, лечении острого болевого послеоперационного синдрома на фоне хронического, профилактике и лечении инфекционных осложнений, коррекции сердечно-сосудистых осложнений.

С помощью поддерживающей терапии решались специфические задачи, связанные с проведением оперативного вмешательства на органах брюшной полости. Имеются в виду выбор качественного и количественного состава инфузионной терапии в соответствии с современными практическими рекомендациями, учетом фазы периоперационного периода, характера операции и потребностей пациента (так называемая рестриктивная тактика инфузионной терапии в сравнении с либеральной), ежечасный мониторинг потребности в инфузии, отказ от крахмалов и изотонического раствора NaCl с целью восполнения объема.

Решение специфических задач предполагало также коррекцию последствий поражения печени в результате истинной гепатотоксичности применяемых в терапевтической дозе лекарственных препаратов, билиарной гипертензии, воздействия прямых и физических факторов и замещения паренхимы печени опухолевой тканью. Для коррекции последствий поражения печени применялся отечественный препарат Ремаксол.

– Почему именно Ремаксол?

– Совершенствование оказания помощи онкологическим больным диктует необходимость поиска новых подходов к лечению, в том числе к сопроводительной терапии. Особую значимость приобретают разработка и внедрение лекарственных средств, сочетающих гепато- и нефропротективное, а также цитопротективное, дезинтоксикационное, антиоксидантное действие со свойствами метаболического корректора. К таким лекарственным средствам относятся препараты янтарной кислоты и ее

соли – сукцинаты. Сукцинат-метиониновый комплекс Ремаксол обладает тропностью к пораженной печени, что позволяет ему максимально раскрывать фармакологическое действие в органе-мишени и сводит к минимуму нежелательные явления. Ремаксол – сбалансированный инфузионный раствор с доказанным гепатопротекторным действием. Он корригирует митохондриальную дисфункцию, купирует повреждение мембран гепатоцитов и нивелирует окислительный стресс, воздействуя на основные механизмы развития поврежденной печени. Комплексное действие препарата Ремаксол обусловлено его основными компонентами – янтарной кислотой, инозином, никотинамидом, метионином. Это универсальный гепатотропный препарат, применяемый при различных поражениях печени в лечебных и лечебно-профилактических целях.

– Как известно, препарат обладает солидной доказательной базой...

– К настоящему моменту проведены многочисленные исследования эффективности и безопасности Ремаксол. В нашей работе, посвященной особенностям поражения печени при проведении противоопухолевого лечения, показана необходимость ежедневного применения сбалансированного инфузионного раствора Ремаксол в дозе 400 или 800 мл в зависимости от градации тяжести реакции, при лечении гепатотоксической реакции у пациентов с прямым токсическим поражением печени.

При обструктивной желтухе до проведения дренирующей желчные протоки операции предпочтительно применение инфузионного препарата с дезинтоксикационными свойствами без холеретического эффекта, каким является Реамберин. При дренировании желчных протоков препарат Ремаксол вводят в объеме 800 мл в сутки, в связи с выраженным холеретическим эффектом, начиная со дня операции в течение 7–12 дней.

При прямом травматическом воздействии на печень в ранние сроки после операции предпочтительно назначать инфузионные дезинтокси-

кационные препараты – Реамберин с метаболическим и антигипоксическим действием и Ремаксол с метаболическим и холеретическим эффектами для ускорения репарации поврежденной паренхимы печени. Инфузионная терапия с применением Ремаксол как препарата, сочетающего дезинтоксикационные и гепатопротекторные свойства с холеретическим эффектом, показана у пациентов с метастатическим поражением печени. Применение данной тактики позволяет длительно сохранять разовые и курсовые дозы химиопрепаратов в связи с меньшим риском развития реакций.

– Видимо, это позволяет повысить эффективность противоопухолевого лечения...

– Во всяком случае коррекция последствий поражения печени Ремаксолом в рамках решения задач поддерживающей периоперационной терапии помогает в определенной степени улучшить состояние пациентов. Безусловно, существуют клинические рекомендации по ведению периоперационного периода при определенных состояниях, но каждый пациент индивидуален, поэтому к выбору периоперационной инфузионной терапии следует подходить строго индивидуально. Надо также учитывать дополнительные факторы, влияющие на характер терапии, технические особенности операции, необходимость катетеризации центральной вены из-за тромбофлебитов, риски патологических переломов, нефротоксичность предыдущего противоопухолевого лечения и другое. Основная цель поддерживающей терапии заключается в профилактике и купировании нежелательных явлений, возникающих вследствие как собственно злокачественного процесса, так и проводимого противоопухолевого лечения. Периоперационное лечение является важной и неотъемлемой частью сопроводительной терапии онкологического пациента и имеет принципиальные особенности, от которых зависит дальнейшая тактика противоопухолевого лечения. ☺

ОНКОЛОГИЯ



Новые проекты

«Времена года» в зимнем саду МНИОИ им. П.А. Герцена

В зимнем саду Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии 15 января 2019 г. состоялся концерт солистки Московской государственной филармонии, заслуженной артистки России Екатерины МЕЧЕТИНОЙ. Для врачей и пациентов она сыграла 12 пьес фортепианного цикла «Времена года» – одного из самых популярных сочинений П.И. Чайковского.

Генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра радиологии Андрей Дмитриевич КАПРИН, открывая благотворительный вечер, подчеркнул его особую значимость для института: «Сегодня мы открываем цикл творческих вечеров проекта „Арт-терапия в институте Герцена“. Мы надеемся, что эта акция будет содействовать позитивному настрою пациентов с онкологической патологией, психологическому состоянию».

А.Д. Каприн поблагодарил Е. Мечетину и выразил надежду, что подобные творческие вечера станут доброй традицией не только в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена, но и в других онкологических центрах и диспансерах России.

Выбор цикла сочинений П.И. Чайковского не случаен. Трогательные и пронзительные музыкальные картины покоряют искренностью, особым лиризмом, неповторимым музыкальным стилем и характером, которые присущи любому произведению русского композитора. Екатерина не просто виртуозно и талантливо исполнила произведения, она сумела наполнить их особым смыслом и человеческим теплом. Артистка призналась, что для нее большая честь выступать на площадке старейшего



онкологического института страны и принимать участие в таком проекте.

По завершении концерта Екатерина пожелала всем слушателям крепкого здоровья и возможности претворения в жизнь самых смелых надежд и мечтаний.

Уже в скором времени в центре вновь зазвучит классическая музыка. Благотворительные вечера планируется проводить ежемесячно. 🌸





Центральный
научно-исследовательский
институт гастроэнтерологии

28 ФЕВРАЛЯ – 1 МАРТА 2019 г.

ПРИГЛАШАЕМ ПОСЕТИТЬ 45-ю СЕССИЮ ЦНИИГ

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ В ПРАКТИКЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

**Место проведения: Москва, Зубовский бульвар, 4,
пресс-центр МИА «Россия сегодня»**



Первично-множественный метахронный рак молочной железы и рак яичников: диагностика и лечение

Д.Д. Сакаева, д.м.н., проф., А.В. Султанбаев, Е.В. Попова, Н.И. Султанбаева

Адрес для переписки: Дина Дамировна Сакаева, d_sakaeva@mail.ru

Два и более первичных злокачественных новообразования у одной пациентки – явление в общей популяции крайне редкое. На клиническом примере продемонстрированы сложности диагностики и подбора лекарственной терапии при первично-множественном метахронном раке молочной железы (РМЖ) и раке яичников. У предлеченных больных с первично-множественным РМЖ и раком яичников последовательное применение химиопрепаратов значительно улучшает опухолевый ответ на терапию. У пациентки с первично-множественным РМЖ и раком яичников эрибулин при длительном применении продемонстрировал не только высокую эффективность, но и контролируемый профиль безопасности.

Ключевые слова: *первично-множественное злокачественное новообразование, рак молочной железы, рак яичников, терапия предлеченных больных, эрибулин*

Введение

Последние годы в мире наблюдается тенденция к ежегодному увеличению числа больных как с впервые выявленными злокачественными новообразованиями (ЗНО), так и с первично-множественными (ПМ) ЗНО [1, 2]. В 2017 г. в России больных ЗНО насчитывалось 3 630 567, что составляло 2,5% населения страны. Среди впервые выявленных ЗНО в 2017 г. на долю первично-множественных опухолей приходилось 8,1% (34,2 на 100 тыс. населения), в 2016 г. – 7,5%, в 2015 г. – 6,7%. Из числа впервые выявленных ПМ ЗНО доля метахронного рака в 2017 г. достигла 73,6% (36 888 случаев) [3]. От числа больных ЗНО, состоявших на учете в России по состоя-

нию на конец 2017 г. (3 630 567 пациентов), 5,3% (191 095 пациентов) имели ПМ ЗНО [3].

Изучение феномена первичной множественности опухолей приобретает все большую актуальность и значимость. Это прежде всего связано с повсеместным увеличением числа больных с данной патологией [3]. За последние десять лет заболеваемость ПМ ЗНО существенно возросла: если в 2008 г. данный показатель составлял 8,1 случая на 100 тыс. населения [4], то в 2017 г. – 34,2 [3].

По данным разных авторов, среди ПМ ЗНО наиболее распространен рак молочной железы (РМЖ) в сочетании с другими ЗНО (вторая молочная железа, тело матки, желудок, толстая кишка, кожа, яичники) [5–8].

Как известно, гормонозависимые варианты РМЖ ассоциированы с нарушением баланса эстрогенов и прогестеронов. Согласно данной теории, эстрогены и их рецепторы играют центральную роль в злокачественности процесса, поскольку повышенное содержание эстрогенов регулирует экспрессию генов, приводящих к развитию метахронного рака [6].

По данным мировой статистики, РМЖ, который нередко (15,46% случаев) метастазирует в яичники [9–11], занимает первое место как по заболеваемости, так и по смертности [3]. Из десяти наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин всего мира рак яичников находится на седьмом месте [3, 12–13].

В патогенезе РМЖ и рака яичников важную роль играют генетические факторы. Последнее время особое внимание уделяют наследственным синдромам, которые часто сопряжены с развитием ПМ ЗНО [9]. Генетически опосредованными факторами развития РМЖ принято считать мутации генов BRCA1 и BRCA2. При наличии BRCA-мутации повышается риск развития рака противоположной молочной железы [10] и рака яичников [11]. Из всех случаев РМЖ только 25% имеют наследственную природу [12]. У носительниц мутаций BRCA1 и BRCA2 риск развития рака яичников колеблется от 16 до 65%, в общей популяции – 1,5% [13].

ПМ ЗНО представляют сложную и многогранную проблему кли-



нической онкологии. При генерализованных формах ПМ ЗНО возникают сложности с выбором системной лекарственной терапии, позволяющей воздействовать на все гистологические подтипы опухолевой ткани.

В настоящее время системная лекарственная терапия, увеличивающая общую выживаемость больных, признана основным методом лечения метастатического ПМ ЗНО РМЖ и рака яичников. Наиболее значимым показателем эффективности проводимой терапии служит статистически значимое увеличение общей выживаемости. Следует отметить, что далеко не каждый препарат, применяемый при метастатическом РМЖ (мРМЖ), обеспечивает статистически значимое увеличение общей выживаемости при метастатическом ПМ ЗНО.

Клинический случай

Пациентка Г. 1958 года рождения в апреле 2006 г. с жалобами на наличие объемного образования в правой молочной железе обратилась в Республиканский клинический онкологический диспансер (РКОД) (Башкортостан). Семейный анамнез не отягощен. После обследования 20 апреля 2006 г. выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева. Диагностирован рак левой молочной железы, стадия IIА, T2N0M0. Гистология: инфильтрирующая протоковая карцинома, в лимфоузлах метастазы не выявлены. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование рецепторов к эстрогенам (ЭР) и прогестерону (ПР): ЭР +, N=80, ПР+++, N=220, Her2neu (+), Ki67 – 15%. По данным сцинтиграфии скелета от 27 июня 2006 г., метастазирования не выявлено.

В послеоперационном периоде пациентка в течение пяти лет (до 2011 г.) принимала тамоксифен (20 мг/сут, ежедневно). В ходе плановых обследований с 2006 по 2011 г. данных о рецидиве и метастазировании не получено.

В январе 2012 г. в возрасте 54 лет (безрецидивная выживаемость 5 лет 10 месяцев) пациентка обра-

тилась в РКОД с жалобами на увеличение живота, боль в грудной клетке, кашель и головную боль. При объективном осмотре аускультативно выявлено ослабленное дыхание в правом легком. Данные рентгенографии органов грудной клетки (ОГК): правосторонний экссудативный плеврит. Компьютерная томография (КТ) органов малого таза (ОМТ) и органов брюшной полости (ОБП) от 3 февраля 2012 г.: объемное образование 15×12 см в малом тазу.

Как правило, опухолевые плевриты носят вторичный характер и встречаются у 30% онкологических больных [14]. Для проведения адекватного лечения необходима морфологическая верификация, что возможно при цитологическом исследовании плеврального выпота. Как известно, диагностическая эффективность цитологического исследования плеврального экссудата составляет от 15 до 50% [15, 16]. Для определения природы выпота выполнена пункция правой плевральной полости, получено 2 л экссудативной жидкости. Однако цитологическое заключение не содержало данных о метастазировании.

Необходимо отметить, что у пациентки Г. в течение первого года после завершения приема тамоксифена развились клинические и диагностические признаки, которые не исключали метастазирования РМЖ в яичники. Клиническая и диагностическая картина при метастазах РМЖ в яичниках схожа с таковой при раке яичников [17–19]. Это создает определенные проблемы при диагностике. В структуре всех ЗНО яичников метастатические опухоли яичников занимают от 14,7 до 21,1% [5, 12–13].

На момент проведения исследования уровень онкомаркеров находился в пределах нормы: СА 125 – 2 нг/мл, СА 15-3 – 22 нг/мл. После предоперационной подготовки 5 февраля 2012 г. пациентке выполнена экстирпация матки с придатками с резекцией большого сальника. Данные гистологического исследования: умеренно-дифференцированная цистаденокарци-

нома яичника. С февраля по июль 2012 г. проведено шесть курсов противоопухолевой лекарственной терапии: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС 6 один раз в 21 день. Результаты контрольных КТ ОГК, ОБП и ОМТ от 28 июня 2012 г.: данных о метастазировании нет.

В декабре 2012 г. у пациентки появились жалобы на кашель и одышку, по поводу чего она обратилась в РКОД.

Ультразвуковое исследование ОБП и ОМТ от 2 декабря 2012 г.: данных о рецидиве и метастазах не получено. КТ ОГК, ОБП, ОМТ от 5 декабря 2012 г. показала прогрессирование заболевания – в обоих легких множественные метастазы диаметром до 1 см.

При генерализации ПМ ЗНО определить источник метастазирования без морфологической верификации трудно. Рентгенологическая симптоматика метастатических опухолей легких зависит от исходной локализации первичной опухоли и имеет характерные особенности, что при оценке легочных изменений позволяет предположить гистогенез опухоли, особенно в тех случаях, когда он неизвестен. Если для рака яичников характерны изолированное поражение плевры и картина плеврита без специфических рентгенологических признаков, то для РМЖ характерно диссеминированное поражение легочной ткани с очаговыми образованиями различных размеров с четкими контурами, которые хаотично расположены в легочной ткани [21–24]. По данным разных авторов, частота метастатического поражения легких при РМЖ составляет 15–29,4% [25–29]. При раке яичников в 52% случаев наблюдается изолированное поражение плевры с развитием плеврита [30–31].

С учетом наличия плеврита в анамнезе заболевания, а также давности развития РМЖ было принято решение о назначении первой линии системной противоопухолевой лекарственной терапии, применяемой при раке яичников.

С декабря 2012 г. по апрель 2013 г. проведено шесть курсов химиотерапии: паклитаксел 175 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² один раз в 21 день.



Рис. 1. КТ ОГК от 1 апреля 2013 г.: множественные очаги в легких диаметром до 0,3–0,8 см



Рис. 2. Результаты КТ ОГК от 10 февраля 2014 г.: множественные метастазы в легких диаметром от 0,3 до 1,3 см



Рис. 3. КТ ОГК, ОБП от 12 июня 2014 г.: известные пульмонологические очаги округлой формы размерами от 0,3 до 1,2 см

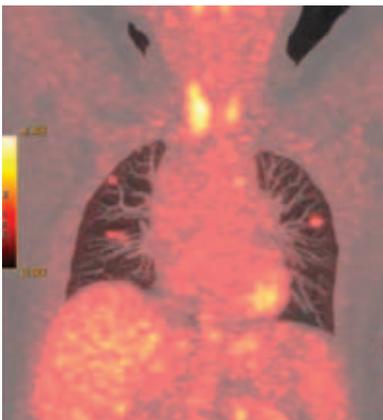


Рис. 4. Сравнение данных ПЭТ КТ от 6 мая 2015 г. и 23 октября 2014 г.

КТ ОГК и ОБП от 13 февраля 2013 г. показала стабилизацию заболевания: в легких множественные метастазы диаметром до 0,9 см, новые очаги не определены. При последующем проведении КТ ОГК от 1 апреля 2013 г. (рис. 1) отмечалась положительная динамика: размеры очагов в легких уменьшились до 0,3–0,8 см.

По завершении химиотерапии больная с мая по октябрь 2013 г. (семь месяцев) находилась под динамическим наблюдением.

При плановой КТ ОГК от 17 октября 2013 г. зафиксирована отрицательная динамика: в обоих легких множественные очаги диаметром от 0,3 до 1,5 см, новые метастатические очаги. Данные лабораторных исследований от 16 октября 2013 г.:

уровень онкомаркеров в пределах нормы (СА 125 – 4,1 нг/мл, СА 15-3 – 27 нг/мл).

С октября 2013 г. по февраль 2014 г. проведено шесть курсов полихимиотерапии (винорелбин 25 мг/м² в первый и восьмой дни + цисплатин 75 мг/м² в первый день один раз в 21 день). При лабораторном исследовании от 4 февраля 2014 г. отрицательной динамики не наблюдалось: СА 125 – 3,5 нг/мл, СА 15-3 – 25 нг/мл. КТ ОГК от 10 февраля 2014 г. (рис. 2) показала стабилизацию заболевания: множественные метастазы в легких диаметром от 0,3 до 1,3 см.

С февраля по июнь 2014 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением (пять месяцев).

В июне 2014 г. больная по собственному желанию прошла обследование и лечение в клинике г. Мангейм.

КТ ОГК и ОБП от 12 июня 2014 г. (клиника г. Мангейм) показала стабилизацию заболевания: известные пульмонологические очаги округлой формы от 0,3 до 1,2 см. Признаков новых метастатических очагов нет (рис. 3).

Очаги в легких расценивались как метастазирование рака яичника. С 25 июля 2014 г. по 3 июня 2015 г. проведена терапия пегилированным липосомальным доксорубицином 20 мг/м² в комбинации с бевацизумабом 10 мг/кг один раз в две недели. КТ ОГК и ОБП от 11 ноября 2014 г. (г. Мангейм): стабилизация заболевания – множественные метастазы в легких диаметром от 0,3 до 1,3 см. В ноябре 2014 г. (на четвертый месяц от начала приема липосомального доксорубицина и бевацизумаба) у пациентки развился ладонно-подошвенный синдром второй степени. Кроме того, она стала отмечать слабость и усталость. В связи с появлением указанных осложнений доза липосомального доксорубицина была снижена на 25% (30 мг внутривенно один раз в две недели + бевацизумаб 10 мг/кг один раз в две недели).

При плановом проведении КТ ОГК и ОБП от 12 февраля 2015 г. (г. Мангейм) отмечалась стабилизация заболевания: очаги диаметром от 0,3 до 1,4 см.

Данные позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) КТ от 6 мая 2015 г. (рис. 4) показали в легких множественные очаги с увеличением размеров (10 × 15 мм, SUVmax – 2,5) и накоплением радиофармпрепарата.

ПЭТ КТ от 23 ноября 2014 г.: стабилизация заболевания.

В июне 2015 г. пациентка стала предъявлять жалобы на усталость, слабость, значительное покраснение ладоней и ступней с образованием пузырей, отечность слизистой оболочки полости рта и носа. Позднее из-за выраженного ладонно-подошвенного синдрома (волдыри, изъязвления, отеки, мешающие ходьбе, пациентка не могла носить обычную одежду и обувь) липосомальный доксорубицин был отменен (выживаемость без прогрессирова-



ния (ВБП) составила 12 месяцев), а внутривенное введение бевацизумаба 10 мг/кг с интервалом один раз в две недели продолжено. В июле 2015 г. выраженность ладонно-подошвенного синдрома уменьшилась.

В сентябре 2015 г. во время очередного контрольного обследования пациентка отмечала улучшение общего состояния при сохранявшейся боли в подошвах стоп при ходьбе, уменьшение симптомов воспаления слизистой оболочки носа. Стул и диурез были в норме, лабораторные анализы стабильны. На КТ ОГК и ОБП от 7 сентября 2015 г. (г. Мангейм) определялись множественные диссеминированные пульмональные очаги в динамике без изменений: стабилизация процесса (очаги диаметром от 0,3 до 1,4 см). Введение бевацизумаба 10 мг/кг один раз в две недели продолжилось.

КТ ОГК и ОБП от 21 марта 2016 г. (г. Мангейм) (спустя семь месяцев после предыдущего контрольного обследования): множественные диссеминированные пульмональные очаги в динамике без изменений (стабилизация процесса). Как следствие, пациентка продолжила лечение бевацизумабом 10 мг/кг один раз в две недели.

Контрольная КТ ОГК и ОБП от 27 июня 2016 г. (г. Мангейм) показала незначительное увеличение диссеминированных пульмональных очагов – на 5–10% (очаги диаметром от 0,4 до 1,6 см) (рис. 5).

В июне 2016 г. появилась одышка. По рекомендации специалистов до октября 2016 г. продолжалось введение бевацизумаба 10 мг/кг один раз в две недели (ВБП – 16 месяцев). В октябре 2016 г. к жалобам на одышку (частота дыхательных движений около 23 в минуту) присоединились жалобы на выраженную боль в костях (позвоночнике). ECOG – 2. С целью купирования болевого синдрома назначена обезболивающая терапия трамadolом 100 мг внутримышечно три раза в день.

При проведении ПЭТ КТ 10 ноября 2016 г. в левой подмышечной области выявлены лимфоузлы

размером до 12 мм, SUVmax – 2,86. В легких множественные метастатические очаги до 19 × 32 мм, SUVmax – 9,5. Метаболически активные очаги определены в С7-, Т1-позвонках (SUVmax – 7,99), в теле Т7-позвонка (SUVmax – 5,23), а также в теле L1-позвонка (SUVmax – 4,9). По данным ПЭТ КТ констатирована отрицательная динамика (рис. 6).

Как уже отмечалось, при РМЖ чаще наблюдается метастатическое поражение костей и легких [25–27, 32–34], при раке яичников – метастазирование в плевру и печень [31].

По данным различных авторов, метастазирование РМЖ имеет место в 70–85% случаев [32–36]. При раке яичников данный показатель значительно ниже – около 9% [35, 36]. Обычно при РМЖ поражаются поясничный и грудной отделы позвоночника – 59 и 57% случаев соответственно [25].

С 24 ноября по 7 декабря 2016 г. проведена дистанционная лучевая терапия в область метастатических очагов в кости средними фракциями (разовая очаговая доза 3 Гр) пять раз в неделю. В объем облучения включены тела позвонков Th1, С7 и Th7 (суммарная очаговая доза 30 Гр). Кроме того, с ноября 2016 г. начата терапия ингибиторами остеолитической активности – деносумаб 120 мг подкожно один раз в 28 дней. Отметим, что в данном случае знание гистогенеза метастазов не изменило бы подходы к применению дистанционной лучевой терапии и ингибиторов остеолитической активности. В январе 2017 г. появилось нарастание одышки, сохранялась незначительная боль в грудном отделе позвоночника.

Для определения тканевой принадлежности метастатических очагов в легких 28 января 2017 г. выполнена трансторакальная биопсия метастатических очагов левого легкого (РКОД, Уфа). По результатам гистологического исследования определялась фиброзная ткань.

Метастатическое поражение легких и костей в большей степени характерно для рака молочной железы, чем для рака яичников. Но поскольку у данной пациентки не определен гистологический тип



Рис. 5. КТ от 27 июня 2016 г.: увеличение диссеминированных пульмональных очагов на 5–10% (очаги диаметром от 0,4 до 1,6 см)

опухолевой ткани, при назначении последующей линии химиотерапии необходимо было учитывать возможность наличия как РМЖ, так и рака яичников.

На основании того что пациентка получала терапию препаратами как антрациклинового, так и таксанового ряда по поводу метастатической стадии заболевания, нами была рассмотрена возможность назначения терапии препаратом, относящимся к группе нетаксановых ингибиторов динамики микротрубочек. Эрибулина мезилат – ингибитор динамики микротрубочек, принадлежащий к галихондриновой группе противоопухолевых средств. Эрибулин является струк-

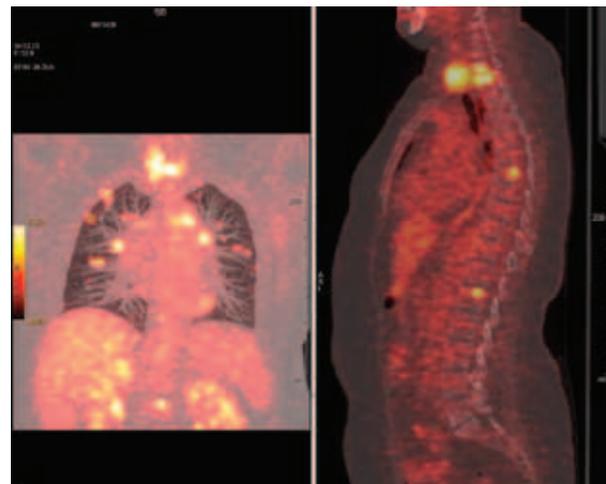


Рис. 6. Результаты ПЭТ КТ от 10 ноября 2016 г.: увеличение диссеминированных пульмональных очагов на 5–10% (диаметр от 0,4 до 1,6 см)

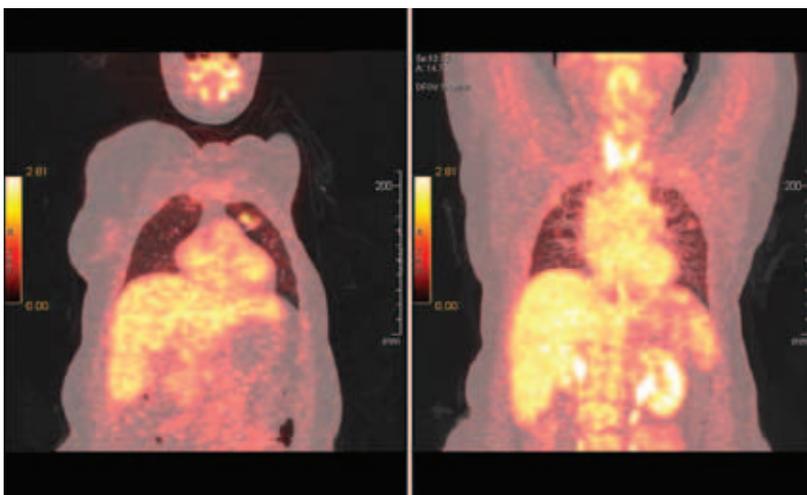


Рис. 7. Результаты ПЭТ КТ от 3 апреля 2017 г.: положительная динамика

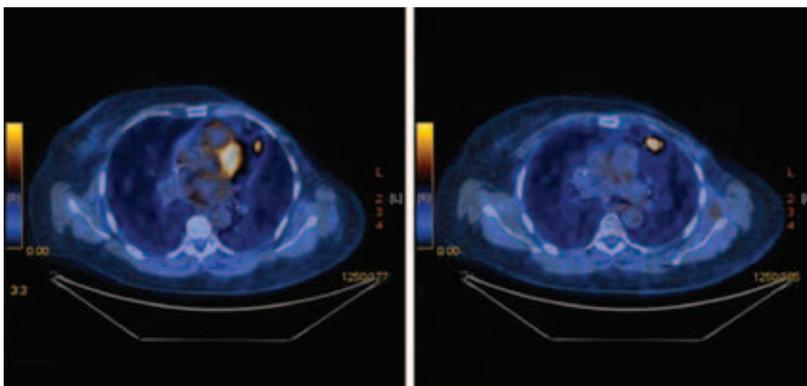


Рис. 8. Результаты ПЭТ КТ от 27 октября 2017 г.: отрицательная динамика



Рис. 9. Результаты ПЭТ КТ от 10 апреля 2018 г.: отрицательная динамика

турно упрощенным синтетическим аналогом галихондрина В, натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadai* (-1, -2), который продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости среди пациенток с диссеминированным РМЖ, получавших в анамнезе не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания, с включением антрациклинов и/или таксанов [37–40]. С 2 февраля 2017 г. больной была начата терапия эрибулином в четвертой линии системной химиотерапии (1,4 мг/м² в первый и восьмой дни каждого 21-дневного цикла), а также терапия деносуабом (120 мг подкожно один раз в 28 дней). В апреле 2017 г. отмечалась общая слабость, других жалоб не было. Лабораторные показатели – без значимых клинических

отклонений. Терапия эрибулином, деносуабом была продолжена. При плановой ПЭТ КТ от 3 апреля 2017 г. зафиксирована положительная динамика: в левой подмышечной области лимфоузел до 6 мм (метаболически не активен), в легких очаги до 22 × 12 мм (SUVmax – 2). Кальцинация остеолитических очагов, очаги активные (рис. 7). Терапия эрибулином была продолжена до октября 2017 г. По данным очередной контрольной ПЭТ КТ от 27 декабря 2017 г., выявлены метастатические очаги с разнонаправленной динамикой. В легких основное количество очагов с кистозной трансформацией, неактивных, в левом легком два очага, увеличенных в размере до 25 × 18 мм и метаболически активных – SUVmax – 4,95. В парамедиастинальных отделах и в базальных отделах легких постлучевой пневмонит (SUVmax – 1,6) (рис. 8). Монотерапия эрибулином в прежней дозе продолжена. Во время очередного контрольного обследования в апреле 2018 г. какие-либо жалобы отсутствовали. Лабораторные анализы – без клинически значимых отклонений. ПЭТ КТ от 10 апреля 2018 г.: в легких множественные метаболически неактивные очаги с кистозной трансформацией. Определены два метаболически активных очага до 30 × 20 мм (SUVmax – 5,7) (ранее 25 × 18 мм, SUVmax – 4,95). В парамедиастинальных отделах и базальных отделах легких постлучевой пневмонит на момент контроля разрешился (рис. 9). С учетом двух метаболически активных очагов, а также разрешившегося пневмонита было принято решение продолжить терапию эрибулином с добавлением эксместана. С 15 апреля 2018 г. по настоящее время пациентка принимает эксместан 25 мг/сут в комбинации с эрибулином. Состояние пациентки удовлетворительное. Показатели биохимического и общего анализа крови – в пределах нормы. При осмотре в октябре 2018 г. жалобы отсутствовали. Лабораторные анализы – без клинически значимых отклонений. ПЭТ КТ от 5 ок-

Обоснованный выбор в пользу увеличения общей выживаемости

ХАЛАВЕН®

БОЛЬШЕ ЧЕМ ВЫЖИВАЕМОСТЬ



ХАЛАВЕН® ДОКАЗАЛ ЗНАЧИМОЕ И ДОСТОВЕРНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МЕДИАНЫ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ:

- с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы, ранее получавших антрациклины и таксаны^{1*}
- с неоперабельной липосаркомой, ранее получавших антрациклины^{2,3**}

* по данным объединенного анализа, в сравнении с препаратами группы сравнения, в том числе винорельбином, гемцитабином, таксанами, антрациклинами: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена у пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы составила 15,1 месяца, в подгруппе сравнения – 12,0 месяцев, $p = 0,008$, при назначении после первой линии терапии.

** по данным исследования 309, в сравнении с дакарбазинем: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена – 15,6 месяца, в подгруппе дакарбазина – 8,4 месяца, $p = 0,0006$

Ссылки: 1. Pivrot X., et al. Annals of Oncology 2016; 27: 1525–1531; 2. Schöffski P., et al. The Lancet 2016; 387: 1629–37; 3. George D. Demetri, Patrick Schöffski, Giovanni Grignani et al Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Dacarbazine. J Clin Oncol 35. © 2017 by American Society of Clinical Oncology <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.71.6605> 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 29.11.2018)

Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 29.11.2018)

Показания: Халавен® показан пациентам с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания, предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты; с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты)). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. Спосіб применения и дози: рекомендуемая доза 1,4 мг/м² вводится внутривенно в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. **Побочное действие (частое и очень частое):** Очень часто ($\geq 1/10$ случаев): нейтропения, лейкопения, анемия, снижение аппетита, периферическая нейропатия, головная боль, диспноэ, кашель, тошнота, запор, диарея, рвота, апатия, артралгия, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, утомляемость/астения, лихорадка, снижение массы тела. Часто ($\geq 1/100$, < 1/10): инфекция мочевыводящих путей, пневмония, кандидоз полости рта, герпес слизистой оболочки полости рта, гипокальциемия, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, ринит, опоясывающий лишай, лимфопения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, гипокалиемия, гипомагниемиа, обезвоживание, гипергликемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, бессонница, депрессия, дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность, повышение слезоотделения, конъюнктивит, вертиго, звон в ушах, тахикардия, «приливы», тромбоэмболия легочной артерии, орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея, боль в животе, стоматит, сухость ротовой полости, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вздутие живота, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, гипербилирубинемия, сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная потливость, сухость кожи, эритема, гипергидроз, ладонно-подошвенная эритродизестезия, боль в костях, мышечный спазм, мышечно-скелетная боль и боль в груди, мышечная слабость, дизурия, воспаление слизистых оболочек, периферический отек, боль, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата ХАЛАВЕН®

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

ООО «Эйсай»
117342, Россия, Профсоюзная ул., 65, стр.1,
Бизнес центр «Лотте», этаж 21, офис 502
Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru



реклама

 **Халавен®**
эрибулин
БОЛЬШЕ ЧЕМ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

RU-HAL-19-00011, февраль 2019



тября 2018 г. показала положительную динамику с полной резорбцией опухолевой ткани (рис. 10). По состоянию на октябрь 2018 г. больная получила 29 курсов эрибулина. Лечение продолжается. Таким образом, на фоне лечения отмечалось увеличение ВБП до 20 месяцев и общей выживаемости свыше 12 лет.

Заключение

Разнонаправленный ответ очагов в легких на режимы химиотерапии может быть обусловлен как гетерогенностью, так и гистогенезом метастатических очагов (метастазы РМЖ и рака яичников). В подобных ситуациях последовательное применение комбинаций и монотерапии цитостатиками, а также их сочетание с таргетными препаратами при метастазах различного гистогенеза позволяет обеспечивать адекватный контроль над опухолью и характеризуется умеренными проявлениями токсичности, что дает возможность продолжать про-

тивоопухолевую лекарственную терапию.

Применение эксеместана в комбинации с эрибулином позволило добиться полной резорбции опухолевой ткани, что обусловлено гетерогенностью гормоночувствительных метастатических очагов.

Наш опыт мультидисциплинарного подхода при ПМ ЗНО показал, что применение хирургических методов лечения, лучевой терапии и различных режимов противопухолевой лекарственной терапии способно обеспечивать адекватный длительный контроль над опухолью.

В рассмотренном случае хорошую эффективность показал препарат эрибулин, который в четвертой линии терапии обеспечил длительный контроль над ростом опухоли, а через 18 месяцев терапии полный регресс метастатических очагов.

Следует также отметить, что проводимая эрибулином терапия сопровождалась управляемым уровнем токсичности и позволила пациентке сохранить качество жизни. ☺

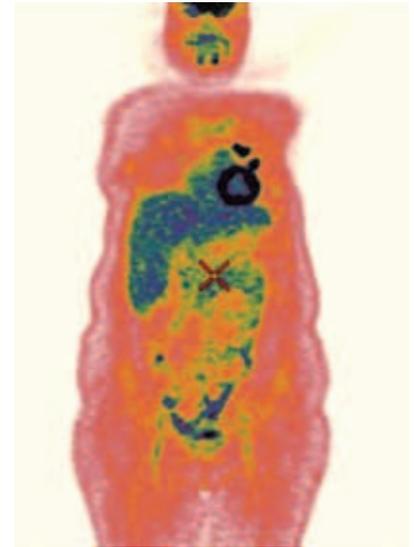


Рис. 10. ПЭТ КТ от 5 октября 2018 г.: положительная динамика

Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Литература

- Luciani A., Balducci L. Multiple primary malignancies // *Semin. Oncol.* 2004. Vol. 31. № 2. P. 264–273.
- Xu L.L., Gu K.S. Clinical retrospective analysis of cases with multiple primary malignant neoplasms // *Genet. Mol. Res.* 2014. Vol. 13. № 4. P. 9271–9278.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
- Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010.
- Пак Д.Д., Аблицова Н.В. Первично-множественный рак молочной железы. М., 2013.
- Секержинская Е.Л. Особенности распространения первично-множественных злокачественных новообразований и их взаимосвязь с экзогенными факторами на модели Алтайского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2010.
- Morris C.R., Perkins C.I., Wright W.E. et al. Impact of inclusion of subsequent primary cancers on estimates of risks of developing cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 1996. Vol. 88. № 7. P. 456–458.
- Van Leewen F.E., Rookus M.A., Benraadt J. et al. Risk factor for contralateral breast cancer. *Dir. On-going Cancer epidemiology.* IARC, DKFZ. Lyon, 1992.
- Schrijver W.A.M.E., Selenica P., Lee J.Y. et al. Mutation profiling of key cancer genes in primary breast cancers and their distant metastases // *Cancer Res.* 2018. Vol. 78. № 12. P. 3112–3121.
- Сытенкова К.В., Гузиева Ж.М., Казаков М.П. и др. Аллельные варианты в генах BRCA1, BRCA2, TP53, ассоциированные с развитием рака молочной железы // *Современная онкология.* 2011. Т. 13. № 3. С. 22–26.
- Акуленко Л.В. О наследственном раке молочной железы, яичников и эндометрия (клиническая лекция) // *Проблемы репродукции.* 2004. № 6. С. 20–27.
- Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2010.
- Максимов С.Я., Имянитов Е.Н., Гусейнов К.Д., Городнова Т.В. Клинические особенности BRCA-позитивного рака яичников // *Сибирский онкологический журнал.* 2013. № 6. С. 14–19.
- Волбуев А.В. Видеоторакоскопия в диагностике опухолевых заболеваний легких и плевры: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
- Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Богатырев В.Н. Дифференциальная цитологическая диагностика плевритов: монография. Барнаул, 2012.
- Переводчикова Н.И., Алексеева Т.Р. Опухолевые плевриты: диагностика и выбор терапевтической тактики // *Международный медицинский журнал.* 2003. № 4. С. 88–93.
- Антошечкина Е.Т. Особенности клиники и факторы прогноза при злокачественных опухолях яичников



- у женщин молодого возраста / Диагностика и лечебная тактика при ранних формах злокачественных опухолей яичников. М., 1984. С. 121–124.
18. Alvarado-Cabrero I., Rodriguez-Gomez A., Castelan-Pedraza J., Valencia-Cedillo R. Metastatic ovarian tumors: a clinicopathologic study of 150 cases // *Anal. Quant. Cytopathol. Histopathol.* 2013. Vol. 35. № 5. P. 241–248.
 19. Yada-Hashimoto N., Yamamoto T., Kamiura S. et al. Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 89. № 2. P. 314–317.
 20. Sokalska A., Timmerman D., Testa A.C. et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 34. № 4. P. 462–470.
 21. Lee S.J., Bae J.H., Lee A.W. et al. Clinical characteristics of metastatic tumors to the ovaries // *J. Korean Med. Sci.* 2009. Vol. 24. № 1. P. 114–119.
 22. Kondi-Pafiti A., Kairi-Vasilatou E., Iavazzo C. et al. Metastatic neoplasms of the ovaries: a clinicopathological study of 97 cases // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011. Vol. 284. № 5. P. 1283–1288.
 23. Fidler I.J., Yano S., Zhang R.D. et al. The seed and soil hypothesis: vascularisation and brain metastases // *Lancet Oncol.* 2002. Vol. 3. № 1. P. 53–57.
 24. Fidler I.J. Seed and soil revisited: contribution of the organ microenvironment to cancer metastasis // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2001. Vol. 10. № 2. P. 257–269.
 25. Друзина И.Г. Метастатические опухоли легких // *Главный врач Юга России.* 2016. № 3 (50). С. 52–54.
 26. Атанасян Л.А., Рыбакова Н.И., Поддубный Б.К. Метастатические опухоли легких. М.: Медицина, 1997. С. 57–61.
 27. Запиров Г.М. Лучевая диагностика и лечение солитарных метастазов в легкие. М.: Медицина, 2001. С. 21–25.
 28. Gale K.E., Andersen J.W., Tormey D.C. et al. Hormonal treatment for metastatic breast cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group Phase III trial comparing aminoglutethimide to tamoxifen // *Cancer.* 1994. Vol. 73. № 2. P. 354–361.
 29. Абдурасулов Д.М. Вопросы лечения, прогнозирования и реабилитация больных с метастатическими опухолями. Ташкент, 1985.
 30. Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли. М., 1984.
 31. Berek J.S., Bertelsen K., du Bois A. et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements // *Ann. Oncol.* 1999. Vol. 10. Suppl. 1. P. 87–92.
 32. Мелько А.И. Прогностическое значение локализации отдаленных метастазов при раке яичников IV стадии // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2006. Т. 17. № 1. С. 26–28.
 33. Manders K., van de Poll-Franse L.V., Creemers G.J. et al. Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group // *BMC Cancer.* 2006. Vol. 6. ID179.
 34. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12. № 20. Pt. 2. P. 6243s–6249s.
 35. Chow E., Finkelstein J.A., Sahgal A., Coleman R.E. Metastatic cancer to the bone / V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* 9th ed.
 36. Abrams H.L., Spiro R., Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases // *Cancer.* 1950. Vol. 3. № 1. P. 74–85.
 37. Galasko C.S. Incidence and distribution of bone metastases // *Clin. Orthop.* 1986. Vol. 210. P. 14–21.
 38. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛП-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 17.10.2017).
 39. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study // *Lancet.* 2011. Vol. 377. № 9769. P. 914–923.
 40. Pivot X., Im S.A., Guo M. et al. Subgroup analysis of patients with HER2-negative metastatic breast cancer in the second-line setting from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesilate versus capecitabine // *Breast Cancer.* 2018. Vol. 25. № 3. P. 370–374.

Primary Multiple Metachronous Breast Cancer and Ovarian Cancer: Diagnosis and Treatment

D.D. Sakayeva, DM, Prof., A.V. Sultanbayev, Ye.V. Popova, N.I. Sultanbayeva

Republican Clinical Oncology Center (Ufa)

Contact person: Dina Damirovna Sakayeva, d_sakaeva@mail.ru

Two or more primary malignancies in one patient – such phenomenon in the general population is extremely rare. The clinical example demonstrated the complexity of diagnosis and selection of drug therapy in primary multiple metachronous breast cancer (BC) and ovarian cancer. In pretreated patients with primary multiple BC and ovarian cancer consequent use of chemotherapy significantly improves tumor response to therapy. In a patient with primary multiple BC and ovarian cancer, eribulin during long-term use demonstrated not only high efficacy, but also a controlled safety profile.

Key words: primary multiple malignancy, breast cancer, ovarian cancer, therapy of pretreated patients, eribulin



¹ Челябинский
областной
клинический центр
онкологии и ядерной
медицины

² Южно-Уральский
государственный
медицинский
университет

Анализ выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями легких в Челябинской области

И.А. Аксенова^{1,2}, А.С. Доможирова, д.м.н., проф.^{1,2}, Т.С. Новикова¹

Адрес для переписки: Ирина Алексеевна Аксенова, 2328033@mail.ru

В Российской Федерации в структуре заболеваемости и смертности злокачественные новообразования легких занимают далеко не последнее место. Так, в Челябинской области пятая часть умерших от злокачественных образований – больные раком легкого. Несмотря на внедрение новых подходов к лечению данного заболевания, существенно снизить смертность от злокачественных новообразований легких не удастся. В данном исследовании рассчитаны и проанализированы показатели выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями легких в зависимости от пола, стадии заболевания, наличия гистологической верификации диагноза, а также гистологического типа опухоли. Проведенный анализ показал, что у мужчин со злокачественными новообразованиями легких уровень выживаемости ниже, чем у женщин, на всех стадиях заболевания. За период 2004–2015 гг. структура морфологических типов опухолей легких изменилась, а именно увеличился удельный вес аденокарциномы, снизилась доля плоскоклеточных новообразований. Пациенты с гистологическим типом опухоли, относящимся к аденокарциноме, имеют самые высокие показатели выживаемости. При морфологически неверифицированном диагнозе злокачественных новообразований показатели выживаемости ниже, чем при морфологически подтвержденном.

Ключевые слова: выживаемость, рак легкого, раковый регистр, морфологическая верификация диагноза

Введение

Во всем мире злокачественные новообразования легких ложатся тяжелым социально-экономическим бременем на больных, онкологическую службу и систему здра-

воохранения в целом. Согласно проекту GLOBOCAN, в 2012 г. зарегистрировано 1,241 млн случаев злокачественных опухолей легких (16,8% всех случаев злокачественных новообразований) [1, 2].

По состоянию на 2015 г., в Челябинской области в общей структуре заболеваемости доля злокачественных новообразований легких составляла 11,8%, злокачественных новообразований толстого кишечника – 12,2%, кожи – 11,6%, молочной железы – 11%, предстательной железы – 7,39%. В структуре смертности пятая часть приходилась на злокачественные новообразования легких. Следует отметить, что злокачественные новообразования легких у мужчин занимают первое место в структуре заболеваемости данной патологией. Показатель заболеваемости у мужчин превышает таковой у женщин в шесть раз [3]. Первоочередная задача онкологической службы – увеличение продолжительности жизни пациентов [4, 5]. Показатели выживаемости имеют высокую практическую значимость. Анализ этих данных позволяет объективно оценить эффективность работы онкологической службы территории в целом (от мероприятий по профилактике рака до лечения, реабилитации, паллиативной помощи), а также служит основанием для корректной расстановки приоритетов в целях дальнейшего развития онкологической службы [6]. Показатели выживаемости на популяционном уровне должны рассчитываться исходя из сформированной базы данных онко-



логических пациентов – популяционного ракового регистра. Необходимы адекватный, полноценный учет всех случаев злокачественных новообразований, сверка случаев смерти по сведениям патологоанатомического бюро и бюро судебно-медицинской экспертизы. Врачи, которые готовят свидетельство о смерти, обязаны корректно формулировать первоначальную причину смерти в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ) 10-го пересмотра, с учетом особенностей течения заболевания, его возможных осложнений, обязательной морфологической верификации диагноза (в ряде случаев после смерти) [7, 8].

На продолжительность периода от установления диагноза до смерти пациента влияет множество факторов: локализация процесса, морфологический тип опухоли, стадия, пол, возраст, сопутствующая патология, проведенное лечение и проч.

Материал и методы

Участниками исследования стали жители Челябинской области с диагнозом злокачественных новообразований легкого (С34), установленным в 2007–2012 гг. Во всех случаях заполнялась форма № 090/У «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования». Впоследствии эти данные вносили в популяционный раковый регистр (разработчик ООО «Новел-СПб») Челябинской области, сформированный на базе организационно-методического отдела Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины. Сведения о каждом пациенте включали пол, возраст, диагноз, стадию заболевания, морфологический тип опухоли, даты явок на диспансерное наблюдение, дату и причину смерти. Для проведения расчетов из указанных данных формировали файл в формате txt (деперсонифицированный). Для расчета показателей выживаемости ис-

пользовали лицензионную компьютерную программу «Расчет показателей выживаемости» (ООО «Новел-СПб»), созданную при участии специалистов НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург).

При оценке выживаемости ключевую роль играла дата установления диагноза. При расчете скорректированной выживаемости во внимание принимались факты смерти только от злокачественных новообразований. Показатели кумулятивной скорректированной выживаемости отражают накопительный итог переживших указанный рубеж.

Все полученные результаты систематизированы и наглядно отражены в виде диаграмм и таблиц.

Результаты и их обсуждение

Одной из главных задач исследования было установление различий между показателями выживаемости среди мужчин и женщин. Анализ кумулятивной скорректированной выживаемости показал существенную разницу между мужской (рис. 1) и женской (рис. 2) популяцией со злокачественными новообразованиями легких (С34) отдельно по стадиям. Так, одногодичная выживаемость у мужчин ($n = 6809$) составила 40,9%, у женщин ($n = 1626$) – 54,7%, трехлетняя – 20,3 и 35,1% соответственно, пятилетняя – 15,1 и 28,7% соответственно. При расчете пол, возраст, разница в гистологическом типе опухоли, наличие сопутствующей патологии не учитывались.

Особое внимание в ходе исследования уделялось разнородности гистологических типов злокачественных новообразований легких, бронхов. Отмечалась динамика изменения удельного веса разных групп гистологических типов. В соответствии с МКБ в области онкологии, все морфологически верифицированные случаи были разделены на четыре группы: плоскоклеточные новообразования (коды 805–808), аденокарцинома (814–838), мелкоклеточный рак (M8041/3-

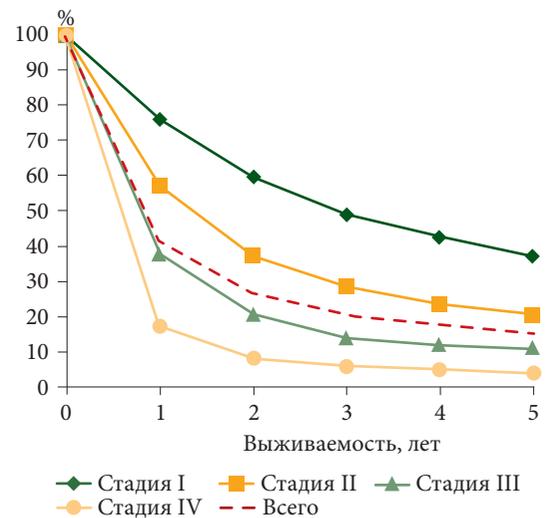


Рис. 1. Кумулятивная скорректированная выживаемость мужчин со злокачественными новообразованиями легких, бронхов (С34)

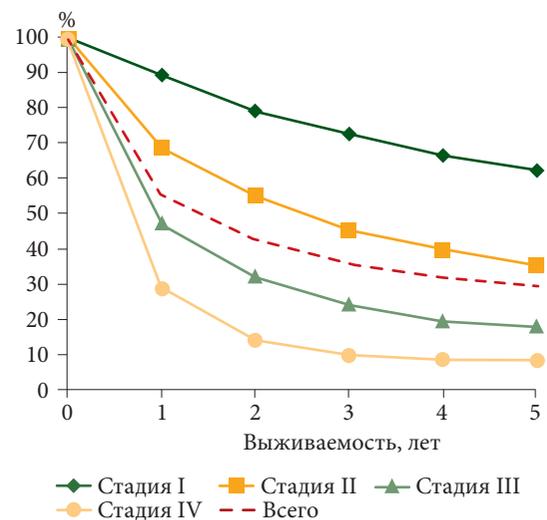


Рис. 2. Кумулятивная скорректированная выживаемость женщин со злокачественными новообразованиями легких, бронхов (С34)

8045/3) и группа, объединившая прочие случаи.

Для большей наглядности временные рамки были расширены (2004–2015 гг.) и прослежена динамика изменения удельного веса разных гистологических типов опухолей (рис. 3).

За указанный период зарегистрировано снижение удельного веса гистологической группы плоскоклеточных новообразований с 54 до 41% и увеличение доли аденокарциномы с 21 до 30%. Удельный вес мелкоклеточного рака прак-

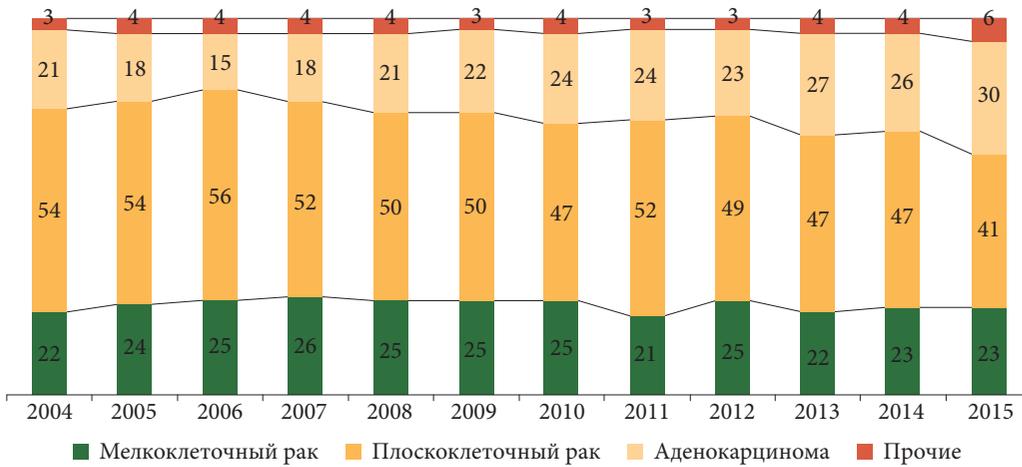


Рис. 3. Изменение гистологической структуры злокачественных новообразований легких, бронхов (С34), %

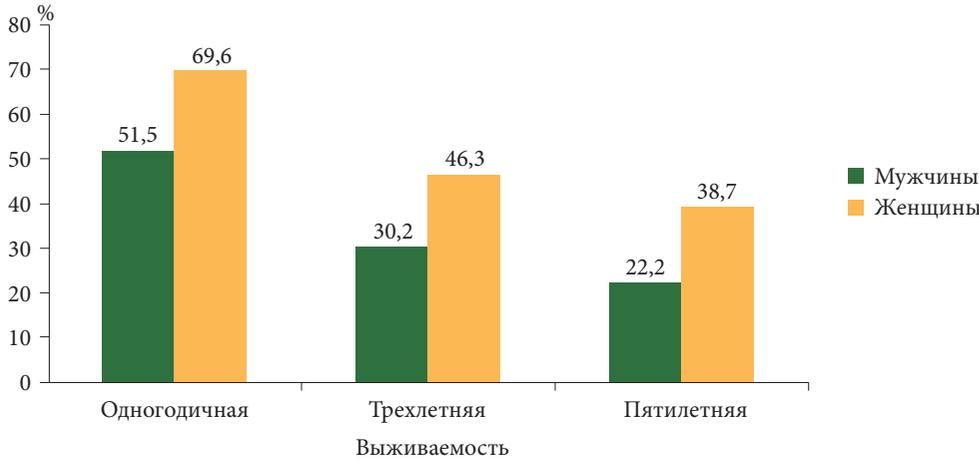


Рис. 4. Кумулятивная скорректированная выживаемость у мужчин и женщин со злокачественными новообразованиями легких, бронхов (С34) с морфологическими типами опухоли, относящимися к группе аденокарцином (коды 814–838 по МКБ в области онкологии)

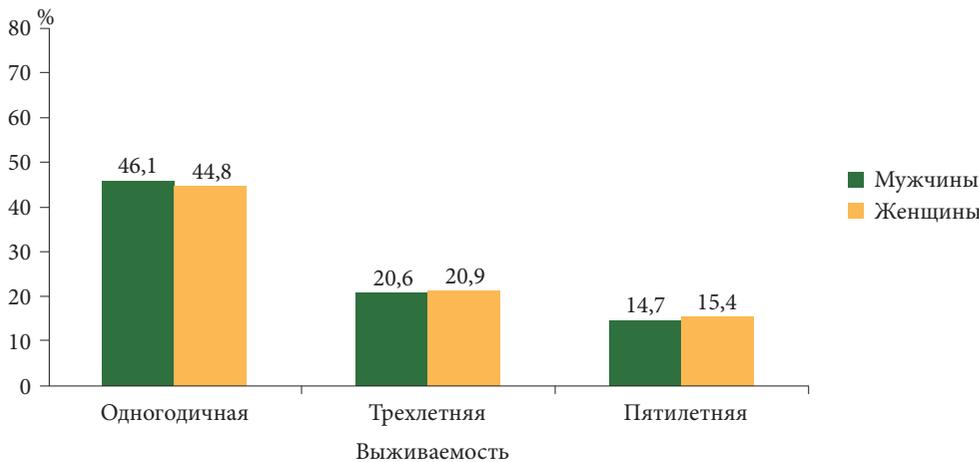


Рис. 5. Кумулятивная скорректированная выживаемость у мужчин и женщин со злокачественными новообразованиями легких, бронхов (С34) с морфологическими типами опухоли, относящимися к группе плоскоклеточных новообразований (коды 805–808 по МКБ в области онкологии)

тически не изменился. Сказанное относится и к группе иных случаев (за исключением 2015 г., когда показатель увеличился с 4 до 6%). В группах плоскоклеточных, мелкоклеточных новообразований и аденокарциномы проанализирована одногодичная, трех- и пятилетняя кумулятивная скорректированная выживаемость у мужчин и женщин со злокачественными новообразованиями легких, бронхов. Самые высокие уровни выживаемости зафиксированы в группе аденокарциномы (рис. 4).

В женской популяции одногодичная выживаемость достигла почти 70%, пятилетний рубеж перешагнули 38,7% женщин. У мужчин одногодичная выживаемость составила чуть более 50%, трех- и пятилетняя – 30,2 и 22,2% соответственно. Обратите внимание: уровень выживаемости у мужчин со злокачественными новообразованиями легких, бронхов во всех исследуемых периодах ниже, чем у женщин (на 16–18%). Скорее всего в данной группе это обусловлено приемом химиотерапевтических препаратов и табакокурением.

Более низкие показатели заболеваемости зарегистрированы в группе плоскоклеточных новообразований (рис. 5).

В отличие от группы аденокарциномы в группе плоскоклеточных новообразований различий в показателях выживаемости в зависимости от пола не зафиксировано. В течение первого года после установления диагноза умерло свыше половины больных как в мужской, так и в женской популяции (скорректированная выживаемость 46,1 и 44,8% соответственно). По истечении трех лет скорректированная выживаемость составила около 20%, пятилетняя выживаемость у мужчин указанной группы – 14,7%, у женщин – 15,4%. Самые низкие показатели выживаемости имели место в группе мелкоклеточного рака (рис. 6).

В группе мелкоклеточного рака выявлены различия между показателями выживаемости у муж-



чин и женщин во всех анализируемых периодах. У женщин со злокачественными новообразованиями легких, бронхов (С34) с гистологическим типом опухоли М8041/3-8045/3 показатели выживаемости приблизились, а в некоторых периодах даже превысили таковые в группе плоскоклеточных новообразований. Среди мужчин со злокачественными новообразованиями легких, бронхов (С34) показатели выживаемости самые низкие в группе мелкоклеточного рака. Одногодичная выживаемость составила всего 34,3%. Показатели трех- и пятилетней выживаемости резко снижены до 13,1 и 9,8% соответственно.

Еще один вопрос, который был затронут в настоящем исследовании, – сравнение группы пациентов с морфологически верифицированным диагнозом злокачественных новообразований легких, бронхов (С34) и группы пациентов с диагнозом, установленным на основании лабораторно-инструментальных исследований.

Причины отсутствия морфологической верификации диагноза различны: невозможность проведения биопсии из-за глубокой локализации опухоли, наличие сопутствующей патологии, отказ пациента от данной манипуляции и проч. Между тем верификация диагноза крайне важна для определения дальнейшей тактики лечения. В то же время не следует забывать о правомочности установления диагноза злокачественных новообразований. Известны случаи, когда при аутопсии подобный диагноз не подтверждался. В группе морфологически верифицированных злокачественных новообразований легких, бронхов (n = 9436) были проанализированы показатели одногодичной, трех- и пятилетней выживаемости как отдельно по стадиям, так и в целом (табл. 1).

Очевидно, что при стадии I заболевания показатели выживаемости достаточно высокие. Одногодичная выживаемость достигала

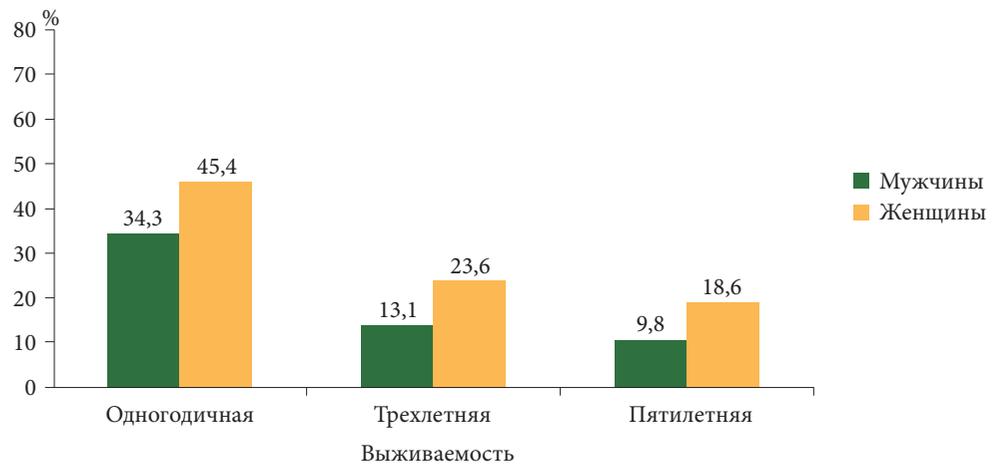


Рис. 6. Кумулятивная скорректированная выживаемость у мужчин и женщин со злокачественными новообразованиями легких, бронхов (С34) с морфологическими типами опухоли, относящимися к группе мелкоклеточного рака (М8041/3–8045/3)

Таблица 1. Анализ кумулятивной скорректированной выживаемости пациентов с морфологически верифицированным диагнозом злокачественных новообразований легких, бронхов (С34) по стадиям и в целом, %

Выживаемость	Стадия				Всего (n = 9436)
	I (n = 1727)	II (n = 1654)	III (n = 3101)	IV (n = 2954)	
Одногодичная	83,1	60,8	42,7	23,1	46,5
Трехлетняя	60,2	30,9	15,2	6,3	23,2
Пятилетняя	47,9	22,3	11,1	4,1	17,5

Таблица 2. Анализ кумулятивной скорректированной выживаемости пациентов с морфологически неверифицированным диагнозом злокачественных новообразований легких, бронхов (С34) по стадиям и в целом, %

Выживаемость	Стадия				Всего (n = 8333)
	I (n = 1470)	II (n = 1623)	III (n = 2265)	IV (n = 2975)	
Одногодичная	76,6	57,3	36,2	15,0	38,0
Трехлетняя	48,5	30,6	15,9	6,3	20,2
Пятилетняя	37,1	24,4	11,1	4,8	15,4

83,1%, трехлетняя – 60,2%, пятилетняя – менее 50%. Обращает на себя внимание тот факт, что пациентов со стадиями III и IV значительно больше, чем пациентов со стадиями I и II. Не случайно показатели выживаемости в общей группе морфологически верифицированных злокачественных новообразований легких, бронхов невысокие, даже показатель одногодичной выживаемости не достиг 50%. Пятилетняя выживаемость во всей указанной группе составила всего 17,5%. Сказанное подтверждает целесообразность внедрения методик по ранней диагностике злокаче-

ственных новообразований легких, бронхов. Именно увеличение доли стадий I и II в стадийной структуре предопределяет увеличение выживаемости данной категории пациентов, снижение смертности. Наряду с морфологически верифицированной категорией пациентов был проведен анализ группы пациентов, не имевших при жизни верифицированного диагноза злокачественных новообразований легких, бронхов (табл. 2). Сравнение группы пациентов с морфологически неверифицированными злокачественными новообразованиями легких, бронхов и группы с установлен-



ным морфологическим типом опухоли продемонстрировало более низкие показатели скорректированной выживаемости пациентов со стадией I заболевания во всех исследуемых периодах, а также одногодичную выживаемость на всех стадиях.

Более низкие уровни показателей могут свидетельствовать о некорректном установлении стадии заболевания. Вероятно, к пациентам со стадией I были отнесены пациенты с более распространенным опухолевым процессом. Интересно, что в группе морфологически неverified пациентов почти у 9% пациентов стадия заболевания не определе-

на. В целом показатели одногодичной, трех- и пятилетней скорректированной выживаемости в группе с морфологически verified диагнозом выше, чем в группе без верификации.

Заключение

Как продемонстрировали данные проведенного исследования, показатели выживаемости у мужчин со злокачественными новообразованиями легких на 14–15% ниже, чем у женщин. Показатели выживаемости пациентов снижаются с увеличением стадии. Поэтому крайне актуальным является совершенствование мероприятий по ранней диагностике

злокачественных новообразований легких, бронхов.

Проанализировав структуру морфологических типов опухолей за период 2004–2015 гг., можно констатировать, что имеет место тенденция к увеличению удельного веса аденокарцином и снижению доли плоскоклеточных новообразований. Выживаемость при аденокарциноме легких, бронхов значительно выше, чем при плоскоклеточном или мелкоклеточном раке.

У пациентов с морфологически verified диагнозом показатели выживаемости выше, чем у пациентов без морфологического подтверждения заболевания. ☺

Литература

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase № 11 // <http://globocan.iarc.fr>.
2. Stewart B.W., Wild C.P. World Cancer Report 2014. WHO press, Lyon, 2014.
3. 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» Минздрава России, 2017.
4. Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг. // http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/5/9789244506233_rus.pdf.
5. Джемал А., Винеис П., Брей Ф. и др. Атлас по онкологии. 2-е изд. Атланта, штат Джорджия: Американское онкологическое общество, 2014 // <http://canceratlas.cancer.org/assets/uploads/2015/05/Cancer-Atlas-Russian-Compressed.pdf>.
6. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2006.
7. Bray F., Znaor A., Cueva P. Planning and developing population-based cancer registration in low- and middle-income settings. IARC Tech. Publ. № 43. Lyon, 2014.
8. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. Часть II. СПб.: Издательско-полиграфическая компания «Коста», 2011.

Analysis of Survival of Patients with Lung Cancer in the Chelyabinsk Region

I.A. Aksyonova^{1,2}, A.S. Domozhrova, DM, Prof.^{1,2}, T.S. Novikova¹

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

² South Ural State Medical University

Contact person: Irina Alekseyevna Aksyonova, 2328033@mail.ru

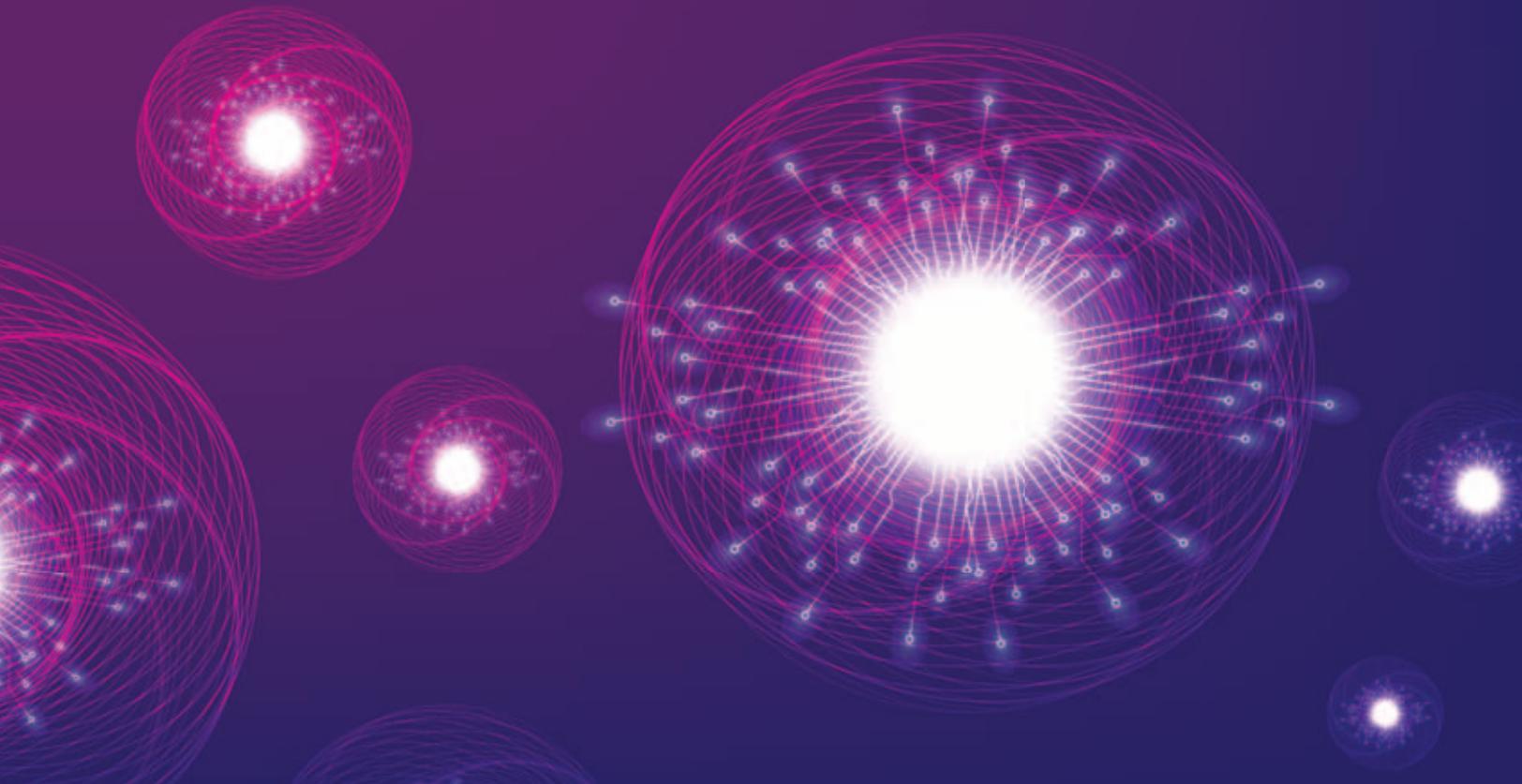
In the Russian Federation in the structure of morbidity and mortality malignant neoplasms of the lungs occupy not the last place. Thus, in the Chelyabinsk Region, the fifth of died of malignant tumors – the patients with lung cancer. Despite the introduction of new approaches to the treatment of this disease, it is not possible to reduce significantly the mortality from lung cancer. In this study, the survival rates of patients with lung cancer depending on sex, stage of the disease, the presence of histological verification of the diagnosis, as well as the histological type of tumor were calculated and analyzed. The performed analysis showed that men with lung cancer have lower survival rates than women at all stages of the disease. During the period of 2004–2015, the structure of morphological types of lung tumors changed, namely, the proportion of adenocarcinoma increased, the proportion of squamous cell tumors decreased. Patients with the histological type of tumor related to adenocarcinoma have the highest survival rates. In patients with morphologically unverified diagnosis of malignant neoplasms survival rates are lower than in patients with morphologically confirmed diagnosis.

Key words: survival, lung cancer, cancer register, morphological verification of diagnosis



5 АПРЕЛЯ 2019
МОСКВА

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO ИММУНООНКОЛОГИЯ



реклама

www.rosoncweb.ru



¹ Южно-Уральский
государственный
медицинский
университет

² Челябинский
областной
клинический
центр онкологии
и ядерной медицины

Эпидемиологические аспекты первично-множественного рака эндометрия на основе анализа выживаемости

С.А. Бехтерева, к.м.н.¹, А.С. Доможирова, д.м.н., проф.^{1,2},
А.В. Важенин, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Светлана Александровна Бехтерева, Bekhterevasvetlana@gmail.com

Первичная множественность злокачественных опухолей является наименее изученной областью онкологии. Актуальность проблемы не вызывает сомнений из-за роста числа больных полинеоплазией. Особенно это касается опухолей женской репродуктивной системы. На основании данных Челябинского областного клинического онкологического диспансера за 15 лет проведен анализ частоты, сочетаний, интервалов возникновения опухолей, возраста и выживаемости пациенток с полинеоплазией репродуктивной системы на примере первично-множественного рака эндометрия.

Ключевые слова: *первично-множественные злокачественные опухоли, рак эндометрия, синхронное и метастатическое возникновение опухолей, выживаемость*

Введение

В настоящее время в мире насчитывается свыше 1,2 млн женщин, страдающих раком органов репродуктивной системы [1]. Тенденции динамики заболеваемости данной патологией в отдельных географических регионах мира свидетельствуют об увеличении числа вновь заболевших раком эндометрия [1, 2]. По наблюдениям SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) Национального института рака США, годовой прирост рака эндометрия в 2003–2012 гг. составил 1,1%, причем показатели заболеваемости более чем в два раза превысили российские [2].

В России также отмечается рост показателей заболеваемости раком эндометрия [3–5]. Высокие показатели заболеваемости определяют профилактику рака органов женской репродуктивной системы как приоритетное направление в здравоохранении всех стран мира. Рак эндометрия занимает второе место среди опухолей репродуктивной системы у женщин после рака молочной железы. Удельный вес рака эндометрия в России в 2017 г. составил 7,8% среди всех злокачественных новообразований у женщин [5]. Заболеваемость раком эндометрия ежегодно растет. В 2017 г. в Челябинской области

этот показатель составил 37,66 на 100 тыс. женского населения. Грубый показатель заболеваемости раком эндометрия в 2017 г. по России составил 33,11 на 100 тыс. женского населения, среднегодовой темп прироста – 3,25%. Показатель одногодичной летальности остается высоким – 9,5% в 2017 г. (общероссийский – 8,2%). При этом в 2017 г. преобладали I и II стадии заболевания – 62,1 и 19,1% соответственно (по России – 84,1%). Показатель запущенности рака эндометрия в Челябинской области в 2017 г. был ниже общероссийского – 12,9 против 14,5% соответственно. Стандартизованный показатель смертности от рака эндометрия в Челябинской области в 2017 г. составил 4,36 на 100 тыс. населения (общероссийский – 4,00 на 100 тыс. населения) [4, 5]. Выделяют два патогенетических варианта рака эндометрия [6–11]. Ряд авторов указывают на преобладание первого патогенетического варианта, характеризующегося эндокринно-обменными нарушениями, что обуславливает большую гормонозависимость и гормоночувствительность рака эндометрия, его меньшую автономность и агрессивность, а следовательно, лучший прогноз [6–10].



Заболееваемость первично-множественным раком (ПМР) в России неуклонно растет. В 2017 г. данный показатель составил 34,1 на 100 тыс. населения (впервые выявлено 50 100 больных ПМР), или 8,1% от всех впервые выявленных больных злокачественными новообразованиями. В Челябинской области в 2017 г. выявлено 1526 больных ПМР (9,2% от всех впервые выявленных больных злокачественными новообразованиями в Челябинской области) [4].

Более высокие показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями в Челябинской области по сравнению с РФ свидетельствуют о более высокой частоте ПМР в регионе. В официальных формах сведения о первично-множественных опухолях не классифицированы по нозологическим группам. Кроме того, такой информации недостаточно для анализа. Это делает проблему ПМР еще более актуальной.

Заболееваемость раком эндометрия в Челябинской области выше, чем в России в целом. Исходя из этого можно предположить, что частота ПМР (рак эндометрия может быть первой опухолью, второй и т.д.) в Челябинской области должна быть выше, чем в России.

Материал и методы

Объектом исследования стали больные первично-множественным раком эндометрия, получавшие лечение в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины (ЧОКЦОиЯМ) с 1999 по 2013 г. При обработке материала использовались рекомендации Международного агентства по изучению рака по определению ПМР: признание существования двух или более первичных злокачественных новообразований не зависит от времени их выявления. Новообразования считаются возникшими синхронно, если диагноз второго злокачественного новообразования был ус-

тановлен менее чем через шесть месяцев после выявления первой опухоли. Опухоли, диагностированные с временным интервалом свыше шести месяцев, рассматриваются как метасинхронные. Последовательность возникновения опухолей устанавливали согласно классификации И.Ф. Зисмана и Г.Д. Кириченко (1978 г.): метасинхронные, синхронные, метасинхронно-синхронные и синхронно-метасинхронные.

Синхронные и метасинхронные опухоли делятся на мультицентрические множественные в одном органе, системные опухоли и опухоли парных органов, несистемные множественные опухоли различных органов [12]. К ПМР эндометрия относили сочетание двух и более опухолей, одна из которых локализовалась в эндометрии [7, 8, 12, 13].

При ведении популяционного ракового регистра в ЧОКЦОиЯМ используется компьютерная программа ООО «Новелл-СПб» и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (научный разработчик). Показатели выживаемости онкологических больных Челябинской области рассчитывались в автоматизированном режиме. Использовалась компьютерная программа «Расчет показателей выживаемости» – приложение к ПРР ООО «Новелл-СПб» (свидетельство о госрегистрации № 2009610723 от 30 января 2009 г.), разработанное под руководством профессора В.М. Мерабишвили (ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург). Дата установления диагноза служила точкой отсчета на популяционном уровне. При расчете показателей выживаемости учитывались пол, состояние на конец года (жив, умер от злокачественных новообразований, от других заболеваний, в результате осложнений, связанных с лечением, выехал, диагноз не подтвердился), дата последнего контакта, причина и дата смерти, код диагноза, морфологический тип опухоли,

стадия, дата выезда или снятия с учета. Для определения выживаемости в группе больных ПМР репродуктивной системы проводилась выборка по начальному и конечному годам установления диагноза, периоду наблюдения, нозологии, гистологии, диапазону гистологических опухолей, стадиям, диапазону стадий, полу, возрасту. Выбывшими считались больные с неподтвержденным диагнозом, выехавшие за пределы региона, те, у кого отсутствовала дата последнего контакта, и пациенты, информации о состоянии которых на конец года не было. Показатели скорректированной выживаемости рассчитывались актуальным методом. Расчеты вероятной продолжительности жизни выполнялись с использованием таблиц смертности населения (N_i – число больных, оставшихся в живых через i лет после постановки диагноза и имевших риск умереть в интервале $i, i + 1$, где $i = 0, \dots, j - 1$; M_i – число умерших в интервале $i, i + 1$; J – число лет наблюдения). В настоящем исследовании проведен анализ скорректированной кумулятивной выживаемости женского населения Челябинской области с ПМР яичников за 2003–2012 гг. Показатель скорректированной выживаемости учитывает причины смерти больных только от злокачественных новообразований. Каждый отдельно взятый период расчета показателя отражает накопительный итог переживших указанные периоды (от исходного числа пациенток). Методом сплошной выборки проведен ретроспективный анализ историй болезни больных ПМР эндометрия за 15 лет (1999–2013 гг.). Проанализированы сочетания, интервалы возникновения опухолей, возраст больных, а также скорректированная одногодичная, трех- и пятилетняя выживаемость больных полинеоплазией эндометрия в сравнении с солитарным раком эндометрия.



Таблица 1. Сочетания ПМР эндометрия при метахронном, метахронно-синхронном, синхронно-метахронном развитии

C54 – первая опухоль (n = 49)			C54 – вторая опухоль (n = 77)			C54 – третья опухоль (n = 6)		
Локализация второй опухоли			Локализация первой опухоли			Локализация первой и второй опухоли		
МКБ	Абс.	%	МКБ	Абс.	%	МКБ	Абс.	%
C50	7	5,3	C50	36	27,27	–	–	–
C53	3	2,27	C44	7	5,3	C44	1	0,75
C73	1	0,75	C43	2	1,5	C73	1	0,75
C56	31	23,48	C34	1	0,75	C50	3	2,27
C20	1	0,75	C56	22	16,6	C53	1	0,75
C18	1	0,75	C64	3	2,27	–	–	–
C67	2	1,5	C67	1	0,75	–	–	–
C44	7	5,3	C81	1	0,75	–	–	–
C52	2	1,5	C19	1	0,75	–	–	–
–	–	–	C18	1	0,75	–	–	–
–	–	–	C73	5	3,78	–	–	–
–	–	–	C71	1	0,75	–	–	–
Всего	132							

Примечание. МКБ – Международная классификация болезней.

Таблица 2. Сочетания ПМР эндометрия при синхронном развитии

Локализация первой опухоли			Локализация второй и третьей опухоли		
МКБ	Абс.	%	МКБ	Абс.	%
C54	65	100	C50 (левая – 6, правая – 4)	10	15,4
			C52	3	4,6
			C56	25	38,5
			C52	2	3,1
			C67	1	1,5
			C44	3	4,6
			C34	1	1,5
			C51	2	3,1
			C18	5	7,7
			C53	8	12,3
			C20	4	6,2
			C25	1	1,5
Всего				65	100

Результаты и их обсуждение

Проанализированы истории болезни 3115 больных раком эндометрия за 15-летний период. ПМР эндометрия зарегистрирован у 197 (6,3%) пациенток. Преобладали метахронные опухоли – 123 (62,43%) больные. Синхронные опухоли отмечались у 65 (32,9%) больных. У восьми (6,5%) пациенток имело место сочетание трех опухолей при метахронно-синхронном, синхронно-синхронном и синхронно-метахронном раз-

витии. У одной (0,5%) больной наблюдалось сочетание четырех опухолей при метахронно-синхронном развитии. Рак правой молочной железы метахронно сочетался с карциносаркомой эндометрия с интервалом три года, раком шейки матки и базалиомой кожи лица с интервалом 24 года. Рак эндометрия был первой опухолью у 49 (39,8%) больных, второй опухолью – у 77 (62,6%), третьей – у шести (4,87%) пациенток при метахронном развитии. По гисто-

логической структуре преобладали аденокарциномы высокой и умеренной степени дифференцировки (159 (80,7%) пациенток), что мы относили к первому патогенетическому варианту заболевания. Низкодифференцированные формы рака, а также саркомы матки были отнесены ко второму патогенетическому варианту рака эндометрия – 38 (19,2%) случаев.

Анализ сочетаний рака эндометрия показал, что чаще опухоль метахронно сочеталась со злокачественными новообразованиями яичников – 53 (43%) больных, раком молочной железы – 43 (35%) пациентки, реже – базальноклеточным раком кожи – 14 (11,4%), злокачественными новообразованиями шейки матки – три (2,4%) случая, раком щитовидной железы – шесть (4,87%), влагалища – два (1,6%), мочевого пузыря – три (2,4%), злокачественными новообразованиями толстой кишки – пять (4%) случаев (табл. 1). Интервал возникновения второй опухоли при метахронном развитии колебался от года до 29 лет при среднем интервале $9,0 \pm 1,2$ года. Интервал развития между второй и третьей опухолью составил $5,8 \pm 0,5$ года. Анализ возрастной структуры ПМР эндометрия показал, что средний возраст пациенток с первой опухолью – $58,4 \pm 0,5$ года, со второй опухолью – $67,6 \pm 1,32$ года. Отсутствие родов отмечалось у 11 (9%) больных ПМР эндометрия. Число родов варьировалось в пределах 1–12 (среднее значение – 2), аборт – в пределах 1–14 (среднее значение – 3). Выкидыши имели место у 12 (9%) больных, внематочная беременность – у двух (1,6%) пациенток. Таким образом, ПМР эндометрия чаще протекал по первому патогенетическому варианту метахронно, был второй опухолью, чаще сочетался с гормонозависимыми опухолями других локализаций – раком яичников и молочной железы как при синхронном, так и метахронном



развитии. Такие факторы риска, как бесплодие, отмечались у 9% больных ПМР эндометрия. Анализ сочетаний опухолей при синхронном раке эндометрия представлен в табл. 2.

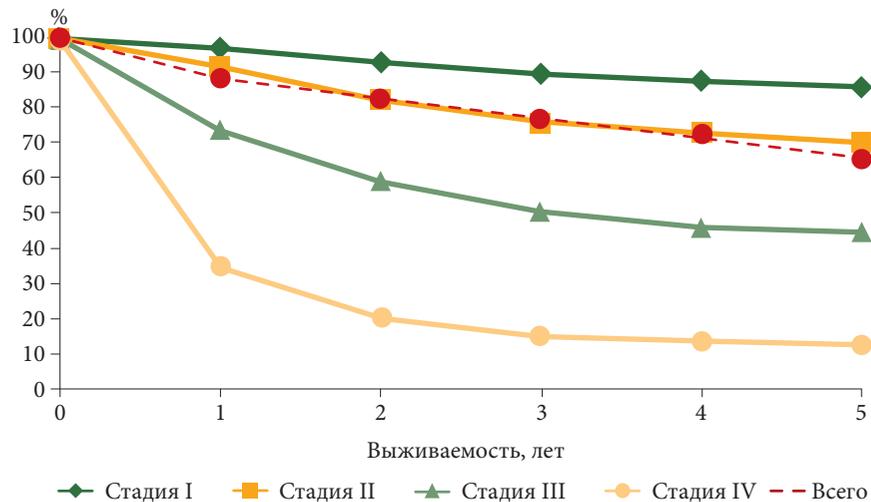
Преобладал первый патогенетический вариант рака эндометрия – 48 (73,8%) больных. Как правило, рак эндометрия при синхронном развитии сочетался со злокачественными новообразованиями яичников – 25 (38,5%) и раком молочной железы (чаще левой) – десять (15,4%) случаев. У одной больной имела место тройная локализация опухоли при синхронном развитии (рак эндометрия синхронно сочетался с опухолью шейки матки и раком левой молочной железы).

Как показал расчет уровня скорректированной кумулятивной выживаемости в исследуемой группе пациенток с ПМР эндометрия, одногодичная выживаемость всей группы составила 97,9%, трехлетняя выживаемость – 76,9%. Пятилетний рубеж после установления диагноза перешагнули 65,5% больных.

Для сравнения были проведены расчеты скорректированной кумулятивной выживаемости больных всей популяции женского населения Челябинской области с установленным диагнозом рака эндометрия за тот же период. Один год пережили 86,9% больных, три года – 75,0%, свыше пяти лет – 70,4% пациенток с солитарным раком эндометрия.

Очевидно, что одногодичная и трехлетняя выживаемость в группе пациенток с ПМР эндометрия выше, чем во всей популяции больных раком эндометрия, во все указанные периоды. Показатель пятилетней выживаемости больных ПМР эндометрия оказался на 4,9% ниже, чем при солитарном раке эндометрия.

Кривая показателя скорректированной кумулятивной выживаемости в исследуемой группе расположилась между I и II стадией в общей популяции. По по-



Выживаемость	Стадия					ПМР эндометрия
	I	II	III	IV	всего	
Одногодичная	96,8	91,6	73,1	34,6	86,9	97,9
Трехлетняя	89,5	75,6	50,3	15,0	75,0	76,9
Пятилетняя	85,5	69,9	44,5	12,5	70,4	65,5

Скорректированная кумулятивная выживаемость женского населения Челябинской области со злокачественными новообразованиями эндометрия (С54) в 2003–2012 гг.

казателю одногодичной и двухлетней выживаемости кривая приблизилась к I стадии, а по показателю трех- и пятилетней выживаемости практически совпала с общей кривой показателя выживаемости в остальной популяции (рисунок).

Закключение

Частота ПМР эндометрия за 15 лет (1999–2013 гг.), по данным ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ», составила 6,3%. Преобладал первый патогенетический вариант заболевания (80,7%). Рак эндометрия чаще был второй опухолью, развивался метасинхронно (62,43%) при среднем интервале между первой и второй опухолью $9,0 \pm 1,2$ года, между второй и третьей – $5,8 \pm 0,5$ года. Средний возраст пациенток с первой опухолью составил $58,4 \pm 0,5$ года, со второй опухолью – $67,6 \pm 1,2$ года. Вторые опухоли развивались чаще в яичниках и молочной железе, то есть в гормонозависимых органах. Синхронные опухоли зарегистрированы у 32,9% больных.

В большинстве случаев рак эндометрия синхронно сочетался со злокачественными новообразованиями яичников, молочной железы и ободочной кишки.

Анализ скорректированной общей кумулятивной выживаемости в исследуемой группе показал, что одногодичная и трехлетняя выживаемость у пациенток с ПМР эндометрия выше, чем во всей популяции больных раком эндометрия, во все указанные периоды. Показатель пятилетней выживаемости больных ПМР эндометрия на 4,9% ниже, чем при солитарном раке эндометрия. Улучшению показателей выживаемости в исследуемой группе способствовали радикальное лечение первой опухоли в силу преобладания локализованных стадий рака эндометрия и систематичность диспансерного наблюдения после лечения первой опухоли. Как метасинхронное, так и синхронное сочетание опухолей эндометрия не препятствует проведению радикального лечения каждой опухоли. Кроме того, преобладание



первого патогенетического варианта, характеризующегося эндокринно-обменными нарушениями, обуславливает большую гормонозависимость и гормоночувствительность как солитарного, так и ПМР эндометрия, его меньшую автономность и агрессивность, а следовательно, лучший прогноз.

Проведенный анализ позволяет говорить о том, что больные, получившие лечение по поводу первичного рака эндометрия, находятся в группе риска по развитию гормонозависимых злокачественных новообразо-

ваний других локализаций, вторых опухолей, имеющих общие этиопатогенетические факторы, такие как повышенная рецепция к прогестерону.

Первичная профилактика рака эндометрия (выявление и лечение предопухолевых поражений, таких как железистая и атипическая гиперплазия, а также полипы эндометрия) сегодня может проводиться и в отношении вторых и третьих опухолей. Система простых и доступных диагностических тестов, интегрированных в систему углубленного обследо-

вания больных раком эндометрия, злокачественных новообразований молочной железы и яичников, позволит своевременно выявлять гормонозависимую полинеоплазию. Оказание женщинам высококвалифицированной диагностической и лечебно-профилактической помощи, выявление предикторов, таких как рецепторы эстрогенов и прогестерона, которые предлагает активно развивающаяся медицинская наука, предотвратит впоследствии бурный рост рака эндометрия, в том числе первично-множественного. ☺

Литература

1. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Жордания К.И. и др. Первично-множественные злокачественные новообразования половых органов у женщин: пути профилактики // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. № 1. С. 51–54.
2. SEER Stat Fact Sheets: Endometrial cancer // <http://seer.cancer.gov/stat-facts/html/corp.html>.
3. Берштейн Л.М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? // Практическая онкология. 2004. Т. 5. № 1 (17). С. 3–8.
4. 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 «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
5. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
6. Берштейн Л.М. Рак эндометрия, эстрогены и метаболический синдром: сценарий усложняется // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60. № 3. С. 254–262.
7. Бохман Я.В. Руководство по практической онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.
8. Максимов С.Я. Первично-множественные опухоли органов репродуктивной системы // Практическая онкология. 2009. Т. 10. № 2. С. 117–123.
9. Bokhman J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma // Gynecol. Oncol. 1983. Vol. 15. № 1. P. 10–17.
10. Liu F.S. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer // Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 46. № 1. P. 26–32.
11. Felix A.S., Weissfeld J.L., Stone R.A. et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer // Cancer Causes Control. 2010. Vol. 21. № 11. P. 1851–1856.
12. Зисман И.Ф., Кириченко Г.Д. Клинические аспекты первичной множественности злокачественных новообразований. Кишинев: Штиинца, 1978.
13. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Первично-множественные злокачественные опухоли. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000.

Epidemiological Aspects of Primary Multiple Endometrial Cancer Based on Survival Analysis

S.A. Bekhtereva, PhD¹, A.S. Domozhirova, DM, Prof.^{1,2}, A.V. Vazhenin, DM, Prof.^{1,2}

¹ South Ural State Medical University

² Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

Contact person: Svetlana Aleksandrovna Bekhtereva, Bekhterevasvetlana@gmail.com

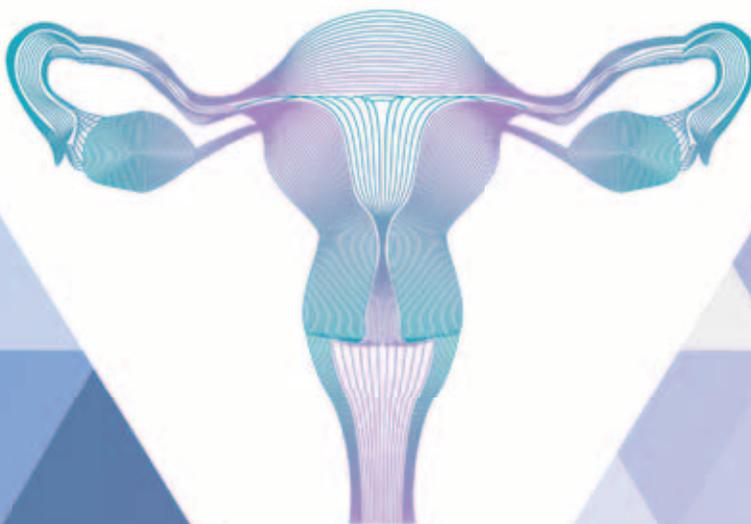
The primary multiplicity of malignant tumors is the least studied area of oncology. The urgency of the problem is not in doubt due to the increase in the number of patients with polyneoplasia. This is especially pressing for the tumors of the female reproductive system. Based on the data of the Chelyabinsk Regional Clinical Oncological Dispensary for 15 years, the analysis was made of the frequency, combinations, intervals of tumors onset, age and survival of patients with polyneoplasia of the reproductive system on the example of primary multiple endometrial cancer.

Key words: primary multiple malignant tumors, endometrial cancer, synchronous and metachronous occurrence of tumors, survival



22-23 МАРТА 2019
МОСКВА

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ



www.rosoncweb.ru

реклама



¹ Южно-Уральский
государственный
медицинский
университет

² Челябинский
областной
клинический центр
онкологии
и ядерной медицины

Роль смотровых кабинетов в улучшении показателей выживаемости больных со злокачественными новообразованиями шейки матки: данные по Челябинской области за 2005–2015 гг.

А.Г. Бочкова¹, А.С. Доможирова, д.м.н., проф.^{1,2},
И.А. Аксенова^{1,2}, Л.В. Ковалец²

Адрес для переписки: Анна Геннадьевна Бочкова, annabochkova7496@mail.ru

В статье представлены индикативные показатели деятельности женских смотровых кабинетов Челябинской области за 2005–2015 гг., а также показатели наблюдаемой и скорректированной выживаемости больных раком шейки матки, рассчитанные с учетом стадии заболевания, возраста пациенток, гистологических форм и обстоятельств выявления опухолей на основании базы данных популяционного ракового регистра региона. Изучение показателей выживаемости больных злокачественными новообразованиями позволяет корректировать работу онкологической службы, ориентировать вектор профилактической и лечебно-диагностической помощи, грамотно использовать ресурсы здравоохранения. В ходе исследования показатели пяти- и десятилетней выживаемости пациенток со злокачественными новообразованиями шейки матки, активно выявленными в смотровых кабинетах, превысили аналогичные показатели в остальной популяции – 62,3 и 55,4% против 55,8 и 46,7% соответственно. Таким образом, перед региональной системой здравоохранения Челябинской области поставлена задача по увеличению частоты диагностирования у женщин ранних форм злокачественных новообразований органов репродуктивной системы и одним из путей решения данной задачи является оптимизация программ по совершенствованию работы смотровых кабинетов.

Ключевые слова: злокачественные новообразования шейки матки, вторичная профилактика, выживаемость, популяционный раковый регистр, смотровые кабинеты

Введение

Злокачественные новообразования являются причиной почти каждой шестой смерти в мире. Ежегодно раком болеет свыше 14 млн человек. По прогнозам экспертов, к 2030 г. эта цифра превысит 21 млн [1]. Всемирная организация здравоохранения сформулировала задачи по сокращению числа подобных преждевременных смертей на 25% к 2025 г. и на треть к 2030 г. [2].

Бесспорным лидером в структуре онкологической заболеваемости россиянок являются злокачественные новообразования органов репродуктивной системы. В России с 2005 по 2015 г. прирост абсолютного числа женщин со злокачественными опухолями репродуктивной системы составил 33% (29 881 пациентка). Наиболее социально значимыми как за рубежом, так и в России считаются злокачественные новообразования шейки матки: по данным проекта GLOBOCAN, в 2012 г. в мире зарегистрировано 527 600 новых случаев заболевания [3, 4].

Ежегодно в России регистрируется свыше 16 тыс. новых случаев злокачественных опухолей шейки матки. При-



рост абсолютного числа заболевших за десять лет составил 28%. В возрастной группе 15–39 лет доля рака шейки матки была максимальной (22,3%), в возрастной группе 40–54 года – 10% (второе ранговое место после рака молочной железы). По прогнозам специалистов, к 2020 г. рост заболеваемости и распространенности злокачественных новообразований шейки матки составит 40%, в экономически развитых странах – 11% [5].

Совершенствование методов лечения больных раком шейки матки за последние 20 лет обошлось системе здравоохранения в 30–40 млрд долларов. Разрыв между эффективностью лечения и его стоимостью постоянно увеличивается.

Несмотря на то что профилактические осмотры играют существенную роль в диагностике опухолей шейки матки (в России активно выявляется 37,4% новых случаев), за последние десять лет доля больных, выявленных при проведении таких осмотров, увеличилась всего на 10%.

Злокачественные новообразования шейки матки в структуре онкологической заболеваемости, по данным популяционного ракового регистра (ПРР) Челябинской области за последние десять лет, стабильно занимают шестое ранговое место (в 2015 г. – 5,0%). Ежегодно в Челябинской области раком шейки матки в среднем болеет свыше 370 женщин, умирает 175. С 2005 по 2015 г. прирост абсолютного числа заболевших злокачественными новообразованиями шейки матки достиг 28,1% и составил в 2015 г. 442 случая (в России 16 710 случаев, прирост показателя 29,3%). Пик заболеваемости пришелся на возрастную группу 40–44 года (56,6 на 100 тыс. населения). Для сравнения: в 2005 г. пик заболеваемости отмечался у пациенток менопаузального возраста – 50–54 года (36,5 на 100 тыс. населения). Иными словами, более чем за десятилетний период произошло заметное «омоложение» контингента заболевших на десять лет.

В 2005–2015 гг. в Челябинской области заболеваемость злокачественными новообразованиями шейки матки в возрастных группах 35–39, 40–44 и 55–59 лет увеличилась в 1,8 раза, а с 2012 г. единичные случаи заболе-

ваемости регистрируются у девочек-подростков, что, несомненно, представляет потенциальную угрозу для трудоспособного и репродуктивного потенциала в будущем.

Смертность от злокачественных опухолей шейки матки в мире составляет около 270 тыс. случаев в год, из них более 85% приходится на страны с низким и средним уровнем доходов, к числу которых относится Россия [2]. В 2015 г. по уровню смертности от злокачественных опухолей шейки матки Челябинская область наряду с 85 субъектами РФ заняла 24-е место (стандартизованный показатель 6,46 на 100 тыс. населения).

Важным показателем качества ранней диагностики онкопатологии является доля злокачественных новообразований, обнаруженных на ранних стадиях, от общего числа выявленных случаев рака. Удельный вес больных с впервые установленным диагнозом злокачественных новообразований шейки матки, выявленных на I–II стадии опухолевого процесса, по Челябинской области не превышает 50% и равняется в среднем 46,1%. В то же время в России этот показатель в среднем достигает 60,4%.

В нашей стране до сих пор не разработана программа скрининга рака шейки матки, вакцинация против вируса папилломы человека не входит в национальный календарь прививок, возраст начала и окончания цитологического скрининга, его периодичность четко не оговорены и носят рекомен-

дательный характер. Поэтому особая роль в предупреждении случаев злокачественных новообразований шейки матки отводится не врачам женских консультаций, а специалистам первичного звена здравоохранения – сотрудникам смотровых кабинетов.

Созданная в начале 1960-х гг. мощная сеть смотровых кабинетов не раз доказывала высокую результативность в активном выявлении злокачественных новообразований. В частности, удельный вес активно выявленных случаев злокачественных новообразований среди всех зарегистрированных больных в то время достигал 40% [6]. Основная задача работников смотровых кабинетов – проведение профилактического осмотра женщин старше 18 лет, обратившихся впервые в течение года в амбулаторно-поликлиническое учреждение в целях раннего выявления хронических, предопухолевых и опухолевых заболеваний.

Целью исследования стала оценка результативности работы смотровых кабинетов Челябинской области в улучшении показателей кумулятивной наблюдаемой и скорректированной выживаемости больных со злокачественными новообразованиями шейки матки за 2005–2015 гг.

Материал и методы

В настоящей работе представлены сведения ПРР Челябинской области за период 2005–2015 гг. о 784 случаях злокачественных новообразований шейки матки, из которых 389 случаев (основ-

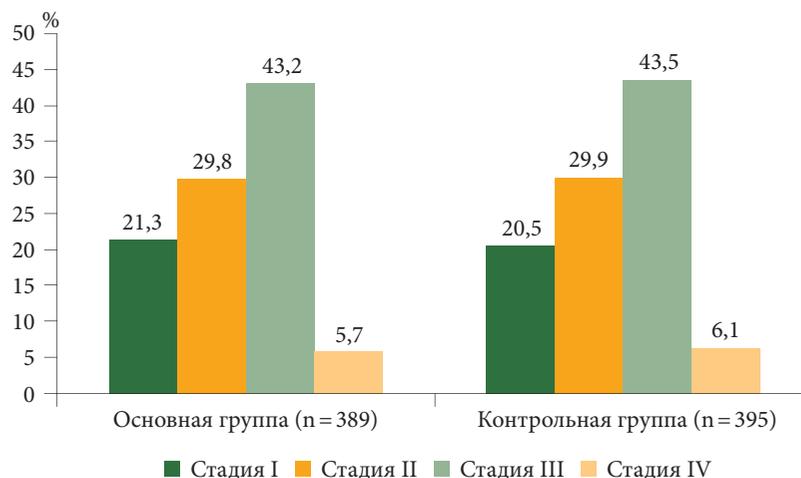


Рис. 1. Распределение пациенток со злокачественными новообразованиями шейки матки по группам в зависимости от стадии заболевания

Онкология

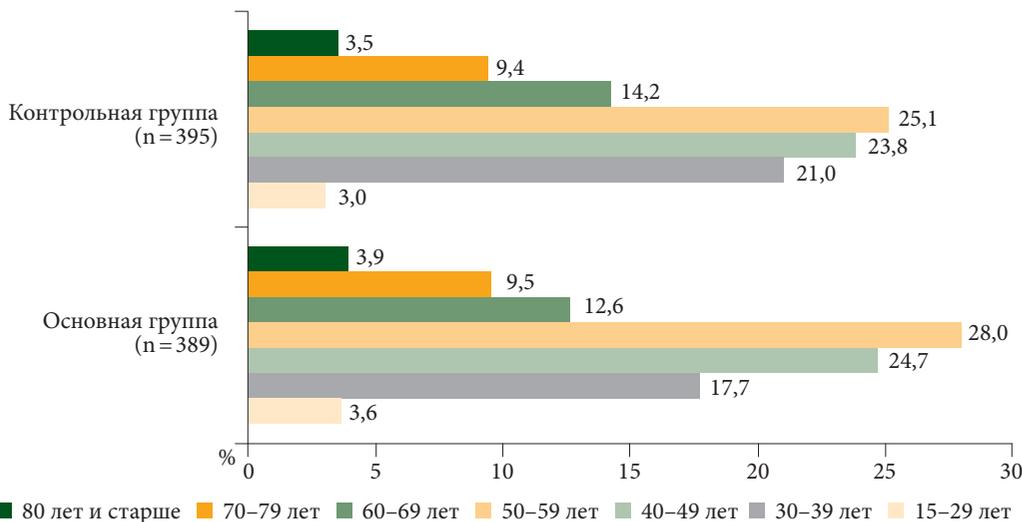


Рис. 2. Распределение пациенток по группам с учетом возраста

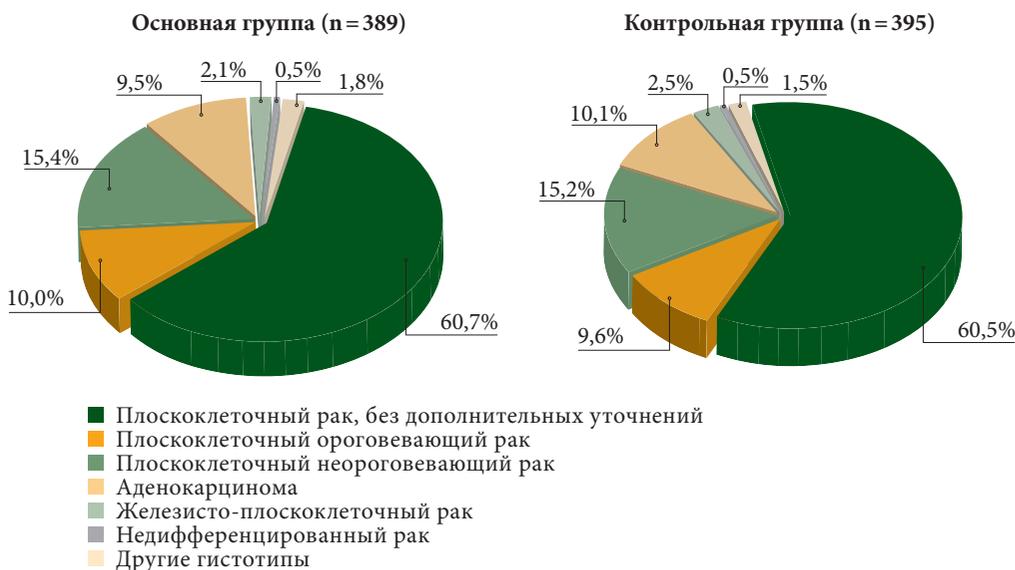


Рис. 3. Распределение по группам в зависимости от гистологического типа опухолей

Таблица 1. Показатели кумулятивной скорректированной и наблюдаемой выживаемости в группах в зависимости от стадии заболевания, %

Стадия заболевания	Группа	Скорректированная выживаемость				Наблюдаемая выживаемость			
		1 год	3 года	5 лет	10 лет	1 год	3 года	5 лет	10 лет
I	Основная	98,8	93,1	90,4	84,4	92,8	86,0	81,7	76,2
	Контрольная	96,3	90,7	83,8	80,1	95,0	86,9	80,4	76,8
II	Основная	93,0	82,8	78,0	72,8	92,2	80,3	74,4	69,5
	Контрольная	93,2	80,6	76,0	44,5	93,3	79,4	73,8	44,1
III	Основная	80,6	55,2	46,0	36,3	78,4	52,5	43,8	30,9
	Контрольная	74,0	46,3	36,2	31,0	72,0	44,2	32,9	28,2
IV	Основная	13,0	13,0	13,0	0,0	13,0	13,0	13,0	0,0
	Контрольная	23,4	4,7	4,7	0,0	20,8	4,2	4,2	0,0

ная группа) были выявлены активно в смотровых кабинетах Челябинской области, а оставшиеся 395 – при других обстоятельствах, таких как самообращение граждан, диспансеризация. На основании базы данных ПРР Челябинской области впервые рассчитаны показатели кумулятивной наблюдаемой и скорректированной выживаемости пациенток со злокачественными новообразованиями шейки матки с учетом возраста, стадии заболевания, гистологической структуры опухоли и обстоятельств выявления.

Показатели выживаемости рассчитаны классическим методом анализа данных на популяционном уровне. Первичные материалы взяты из базы данных ПРР и отчетов о работе смотровых кабинетов учреждений здравоохранения муниципальных образований Челябинской области за 2005–2015 гг. Учреждения здравоохранения муниципальных образований Челябинской области предоставляют сводные отчеты (ежеквартальная, полугодовая, годовая форма) о работе смотровых кабинетов в Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины на бумажном и электронном носителях по Форме отчета о работе смотровых кабинетов и показателям оценки работы смотровых кабинетов, утвержденной приказом Министерства здравоохранения Челябинской области от 27 августа 2010 г. № 1129 «Об организации работы смотровых кабинетов в учреждениях здравоохранения Челябинской области» (предыдущий приказ от 16 февраля 2005 г. № 61 «О мерах по совершенствованию работы смотровых кабинетов»).

В основную группу вошли 389 больных, у которых злокачественные новообразования были активно выявлены в смотровых кабинетах Челябинской области, в контрольную – 395 пациенток, у которых злокачественные новообразования диагностированы при иных обстоятельствах (в ходе диспансеризации взрослого населения, при самостоятельном обращении к врачу, в женской консультации).

Результаты и их обсуждение

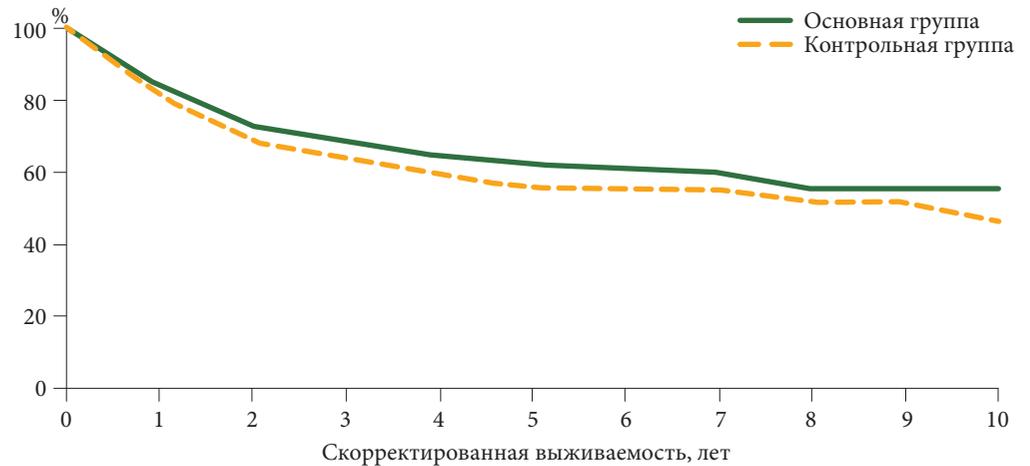
Ежегодно смотровые кабинеты посещают около 450 тыс. женщин. При этом удельный вес лиц женского пола,



посетивших смотровые кабинеты Челябинской области, от числа впервые обратившихся в поликлинику в 2010–2014 гг. в среднем составил 60,5%. Лишь в 2015 г. отмечался прирост данного показателя на 12% (то есть 72,5%). В 2010 г. цитологическое обследование в смотровых кабинетах прошли 85% женщин, в 2015 г. – 94,3%. Между тем охват цитологическим обследованием должен быть стопроцентным. В основной и контрольной группах преобладали больные с локализованным опухолевым процессом (стадии I и II) – 199 (51,2%) и 199 (50,4%) пациенток соответственно ($p > 0,05$) (рис. 1).

При статистическом анализе по возрастным периодам в исследуемых группах достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$), что подтверждает однородность групп по данному прогностическому фактору. Рейтинговые места распределения больных с учетом возраста в группах были идентичны, максимальный удельный вес заболевших отмечался в возрастной группе 40–59 лет – 205 (52,7%) и 193 (48,9%) пациентки соответственно (то есть пре- и менопаузальный возраст) (рис. 2).

Важным прогностическим фактором, позволяющим оценить выживаемость онкологических больных, служит морфологический тип опухоли. При статистическом анализе по основным гистологическим типам опухолей достоверных различий в группах не установлено ($p > 0,05$). В большинстве своем опухоли имели строение плоскоклеточного рака (M8070–8073/3, 8076/3) – 335 (86,1%) больных основной и 337 (85,3%) пациенток контрольной группы. Опухоли шейки матки, имевшие строение аденокарциномы (M8140/3), встречались с одинаковой частотой – 37 (9,5%) случаев в основной и 40 (10,1%) в контрольной группе, железисто-плоскоклеточный рак (M8075/3, 8560/3) – восемь (2,1%) и десять (2,5%) случаев соответственно. Сравнительно небольшую группу составляли такие гистологические варианты, как недифференцированный рак (M8020/3, 8231/3) – по два (0,5%) случая в основной и контрольной группе. Иные гистологические варианты строения злокачественных новообразований шейки матки наблюдались



Группа	Выживаемость	Период наблюдения									
		1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	6 лет	7 лет	8 лет	9 лет	10 лет
Основная	НВ	81,7	70,6	65,3	60,5	58,6	56,7	53,7	49,8	49,8	49,8
	СкВ	84,1	72,9	68,6	64,4	62,3	61,0	59,9	55,4	55,4	55,4
Контрольная	НВ	79,9	66,1	60,8	56,1	52,6	52,0	51,2	48,0	48,0	43,3
	СкВ	81,3	68,5	63,2	59,0	55,8	55,2	55,2	51,8	51,8	46,7

Рис. 4. Кумулятивная наблюдаемая (НВ) и скорректированная выживаемость (СкВ) пациенток со злокачественными новообразованиями шейки матки (С53)

у семи (1,8%) и шести (1,5%) пациенток соответственно ($p > 0,05$) (рис. 3). Важнейшим качественным критерием оценки эффективности противораковых мероприятий служит показатель выживаемости онкологических больных, отражающий адекватность стадирования всех выявленных случаев злокачественных новообразований [7]. Снижение показателей выживаемости с увеличением стадии злокачественного процесса вполне закономерно. В ходе исследования показатели пяти- и десятилетней кумулятивной скорректированной выживаемости больных со стадиями I и III основной группы превышали таковые пациенток контрольной группы – 90,4 и 84,4% против 83,8 и 80,1% соответственно для стадии I и 46,0 и 36,3% против 35,1 и 30,1% соответственно для стадии III ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 4–6).

В таблице 2 приведены показатели выживаемости с учетом возраста пациенток. Четко прослеживается закономерность снижения показателей скорректированной выживаемости с увеличением возраста в обеих группах: у пациенток старше 60 лет группы контроля, больных старше 70 лет основной группы. Свыше 50% больных

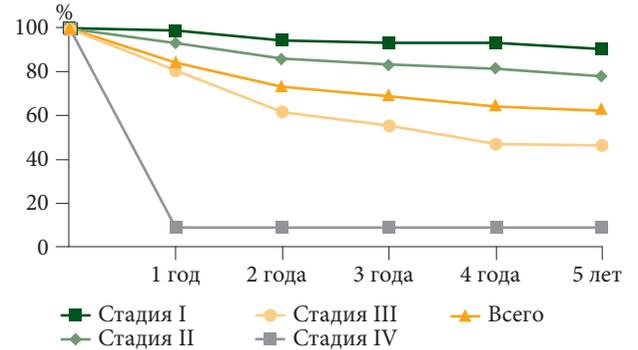


Рис. 5. Кумулятивная скорректированная выживаемость больных злокачественными новообразованиями шейки матки (С53) основной группы с учетом стадии заболевания

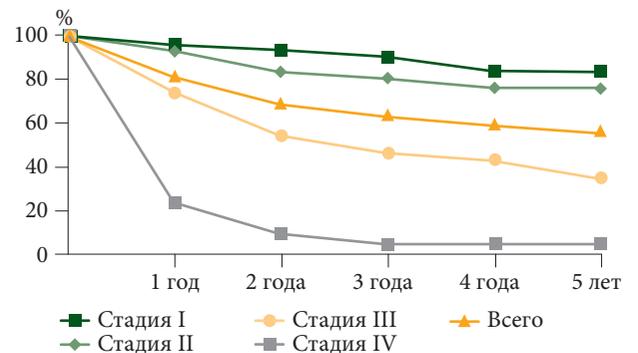


Рис. 6. Кумулятивная скорректированная выживаемость больных злокачественными новообразованиями шейки матки (С53) контрольной группы с учетом стадии заболевания

Таблица 2. Кумулятивная скорректированная выживаемость больных злокачественными новообразованиями шейки матки (C53) с учетом возраста (2005–2015 гг.), %

Показатель	Группа	Возрастная категория						
		15–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	70–79 лет	80 лет и старше
Абсолютное число больных	Основная	14	69	96	109	49	37	15
	Контрольная	12	83	94	99	56	37	14
Одногодичная выживаемость	Основная	85,7	91,1	90,5	83,3	81,4	72,2	50,0
	Контрольная	66,7	86,6	92,5	79,6	78,4	69,9	38,5
Трехлетняя выживаемость	Основная	85,7	70,5	81,3	64,4	66,4	60,7	16,7
	Контрольная	48,1	72,4	72,0	65,5	50,1	54,7	19,2
Пятилетняя выживаемость	Основная	85,7	66,4	76,2	58,2	59,9	44,7	0
	Контрольная	48,1	67,9	64,2	57,2	44,0	43,8	0

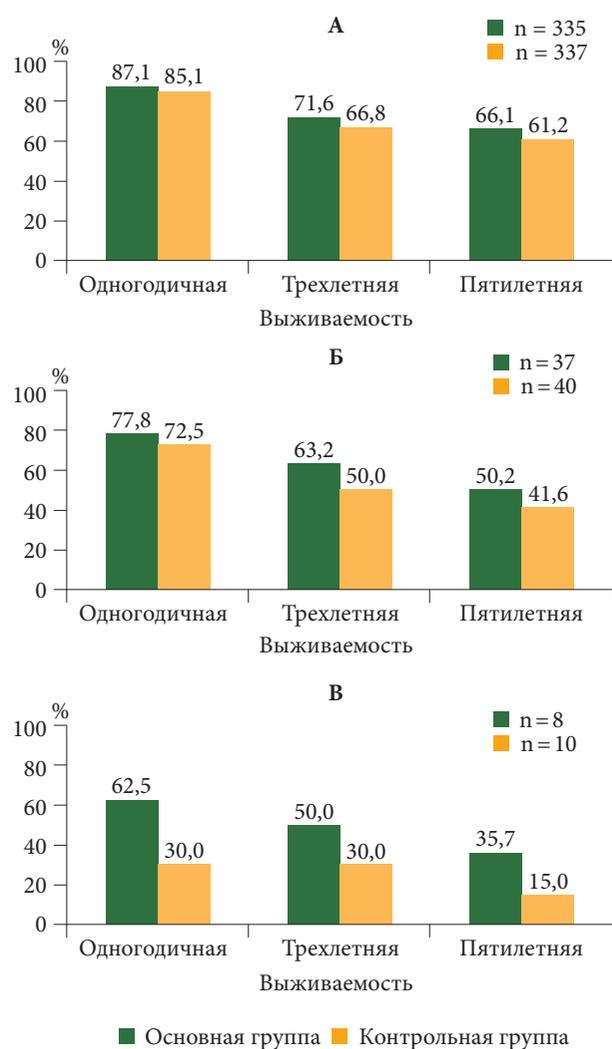


Рис. 7. Кумулятивная скорректированная выживаемость больных с морфологическими типами опухолей, относящихся к группе плоскоклеточных злокачественных новообразований (M8070/3–8073/3, 8076/3) (А), аденокарциномы (M8140/3) (Б), железисто-плоскоклеточных злокачественных новообразований (M8075/3, 8560/3) (В)

из общего числа, а также ни одна пациентка в возрасте 80 лет и старше из исследуемых групп не перешагнули пятилетний рубеж.

Обращают на себя внимание низкие показатели одногодичной, трех- и пятилетней выживаемости пациенток в возрасте 15–29 лет контрольной группы, у которых злокачественные новообразования диагностированы при самостоятельном обращении к врачам женской консультации, – 48,1 против 85,7% в основной группе, то есть более чем в 1,5 раза ниже по сравнению с основной группой ($p < 0,05$). Это свидетельствует о поздней обращаемости, местнораспространенном характере опухолевого процесса у молодых пациенток (табл. 2).

Анализ морфологически подтвержденных случаев злокачественных новообразований шейки матки показал, что гистологическая структура опухолей в основной и контрольной группах в большинстве случаев представлена плоскоклеточными новообразованиями (M8070/3–8073/3, 8076/3) – 335 (86,1%) и 337 (85,3%) больных соответственно. У этих пациенток показатели пятилетней выживаемости оказались достоверно выше ($p < 0,05$), чем у больных аденокарциномой и железисто-плоскоклеточным раком (основная группа – 66,1, 50,2 и 35,7% соответственно, контрольная – 61,2, 41,6 и 15% соответственно) (рис. 7).

Такая тенденция связана с тем, что аденокарцинома и железисто-плоскоклеточный рак в большей степени, чем опухоли плоскоклеточного строения, «ускользают» от профилактических

мероприятий, поскольку поражение, как правило, затрагивает цервикальный канал и на преинвазивной стадии заболевание протекает бессимптомно. Это означает, что выявляемость на начальных стадиях относительно невелика – около 20% [8–11].

Кроме того, аденокарцинома шейки матки в отличие от плоскоклеточного рака характеризуется повышенным риском метастатического поражения яичников, что значительно ухудшает прогноз заболевания. Однако вопрос, является ли гистотип злокачественных новообразований шейки матки самостоятельным прогностическим фактором общей и безрецидивной выживаемости, остается открытым.

Заключение

Совершенствование системы ранней диагностики злокачественных новообразований направлено прежде всего на выявление опухолей визуальной локализации. Их диагностика не требует специального дорогостоящего оборудования и глубоких знаний медицинских работников первичного звена здравоохранения. Главная задача на этом этапе – заподозрить и вовремя направить пациентов к профильным специалистам для дообследования и верификации процесса.

Передовой опыт зарубежных коллег подтверждает эффективность и целесообразность скрининговых программ в отношении рака шейки матки. В связи с этим российское медицинское сообщество должно озаботиться поиском альтернативных, менее затратных, но не менее эффективных профилактических программ, которые способствовали бы снижению заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований органов репродуктивной системы. Наглядный пример – деятельность смотровых кабинетов, результативность которой не вызывает сомнения: активная выявляемость злокачественных опухолей шейки матки как одной из лидирующих визуальных локализаций женских половых органов возросла на 5,6%, достигнув в 2015 г. 18,1% от числа впервые выявленных случаев злокачественных новообразований шейки матки. Стадийная структура выявленных случаев опухолей шейки



матки (стадии I–II) в смотровых кабинетах Челябинской области превышает таковую в остальной популяции в целом – 50,6 против 42,3%.

Как показал анализ базы данных ПРР Челябинской области за десятилетний период, данные пяти- и десятилетней кумулятивной скорректированной выживаемости пациенток со злокачественными новообразованиями шейки матки, выявленными

в смотровых кабинетах, достоверно выше, чем в остальной популяции (преимущественно в младших возрастных группах, с гистологическим вариантом строения злокачественных плоскоклеточных карцином шейки матки): 62,3 и 55,4% против 55,8 и 46,7% соответственно ($p < 0,05$).

Разработка программ, направленных на улучшение посещаемости

смотровых кабинетов области, позволит повысить показатели выявляемости злокачественных новообразований на более ранних стадиях, минимизировать затраты на дальнейшее лечение и реабилитацию, а самое главное – улучшить показатели выживаемости для этой группы больных. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase № 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013 // <http://globocan.iarc.fr.2013> (20.01.2018).
2. WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women // http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html (11.02.2018).
3. 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» Минздрава России, 2017.
4. База данных совместного интерактивного проекта ВОЗ и МАИР GLOBOCAN 2012 // http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx. (11.02.2018).
5. Сушинская Т.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г. Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России // Онкогинекология. 2015. № 3. С. 40–43.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2014. С. 14.
7. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных / под ред. Ю.А. Щербука. СПб., 2011. Вып. 2. Ч. I.
8. Антипов В.А., Новикова О.В., Балахонцева О.С. Органосохраняющее лечение начальных форм инвазивной аденокарциномы шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 6 (42). С. 5–11.
9. Саргсян С.А., Кузнецов В.В., Шабанов М.А. и др. Аденокарцинома шейки матки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17. № 3. С. 43–48.
10. Очерки лучевой терапии рака шейки матки / под ред. Г.М. Жаринова, А.В. Важенина. Челябинск, 2002.
11. Umezawa T., Umemori M., Horiguchi A. et al. Cytological variations and typical diagnostic features of endocervical adenocarcinoma in situ: a retrospective study of 74 cases // Cytojournal. 2015. Vol. 12. № 8.

The Role of Examination Rooms in Improving Survival Rates of Patients with Cervical Cancer: Data for the Chelyabinsk Region for 2005–2015

A.G. Bochkova¹, A.S. Domozhirova, DM, Prof.^{1,2}, I.A. Aksyonova^{1,2}, L.V. Kovalets²

¹ South Ural State Medical University

² Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

Contact person: Anna Gennadyevna Bochkova, annabochkova7496@mail.ru

The article presents indicative data of women's examination rooms of the Chelyabinsk Region for 2005–2015, as well as indicators of observed and adjusted survival of patients with cervical cancer, calculated taking into account the stage of the disease, age of patients, histological forms and circumstances of tumor detection on the basis of the database of the population cancer register of the described area. The study of indicators of patient survival with malignant neoplasms allows to adjust the work of the cancer service, to orient the vector of preventive and therapeutic and diagnostic care, to use health care resources competently. During the study, the five- and ten-year survival rates of patients with cervical cancer, actively detected in the examination rooms, exceeded those ones in the rest of the population – 62.3 and 55.4% against 55.8 and 46.7%, respectively. Thus, the regional health care system of the Chelyabinsk Region has a specific task to increase the frequency of diagnosis of early forms of female genital organs malignant neoplasms. One of the ways to solve this problem is to optimize programs on improving the work of women's examination rooms.

Key words: malignant neoplasms of cervix uteri, secondary prevention, survival, population-based cancer registry, examination rooms

Онкология



In nivo veritas: ниволумаб – шаг вперед в прецизионной медицине

Научные открытия в области иммунологии послужили основанием для создания нового перспективного направления в лечении онкологических больных – иммунотерапии. Внедрение в клиническую онкологическую практику современных методов иммунотерапии позволило значительно увеличить выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями и улучшить качество их жизни. Открывая организованный в рамках XXII Российского онкологического конгресса симпозиум, его председатель, академик РАН, заведующая кафедрой онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. Ирина Владимировна ПОДДУБНАЯ отметила, что огромный вклад в создание новых эффективных методов терапии в онкологии внесли лауреаты Нобелевской премии по физиологии и медицине за 2018 г. Джеймс Эллисон, изучавший мембранный белок CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4), и Тасуку Хондзе, открывший в иммунных клетках белок PD-1 (рецептор программированной клеточной смерти 1). Ученые при изучении механизмов действия этих белков обнаружили, что они играют роль контрольных точек иммунного ответа, их активация приводит к подавлению иммунного ответа. Блокирование же этих белков способствует реактивации иммунного ответа путем активации и пролиферации Т-клеток. Именно понимание этих процессов и легло в основу разработки противоопухолевых иммуноонкологических препаратов. Участники симпозиума обсудили роль иммунных биомаркеров в выявлении потенциальных предикторов опухолевого ответа на иммунотерапию, а также персонализированный подход с использованием инновационных методов.



Профессор, д.м.н.
И.В. Орлова

Руководитель Специализированного центра онкологии, главный онколог клинической больницы № 122, д.м.н.,

Покоряя Олимп: путь иммуноонкологии – от PD-L1 к Tumor mutation burden

профессор кафедры онкологии Санкт-Петербургского государственного университета, руководитель отделения химиотерапии Санкт-Петербургского клинического онкологического диспансера Рашида Вахидовна ОРЛОВА в начале выступления отметила, что за последнее десятилетие роль прецизионной медицины в онкологии существенно изменилась. Целью современной терапии пациентов со злокачественными новообразованиями является воздействие на внутриклеточные мишени, внут-

риклеточные сигнальные пути. Человек появляется на свет с врожденным иммунитетом, но раковые клетки подавляют активность иммунной системы в микроокружении опухоли, что обеспечивает выживание и активный рост опухоли. Наиболее изучены два сигнальных пути, позволяющие опухолевым клеткам уклоняться от иммунного ответа, – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) и рецептор программированной клеточной смерти 1 (PD-1).



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

Сегодня в иммуноонкологии применяют препараты, направленные на блокаду иммунных контрольных точек CTLA-4 и PD-1/PD-L1 (лиганд рецептора PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов). В клинической практике из ингибиторов иммунных контрольных точек, воздействующих на CTLA-4, широкое распространение получил ипилиумаб. Это первый препарат, продемонстрировавший увеличение общей выживаемости при метастатической меланоме. Прогресс в иммунотерапии рака связан также с человеческими моноклональными антителами, селективно блокирующими взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, пембролизумабом, ниволумабом, атезолизумабом и др.¹ Можно ли рассматривать экспрессию PD-L1 как иммунобиологический биомаркер? PD-L1 – белок на поверхности клеток, участвующий в негативной регуляции иммунного ответа через рецептор PD-1 на поверхности активированных Т- и В-клеток. Экспрессия PD-L1 и PD-L2 способствует уклонению опухоли от иммунной деструкции за счет инактивации Т-клеток. При этом экспрессия PD-L1 гетерогенна и динамична и определяется иммуногистохимическим (ИГХ) методом^{2,3}. Результаты проведенных исследований подтверждают значение экспрессии PD-L1 как прогностического биомаркера при иммунотерапии.

Сигнальный путь PD-1 – ключевой механизм в ускользании опухоли от иммунного ответа. Связывание PD-1 с одним из его лигандов PD-L1 или PD-L2 может ингибировать цитотоксический Т-клеточный иммунный ответ. Клетки опухоли используют этот сигнальный путь для ускользания от иммунного распознавания. Кроме того, устранение связывания PD-1 с лигандами реактивирует противоопухолевый Т-клеточный иммунный ответ. Определение уровня экспрессии PD-L1 важно для выявления больных, у которых анти-PD-1-терапия будет эффективной⁴.

В открытом рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE 024 показана роль гиперэкспрессии PD-L1 (≥ 50%) как предиктора ответа на пембролизумаб у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в первой линии терапии. Иммунотерапия имела преимущество перед химиотерапией у пациентов с распространенным НМРЛ и гиперэкспрессией PD-L1⁵.

Результаты исследования CheckMate 032, в котором оценивали эффективность ниволумаба в комбинации с ипилиумабом у пациентов с уротелиальной карциномой, также показали, что частота объективного ответа зависит от экспрессии PD-L1⁶.

Следует отметить, что определение экспрессии PD-L1 сопряжено с рядом сложностей. Речь

прежде всего идет о материале для морфологического исследования (недостаточное количество образца, что обусловлено трудностями проведения биопсии) для морфологического исследования и определения мутаций, низком качестве материала, месте забора материала (первичный очаг или метастазы). Кроме того, для определения уровня PD-L1 используются антитела и диагностические платформы для ИГХ-исследования различных производителей. Поэтому оценка результатов может быть затруднена из-за отсутствия стандартов. Наконец, не исключены ложноотрицательные результаты – следствие внутриопухолевой гетерогенности, уровня экспрессии PD-L1, а также динамическое изменение экспрессии во время и после лечения^{7,8}.

В настоящее время роль PD-L1 как предиктивного маркера остается предметом дискуссии. Однако известно, что частота объективного ответа у больных с позитивным и негативным PD-L1 различна и не зависит от гистологического типа опухоли и линии терапии. У PD-L1-позитивных больных частота объективного ответа выше⁹. Независимо от используемых диагностических панелей высокий уровень экспрессии PD-L1 обуславливает увеличение эффективности терапии пембролизумаба, ниволумаба и других ингибиторов PD-1/PD-L1¹⁰.

¹ Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1 // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 26. P. 2517–2519.

² McDermott D.F., Atkins M.B. PD-1 as a potential target in cancer therapy // Cancer Med. 2013. Vol. 2. № 5. P. 662–673.

³ Nguyen L.T., Ohashi P.S. Clinical blockade of PD1 and LAG3 – potential mechanisms of action // Nat. Rev. Immunol. 2015. Vol. 15. № 1. P. 45–56.

⁴ Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 21. P. 2018–2028.

⁵ Brahmer J.R., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial // Lancet Oncol. 2017. Vol. 18. № 12. P. 1600–1609.

⁶ Sharma P., Callahan M.K., Bono P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. № 11. P. 1590–1598.

⁷ Warth A., Muley T., Meister M., Weichert W. Preanalytics in lung cancer // Recent. Results Cancer Res. 2015. Vol. 199. P. 71–84.

⁸ Dettlerbeck F.C., Mazzone P.J., Naidich D.P., Bach P.B. Screening for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2013. Vol. 143. Suppl. 5. P. e78S–e92S.

⁹ Aguiar P.N., Santoro I.L., Tadokoro H. et al. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis // Immunotherapy. 2016. Vol. 8. № 4. P. 479–488.

¹⁰ Mino-Kenudson M. Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) expression by immunohistochemistry: could it be predictive and/or prognostic in non-small cell lung cancer? // Cancer Biol. Med. 2016. Vol. 13. № 2. P. 157–170.

ОНКОЛОГИЯ



Таким образом, PD-L1-диагностика важна, поскольку влияет на частоту объективного ответа, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость и определяет прогностический потенциал иммунотерапии, что коррелирует с данными клинических исследований и метаанализов. В условиях ограниченных ресурсов определение экспрессии может помочь выбрать кандидатов на проведение иммунотерапии.

В настоящее время ученые анализируют различные тесты и клоны PD-L1, изучают потенциал клинической взаимозаменяемости¹¹⁻¹³. Изучается оптимальное пороговое значение. Для подсчета уровня экспрессии сегодня используется новый показатель combined positive score (CPS) – отношение количества клеток с экспрессией PD-L1 в опухоли, лимфоцитах, макрофагах к общему количеству опухолевых клеток, умноженное на 100. Пороговое значение при аденокарциноме желудка, раке шейки матки $CPS \geq 1$, метастатическом уротелиальном раке $CPS \geq 10$, плоскоклеточном раке головы и шеи $CPS \geq 20$.

Коллаборация производителей и профессионального сообщества по оценке экспрессии PD-L1 различ-

ными клонами и системами (проект Blueprint) показала, что клоны 22C3, 28-8 и SP263 выявляют схожее количество опухолевых клеток с положительной экспрессией PD-L1, клон SP142 – меньше опухолевых клеток с экспрессией PD-L1, а клон 73-10 – больше. Таким образом, подсчет иммунных клеток с экспрессией PD-L1 – сложный процесс¹⁴.

Докладчик рассказала еще об одном биомаркере – микросателлитной нестабильности/дефиците репарации ошибочно спаренных нуклеотидов ДНК (microsatellite instability high, MSI-H/deficient mismatch repair, dMMR). dMMR представляет собой утрату функции системы репарации (MMR) ДНК, играющую ключевую роль в поддержании стабильности генома. dMMR характеризуется утратой экспрессии одного или более протеинов и приводит к развитию микросателлитной нестабильности (MSI). В свою очередь MSI представляет изменения клеточной ДНК, когда количество повторов микросателлитов отличается от их количества в исходной ДНК. Высокий уровень микросателлитной нестабильности выявляется при наличии как минимум двух из пяти анализируемых маркеров методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Конкордантность обеих методик превышает 95%^{15, 16}.

В ряде исследований сравнивали конкордантность ПЦР и ИГХ при оценке MSI-H/dMMR. Показана высокая конкордантность результатов MMR по ИГХ или MSI при ПЦР. Исследователи пришли к выводу, что ПЦР- и ИГХ-тесты одинаково чувствительны и специфичны при выявлении MSI-H/dMMR-опухолей^{16, 17}. Секвенирование нового поколения (NGS) – развивающаяся технология, которая может определять и MSI-H/dMMR^{18, 19}.

MSI-H/dMMR – первый предиктивный маркер, одобренный в США при использовании пембролизумаба во второй линии у пациентов с солидными опухолями. Доказано, что от этого маркера зависит частота объективного ответа. При этом гистология опухоли значения не имеет^{20, 21}.

В России первым одобренным препаратом для лечения метастатического колоректального рака с высоким уровнем MSI-H/dMMR является ниволумаб.

В современной иммуноонкологии активно изучается новый биомаркер – мутационная нагрузка, или tumor mutation burden (ТМБ). Мутационная нагрузка – количество соматических мутаций на 1 млн нуклеотидов или 1 мегабазу (Мб) в геноме опухоли²². Опухоли способны накап-

¹¹ Scheel A.H., Diotel M., Heukamp L.C. et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas // Mod. Pathol. 2016. Vol. 29. № 10. P. 1165–1172.

¹² Hirsch F.R., McElhinny A., Stanforth D. et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project // J. Thorac. Oncol. 2017. Vol. 12. № 2. P. 208–222.

¹³ Rimm D.L., Han G., Taube J.M. et al. A prospective, multi-institutional, pathologist-based assessment of 4 immunohistochemistry assays for PD-L1 expression in non-small cell lung cancer // JAMA Oncol. 2017. Vol. 3. № 8. P. 1051–1058.

¹⁴ Tsao M.S., Kerr K.M., Kockx M. et al. PD-L1 immunohistochemistry comparability study in real-life clinical samples: results of Blueprint Phase 2 Project // J. Thorac. Oncol. 2018. Vol. 13. № 9. P. 1302–1311.

¹⁵ Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types // Nat. Med. 2016. Vol. 22. № 11. P. 1342–1350.

¹⁶ Richman S. Deficient mismatch repair: read all about it (Review) // Int. J. Oncol. 2015. Vol. 47. № 4. P. 1189–1202.

¹⁷ Kawakami H., Zaanan A., Sinicrope F.A. MSI testing and its role in the management of colorectal cancer // Curr. Treat. Options Oncol. 2015. Vol. 16. № 7. P. 30.

¹⁸ Salipante S.J., Scroggins S.M., Hampel H.L. et al. Microsatellite instability detection by next generation sequencing // Clin. Chem. 2014. Vol. 60. № 9. P. 1192–1199.

¹⁹ Stadler Z.K., Battaglin F., Middha S. et al. Reliable detection of mismatch repair deficiency in colorectal cancers using mutational load in next-generation sequencing panels // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 18. P. 2141–2147.

²⁰ Overman M.J., Lonardi S., Wong K.Y.M. et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. № 8. P. 773–779.

²¹ Overman M.J., McDermott R., Leach J.L. et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study // Lancet Oncol. 2017. Vol. 18. № 9. P. 1182–1191.

²² Schumacher T.N., Schreiber R.D. Neoantigens in cancer immunotherapy // Science. 2015. Vol. 348. № 6230. P. 69–74.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

ливать мутации в своем геноме, поскольку их рост не контролируется. Соматические мутации образуются с течением времени и отличаются от унаследованных зародышевых мутаций ДНК²³.

Данные исследований показали, что высокая иммуногенность опухоли в сочетании с высокой мутационной нагрузкой позволяет повысить эффективность проводимой иммунотерапии и может сделать ее потенциальной мишенью

для иммуноонкологической терапии^{22, 24}. При этом мутационная нагрузка не зависит от экспрессии PD-L1, не связана с CTLA-4 и может служить предиктором эффективности лечения.

Мутационная нагрузка опухолей различна. Так, меланома, рак легкого, рак мочевого пузыря имеют высокую ТМВ²⁵.

В исследовании II фазы CheckMate 275 продемонстрировано, что высокий уровень ТМВ ассоциируется с увеличением

опухолевого ответа у пациентов, получающих ниволумаб во второй линии терапии уротелиального рака²⁶.

Таким образом, изучение опухолей и иммунных биомаркеров для выявления потенциальных предикторов опухолевого ответа на иммунотерапию продолжается. Комбинация биомаркеров может иметь значение при выборе иммунотерапии, а их комплексная оценка обеспечивает персонализированный подход к лечению.

Союз титанов: ниволумаб – основа комбинированной иммунотерапии рака легкого

Симпозиум продолжил ведущий научный сотрудник Отделения клинических биотехнологий Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Валерий Владимирович БРЕДЕР. Он подчеркнул, что результаты исследований подтверждают значение определения высокой экспрессии PD-L1 при выборе метода иммунотерапии онкологических больных. Ингибиторы PD-1 в монорежиме в первой линии терапии НМРЛ работают только при высоком уровне экспрессии PD-L1. Подтверждение тому – результаты исследования KEYNOTE 024 с участием больных НМРЛ. Пембролизумаб показал высокую терапевтическую эффективность при опухолях, экспрессирующих

PD-L1. У пациентов с экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках 50% и выше пембролизумаб ассоциировался с более длительной ВВП, чем при химиотерапии²⁷.

Значение высокой экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$) подтвердилось и в исследовании III фазы KEYNOTE 042, в котором сравнивали эффективность пембролизумаба и химиотерапии в первой линии у пациентов с распространенным НМРЛ с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$. Несмотря на то что по сравнению с группой химиотерапии на фоне применения пембролизумаба показатель общей выживаемости увеличился у всех пациентов, истинное преимущество показано только при уровне экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$. Среди пациентов с выявленной экспрессией PD-L1 1–49% существ-



Д.м.н.
В.В. Бредер

венного преимущества перед химиотерапией не зафиксировано²⁸. Результаты ряда исследований III фазы по оценке эффективности комбинированного лечения анти-PD-1/PD-L1 и химиотерапии у пациентов с НМРЛ показали, что комбинированная терапия достоверно увеличивает показатели ВВП и общую выживаемость по сравнению с химиотерапией у пациентов с НМРЛ^{29, 30}.

²³ Stratton M.R., Campbell P.J., Futreal P.A. The cancer genome // Nature. 2009. Vol. 58. № 7239. P. 719–724.

²⁴ Kim J.M., Chen D.S. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure) // Ann. Oncol. 2016. Vol. 27. № 8. P. 1492–1504.

²⁵ Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer // Nature. 2013. Vol. 500. № 7463. P. 415–421.

²⁶ Galsky M.D., Sazi A., Szabo P.M. et al. Impact of tumor mutation burden on nivolumab efficacy in second-line urothelial carcinoma patients: exploratory analysis of the phase II CheckMate 275 study // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28. Abstr. 848PD.

²⁷ Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 19. P. 1823–1833.

²⁸ Lopes G., Wu Yi.-L., Kudaba I. et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 1\%$: open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study // J. Clin. Oncol. Vol. 36. № 18. Suppl. Abstr. LBA4.

²⁹ Gandhi L., Rodriguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 22. P. 2078–2092.

³⁰ Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F. et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 24. P. 2288–2301.



Докладчик отметил, что мутационная нагрузка, очевидно, является объективной характеристикой опухоли. Высокая частота мутаций при раке легкого обуславливает высокий потенциал экспрессии антигенов и лучший ответ на иммунотерапию^{25, 31}.

В исследовании CheckMate 026 эффективность ниволумаба была выше у пациентов с НМРЛ с высокой мутационной нагрузкой. В то же время у больных с низкой или промежуточной мутационной нагрузкой иммунотерапия не имела преимуществ перед химиотерапией. Мутационную нагрузку можно рассматривать как предиктивный биомаркер ВБП для ниволумаба при НМРЛ³².

Ретроспективный анализ образцов из исследований CheckMate 026, 012 и 568 подтвердил значение ТМВ как предиктивного биомаркера при НМРЛ как для монотерапии ниволумабом, так и для комбинации ниволумаба и ипилимумаба. Исследование CheckMate 568 позволило определить порог $TMB \geq 10$ мут/Мб (десять мутаций на одну мегабазу): показатель частоты объективного ответа при терапии комбинацией ниволумаба и ипилимумаба отмечался у пациентов с более высокой ТМВ и выходил на плато при $TMB \geq 10$ мут/Мб³³.

Результаты двух крупных рандомизированных исследований показали, что ТМВ можно оценивать и в плазме крови (bTMB). Высокая ТМВ клинически значимо улучшает ВБП при терапии атезолизумабом (анти-PD-L1) во второй линии терапии НМРЛ³⁴.

В настоящее время проводится несколько рандомизированных исследований по оценке моноклональных антител к PD-1. Представлены данные нового рандомизированного открытого исследования III фазы CheckMate 227, в котором сравнивали эффективность комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» и химиотерапии, основанной на результатах гистологии, в первой линии у пациентов с НМРЛ IV стадии, ранее не получавших лечения, или у пациентов с рецидивирующим течением заболевания. Показатель одногодичной ВБП у пациентов с высокой мутационной нагрузкой ($TMB \geq 10$ мут/Мб) в группе иммунотерапии составил 43%, в группе химиотерапии – 13%. При этом частота объективного ответа у пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, с высокой мутационной нагрузкой достигла 45,3%, у больных, получавших химиотерапию, – 26,9%. Объективный ответ спустя год от начала лечения сохраняется у 68% больных группы комбинированной иммунотерапии и 25% больных группы химиотерапии. При этом показатели ВБП при высоком уровне ТМВ (≥ 10 мут/Мб) не зависели от гистологии и уровня PD-L1. Предварительный анализ общей выживаемости для комбинации ниволумаба и ипилимумаба в сравнении с химиотерапией показал, что медиана общей выживаемости на комбинированной иммунотерапии составила 23 месяца, на химиотерапии – 16,4 месяца. На рубеже одного года терапии различие достигло 67 и 58% соответственно.

Продемонстрирована управляемая безопасность, соотносимая с ранее представленными данными об эффективности комбинации ниволумаба и малых доз ипилимумаба при НМРЛ³⁵.

Влияние мутационной нагрузки на частоту ответов у пациентов с мелкоклочечным раком легкого (МРЛ) при использовании ниволумаба и ипилимумаба изучали в исследовании CheckMate 032. Исследователи также отметили, что ВБП и общая выживаемость у пациентов с МРЛ значительно выше при высоком уровне ТМВ³⁶. В заключение В.В. Бредер отметил необходимость персонализации подходов к терапии больных раком легкого. Если несколько десятилетий назад рак легкого, в том числе НМРЛ, рассматривался как одно заболевание, то с развитием науки и появлением новых лекарственных препаратов постепенно стали приобретать значимость различия отдельных гистологических типов, с появлением таргетных препаратов – различия генотипов и молекулярных подтипов. Последние два года уже ни у кого не вызывает сомнения, что уровень экспрессии PD-L1 влияет на эффективность иммунотерапии. Все эти маркеры, характеризующие подтипы НМРЛ, имеют важное клиническое значение уже с момента первичной диагностики и планирования терапии. Новый биомаркер – мутационная нагрузка опухоли может стать еще одним маркером, не зависящим от экспрессии PD-L1 и влияющим на выбор терапии пациентов.

³¹ Morabito A., Carillio G., Daniele G. et al. Treatment of small cell lung cancer // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2014. Vol. 91. № 3. P. 257–270.

³² Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L. et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376. № 25. P. 2415–2426.

³³ Ramalingam S.S., Hellmann M.D., Awad M.M. et al. Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in first-line (1L) non-small cell lung cancer (NSCLC): identification of TMB cutoff from CheckMate 568. AACR Annual Meeting, Chicago, 2018. Abstr. CT078.

³⁴ Gandara D.R., Paul S.M., Kowanetz M. et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab // Nat. Med. 2018. Vol. 24. № 9. P. 1441–1448.

³⁵ Hellmann M.D., Ciuleanu T.-E., Pluzanski A. et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. P. 2093–2104.

³⁶ Antonia S.J., Callahan M.K., Awad M.M. et al. Impact of tumor mutation burden on the efficacy of nivolumab or nivolumab + ipilimumab in small cell lung cancer: an exploratory analysis of CheckMate 032. 18th World Conference on Lung Cancer, Yokohama, Japan, 2017.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

Новый подвиг Геракла: ниволумаб в лечении колоректального рака

Главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Алексей Александрович ТРЯКИН подробно рассмотрел применение ниволумаба у пациентов с колоректальным раком (КРР).

Различают два варианта КРР – хромосомно-нестабильный и микросателлитно-нестабильный. Хромосомно-нестабильный вариант характеризуется потерей гетерозиготности, наличием анеуплоидии или полиплоидии, чаще левосторонней локализацией, развитием высококодифференцированной аденокарциномы, слабо выраженной лимфоидной инфильтрацией. Муцинозные опухоли встречаются редко. При микросателлитно-нестабильном КРР имеют место высокий уровень MSI, диплоидия, выраженная лимфоидная инфильтрация, низкодифференцированная аденокарцинома, муцинозные опухоли. Прогноз при микросателлитно-нестабильном КРР более благоприятный, чем при хромосомно-нестабильном. В 5% случаев микросателлитно-нестабильный КРР представлен наследственным неполипозным раком (синдром Линча). Поэтому при выявлении высокого уровня MSI пациента направляют на генетическое обследование. Синдром Линча и мутация BRAF являются взаимоисключающими. Кроме того, в 10% случаев микросателлитно-нестабильный КРР представлен спорадическим раком (метилование промотора MLH1). В 30–50% случаев спорадический рак сочетается с мутацией BRAF.

Частота соматических мутаций в опухолях разной локализации неодинакова. КРР не отличается большим числом соматических мутаций, однако в опухоли с нормальной системой репарации ДНК этот показатель составляет 1–10 мут/Мб, в то время как в опухолях с MSI-H – 1000 мут/Мб³⁷.

В нерандомизированном исследовании II фазы CheckMate 142 оценивали эффективность терапии ниволумабом у больных метастатическим или рецидивирующим КРР с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушением механизма репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR). Первичной конечной точкой исследования служила частота объективного ответа по оценке исследователей. Пациенты первой группы (n = 53) получили три и более предшествующих линии химиотерапии, в том числе фторпиримидин, оксалиплатин, иринотекан, 21 больной второй группы не получал предшествующей химиотерапии³⁸. В рамках данного исследования больным назначали ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые две недели до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности, отзыва согласия или окончания исследования.

Анализ результатов исследования продемонстрировал, что при назначении ниволумаба во второй линии терапии КРР медиана ВВП составила 6,6 месяца, частота ВВП спустя 12 месяцев – 44%. Частота общей выживаемости через 12 месяцев достигла 72%, через 18 месяцев – 67%. Кроме того, преимущество иммунотерапии заключалось в длительности терапевтического эффекта. У пациентов, достигших



Д.м.н.
А.А. Трякин

полного или частичного ответа, прогрессирования заболевания не отмечалось. Объективный ответ на лечение получен у 31% пациентов. Эффективность ниволумаба не зависела от экспрессии PD-L1, мутации BRAF и синдрома Линча. Профиль безопасности ниволумаба при КРР не отличался от такового при других нозологиях. У 12% пациентов были зарегистрированы серьезные нежелательные явления, связанные с применением препарата. Нежелательные явления, потребовавшие прекращения лечения, наблюдались у 7% больных. В течение последующего 21 месяца наблюдения новых сигналов в отношении безопасности препарата не зафиксировано.

Таким образом, терапия ниволумабом отличается достаточно низкой токсичностью, а также улучшает качество жизни. Клинически значимое улучшение состояния пациентов, получавших терапию ниволумабом, отмечалось в отношении общего соматического статуса, физического функционирования и уменьшения симптомов болезни.

В исследовании CheckMate 142 оценивали терапию ниволумабом не только в монорежиме, но и в комбинации с другим ингибитором иммунных контрольных точек ипилимума-

³⁷ Lawrence M.S., Stojanov P., Polak P. et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes // Nature. 2013. Vol. 499. № 7457. P. 214–218.

³⁸ Overman M.J., Bergamo F., McDermott R.S. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142 // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. Suppl. 4S. Abstr. 554.



бом у пациентов с метастатическим КРР (мКРР) после предшествующей терапии. Больным (n=119) назначали комбинацию ниволумаба (3 мг/кг) и ипилимумаба в низкой дозе (1 мг/кг) каждые три недели – всего четыре введения с последующей монотерапией ниволумабом (3 мг/кг) каждые две недели²⁰.

На фоне комбинированной терапии частота объективного ответа составила 55%. При добавлении ипилимумаба к ниволумабу наблюдалась тенденция к увеличению выживаемости больных. Показатели однодичной ВВП и общей выживаемости составили 71 и 83% соответственно. Но при этом повышалась и токсичность терапии. На фоне терапии двумя препаратами возрастало количество нежелательных явлений 3–4-й степени – с 20 до 32%.

В данном исследовании в другой когорте изучали также эффек-

тивность комбинации ниволумаба и ипилимумаба в первой линии терапии мКРР. Ипилимумаб в более низкой дозе 1 мг/кг назначали каждые шесть недель до прогрессирования заболевания, то есть интервалы между введениями были увеличены почти в два раза. При использовании комбинации ниволумаба и ипилимумаба в первой линии терапии частота объективного ответа составила 60%. Соответственно увеличились показатели выживаемости: ВВП – 79%, общая выживаемость – 85%.

Важно отметить, что уменьшение дозы ипилимумаба ведет к значимому снижению токсичности и улучшению переносимости комбинированной терапии. При этом эффективность терапии не снижается. Согласно последним рекомендациям NCCN по лечению мКРР,

в первой линии терапии применяется ниволумаб, пембролизумаб или комбинация ниволумаба и ипилимумаба для ослабленных больных, которые не могут получать активную терапию. Во второй линии иммунотерапия рекомендуется всем пациентам с MSI-H.

Резюмируя сказанное, А.А. Трякин подчеркнул, что определение статуса MSI должно стать стандартом для всех пациентов с КРР. Кроме того, определение уровня MSI является скрининговым тестом для диагностики синдрома Линча.

Дальнейшие исследования позволят расширить базу данных об эффективности и безопасности комбинации ниволумаба и ипилимумаба у пациентов, ранее не получавших лечения, а также у пациентов без микросателлитной нестабильности.



К.м.н.
Е.В. Ледин

Заведующий отделением онкологии клинической больницы № 2 компаний МЕДСИ, к.м.н. Евгений Витальевич ЛЕДИН представил данные тестирования свыше 12 019 пациентов с 30 типами опухолей. У 24 из них установлен высокий уровень MSI. Четвертое место в этом списке занимает КРР (после рака эндометрия, желудка и тонкой кишки)³⁹.

Докладчик поделился собственным опытом применения ниволумаба у пациентов с КРР. В течение года

Победа Тесея: ниволумаб в терапии метастатического КРР – первые впечатляющие результаты

было пролечено шесть пациентов с метастатическим КРР. Иммунотерапия ниволумабом продемонстрировала эффективность у четырех пациентов из шести. В настоящий момент они продолжают лечение. У одного пациента во время контрольного обследования отмечалось прогрессирование заболевания, один пациент умер вследствие прогрессирования заболевания.

Пациентка, 40 лет. В августе 2017 г. была госпитализирована со stenoziruyemyy опухолью прямой и сигмовидной кишки с экзофитной формой роста, просвет сужен до 0,6 см. Поводом для обращения за медицинской помощью послужили снижение веса в течение шести месяцев и умеренная общая слабость. При гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома G2, при молекулярно-генетическом исследовании – mut KRAS G12D, NRAS, BRAF wild type,

MSI-H. Наследственный анамнез: у матери рак толстой кишки. Сопутствующей патологии нет.

Онкомаркеры: раково-эмбриональный антиген (РЭА) – 187 нг/мл, СА 19-9 – 830 Ед/л. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) – гигантская поперечная опухоль верхнеампулярного отдела прямой кишки, поражение всех слоев стенки кишки и окружающей клетчатки. Увеличение параректальных лимфоузлов до 10 мм. Канцероматоз брюшины с множественными узлами до 23 мм, не исключена инфильтрация наружного слоя передней стенки мочевого пузыря. В правом яичнике солидное образование 41 × 42 × 30 мм. Множественные поражения печени: узловые образования S8/4 – 68 × 59 × 68 мм, S7 – 47 мм (с распадом), S5 – 8,5 мм, S1 – три образования до 25 мм. Диагноз: аденокарцинома прямой

³⁹ Le D.T., Durham J.N., Smith K.N. et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // Science. 2017. Vol. 357. № 6349. P. 409–413.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

кишки с поражением брюшины и печени (сT4N1M1b).

С сентября по ноябрь 2017 г. пациентке проведено четыре курса химиотерапии по схеме FOLFOXIRI. На фоне лечения отмечались прогрессирование заболевания, рост очагов в печени, брюшине. По данным МРТ брюшной полости, малого таза (ноябрь 2017 г.), в печени увеличение очагов S8/4/7 – 97×88×75 мм, в брюшине – до 32×20 мм. Онкомаркеры: РЭА – 217 нг/мл, СА 19-9 – 2300 Ед/л.

С учетом высокого уровня MSI и исчерпанных возможностей химиотерапии больной назначили ниволумаб. С декабря 2017 г. по май 2018 г. выполнено восемь введений препарата в дозе 3 мг/кг каждые две недели. На фоне проводимой терапии был получен частичный регресс опухоли: в печени уменьшение очагов S8/7 – 72×63×71 мм, в яичнике – уменьшение образования до 15 мм, брюшине – до 23×14 мм, прямой кишке – уменьшение протяженности опухоли до 3 см.

В июне 2018 г. пациентке была выполнена центральная резекция печени с сегментэктомией пятого, седьмого и восьмого сегментов и одной из долей первого сегмента. При гистологическом исследовании выявлены обширные поля слизистой с хронической воспалительной инфильтрацией по периферии. В слизи – очаги некроза, гигантские многоядерные клетки инородных тел. Элементов злокачественной опухоли не обна-

ружено. Сделан вывод о полном лечебном патоморфозе метастаза аденокарциномы в печени (четвертая степень по Лавниковой).

Спустя восемь дней проведен второй этап хирургического лечения: передняя резекция прямой кишки, надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекция большого сальника. Данные гистологического исследования: правый яичник и уплотнения в большом сальнике представлены склерозом с кальцификатами, очаговыми некрозами и озерами слизи. Вывод: полный лечебный патоморфоз очагов в большом сальнике и правом яичнике (четвертая степень по Лавниковой). Исследования микропрепаратов: в стенке толстой кишки и десяти исследованных лимфатических узлах скопления ксантомных клеток, лимфогистиоцитарная инфильтрация, очаговые опухолевые некрозы с клетками-тенями, озерами слизи. В области стеноза фокусы аденокарциномы в поверхностных отделах кишки без инвазии жировой клетчатки. Края резекции без опухолевых клеток. Аденокарцинома прямой кишки с выраженным лечебным патоморфозом (третья степень по Лавниковой).

С 27 июня 2018 г. по настоящий момент терапия ниволумабом продолжается (3 мг/кг каждые две недели). Жалоб и осложнений нет. МРТ брюшной полости и малого таза – без признаков прогрессирования. Онкомаркеры: РЭА – 4,5 нг/мл, СА 19-9 – 3 Ед/л.

Таким образом, у пациентки с неблагоприятным прогнозом в ре-

зультате применения иммунотерапии ниволумабом наблюдался практически полный регресс гигантского опухолевого процесса.

Пациент, 63 года. В ноябре 2017 г. диагностирована аденокарцинома прямой кишки с синхронным большим поражением печени и брюшины (pT3N1M1b). Молекулярно-генетическое исследование: mut KRAS, NRAS, BRAF wild type, MSI-H. В ноябре 2017 г. – январе 2018 г. больному провели четыре курса химиотерапии по схеме FOLFOX с бевацизумабом. При первом контрольном обследовании в январе 2018 г. зафиксировано прогрессирование заболевания со снижением функционального статуса по шкале ECOG до 4 баллов. С февраля 2018 г. пациенту назначена терапия ниволумабом (3 мг/кг каждые две недели). К сожалению, в данном случае иммунотерапия была назначена слишком поздно, пациент умер.

Важно подчеркнуть, что своевременность назначения иммунотерапевтического лечения играет ключевую роль в его последующей эффективности.

Иммунотерапия является новой высокоэффективной опцией у пациентов с мКРП с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H). Рассмотренные клинические примеры, а также накопленные данные свидетельствуют о необходимости изменения существующих схем терапии больных мКРП и применения иммунотерапии на более ранних этапах.

вета, улучшается качество жизни, увеличивается общая выживаемость пациентов с тяжелыми формами рака, происходит регресс опухоли даже при массивном опухолевом процессе.

Ниволумаб зарегистрирован в России для терапии метастатической меланомы, немелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточного рака, уротелиального рака, плоскоклеточного рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, колоректального рака с MSI-H, классической лимфомы Ходжкина. ☺

Онкология

Заключение

Новым стандартом второй линии терапии пациентов с опухолью различной локализации являются ингибиторы PD-1/PD-L1.

Препарат ниволумаб (Опдиво, Bristol-Myers Squibb, США) представляет собой моноклональное антитело к PD-1. Механизм действия ниволумаба основан на блокировании основных точек иммунного

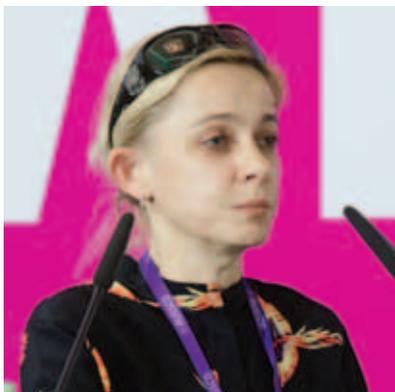
ответа. Действие препарата направлено на активацию иммунной системы для борьбы против опухолевых клеток.

Результаты исследований, полученные в реальной клинической практике, подтверждают данные клинических исследований: на фоне применения ниволумаба достигается высокая частота объективного от-



Шах и мат: Опдиво в лечении меланомы

Название симпозиума весьма символично. Большинство клинических исследований иммуноонкологических препаратов, разработанных компанией «Бристол-Майерс Сквибб», именуется CheckMate (шах и мат). Не случайно в прозвучавших на мероприятии докладах в той или иной степени присутствовала шахматная тема. Российские эксперты обсудили инновационные возможности ниволумаба (Опдиво) как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ипилимумабом в лечении метастатической меланомы, а также эффективность и безопасность препарата Опдиво в режиме адъювантной терапии у пациентов, у которых меланома полностью удалена на поздней стадии.



Профессор, д.м.н.
Л.Г. Жукова

Заместитель директора по онкологии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, д.м.н., профессор Людмила Григорьевна ЖУКОВА рассказала о ярком дебюте Опдиво. Это один из первых препаратов, активирующих противоопухолевый иммунный ответ, продемонстрировавших эффективность не только в отношении

Яркий дебют Опдиво в меланоме

меланомы, но и других злокачественных новообразований.

Еще 15 лет назад меланома считалась фатальным заболеванием: общая выживаемость больных метастатической меланомой не превышала 6–9 месяцев¹. Появление в реальной клинической практике новых иммуноонкологических препаратов (ингибиторы CTLA-4, PD-1) позволило увеличить общую выживаемость пациентов с метастатической меланомой.

Меланома характеризуется максимальным количеством соматических мутаций. Высокая частота мутаций способствует повышенной экспрессии неоантигенов, которые могут запускать начальные процессы иммунной реакции организма. С последующим введением онкоиммунных препаратов эта реакция усили-

вается и улучшается ответ на иммунотерапию^{2–4}.

Инфильтрация опухоли цитотоксическими (CD8+) Т-лимфоцитами определяет более благоприятный прогноз заболевания. Показатель выживаемости больных метастатической меланомой с высоким уровнем инфильтрации цитотоксическими Т-клетками достоверно ($p=0,0001$) выше, чем у больных с низким уровнем инфильтрации Т-клеток⁵.

Агрессивная атака меланомы требует активной защиты. Важно поддержать начавшуюся иммунную реакцию.

Ипилимумаб – первый иммуноонкологический препарат, ингибитор рецептора CTLA-4 на поверхности Т-лимфоцитов, блокирование которого приводит к активации противоопухолевого иммуните-

¹ Korn E.L., Liu P.Y., Lee S.J. et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 4. P. 527–534.

² Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer // Nature. 2013. Vol. 500. № 7463. P. 415–421.

³ Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L. et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376. № 25. P. 2415–2426.

⁴ Galsky M.D., Wang L., Sacci A. et al. Epithelial-mesenchymal transition, T cell infiltration, and outcomes with nivolumab in urothelial cancer. ESMO, 2017. Abstr. 850.

⁵ Erdag G., Schaefer J.T., Smolkin M.E. et al. Immunotype and immunohistologic characteristics of tumor-infiltrating immune cells are associated with clinical outcome in metastatic melanoma // Cancer Res. 2012. Vol. 72. № 5. P. 1070–1080.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

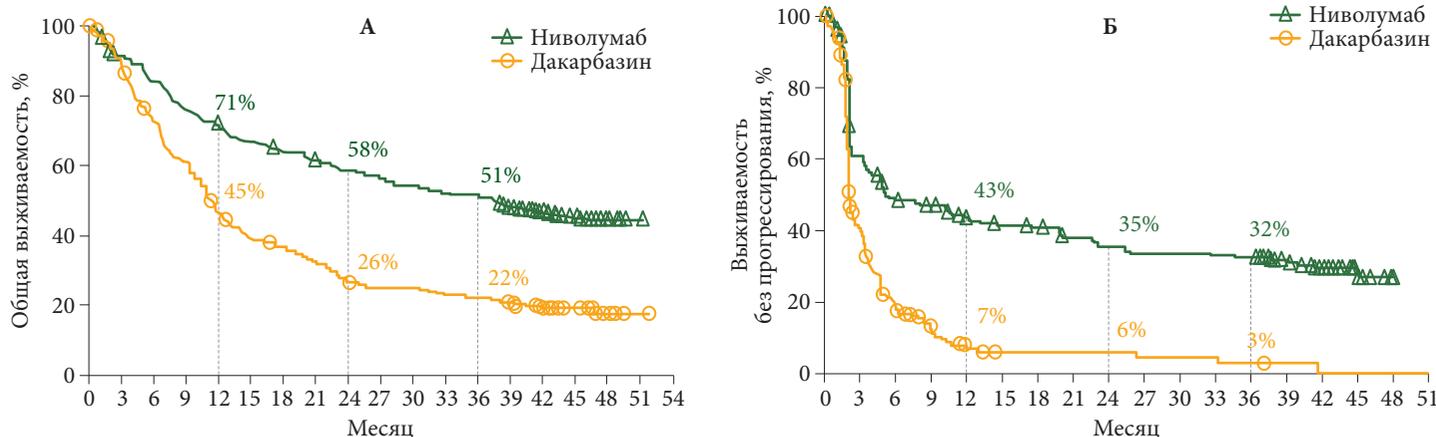


Рис. 1. CheckMate 066, фаза III: ниволумаб против дакарбазина. BRAF-негативная меланома (общая выживаемость (А) и выживаемость без прогрессирования (Б))

та. В клинических исследованиях у пациентов с метастатической меланомой, получавших ипилимумаб, трехлетняя общая выживаемость составила 22%, при этом кривая далее переходит на плато⁶. Открытие пути CTLA-4 принадлежит Джеймсу Эллисону.

Блокирование рецепторов PD-1, расположенных также на поверхности Т-лимфоцитов, является вторым способом активации противоопухолевого иммунного ответа. За открытием этого пути активации стоит Тасуку Хондзе. Открытие этих рецепторов и разработка противоопухолевой терапии, в основе которой лежит ингибирование контрольных точек иммунного ответа, стали настоящим открытием в онкологии, за которое в 2018 г. ученые были удостоены Нобелевской премии по медицине.

Представителем блокаторов PD-1 является ниволумаб (Опдиво)⁷.

Ниволумаб – моноклональное антитело, которое связывается с рецептором PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов и блокирует инактивирующее влияние этого рецептора на иммунный ответ. Опухолевые

клетки, экспрессирующие на своей поверхности лиганды к PD-1-рецептору – PD-L1 и PD-L2, не могут ускользнуть от иммунного ответа⁷.

Врандомизированном клиническом исследовании III фазы CheckMate 066 сравнивали эффективность монотерапии ниволумабом и дакарбазином у пациентов с BRAF-негативной меланомой. Ниволумаб продемонстрировал преимущество перед дакарбазином. Одногодичная общая выживаемость в группах ниволумаба и дакарбазина составила 71 и 45%, двухлетняя – 58 и 26%, трехлетняя – 51 и 22% соответственно (рис. 1).

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе ниволумаба была выше, чем в группе дакарбазина: одногодичная ВБП – 43 и 7%, двухлетняя – 35 и 6%, трехлетняя – 32 и 3% соответственно. В группе ниволумаба отмечалось снижение риска прогрессирования на 58%, смерти – на 54%. Частота объективного ответа на терапию ниволумабом зарегистрирована в 43% случаев, дакарбазином – в 14%⁸.

Согласно результатам исследования, большинство пациентов обеих групп после прогрессирования за-

болевания получали дополнительно иммунотерапию препаратами ипилимумаб, пембролизумаб, а также ниволумаб.

Медиана общей выживаемости пациентов группы ниволумаба, получавших после прогрессирования заболевания ипилимумаб, составила 21,5 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) 14,2–28,3). Медиана общей выживаемости у больных группы дакарбазина, получавших после прогрессирования заболевания ниволумаб, достигла 35,4 месяца. Медиана общей выживаемости у больных, получавших после прогрессирования заболевания на фоне терапии ниволумабом последующую иммунотерапию ипилимумабом, составила 17,8 месяца (95% ДИ 11,7–22,1).

Анализ данных общей выживаемости и ВБП в зависимости от выраженности экспрессии PD-L1 показал, что терапия ниволумабом эффективнее, чем терапия дакарбазином, при любом уровне PD-L1.

Летальных исходов, обусловленных нежелательными явлениями, не зафиксировано. Нежелательные явления и частота их возникновения соответствовали ранее полученным

⁶ Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 17. P. 1889–1894.

⁷ Wolchok J.D., Kluger H.M., Callahan M.K. et al. Safety and clinical activity of nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in combination with ipilimumab in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) // J. Clin. Oncol. 2013. № 15. Suppl. P. 9012–9012.

⁸ Ascierto P.A., Robert C., Long G.V., Rizzo J. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy // JAMA Oncology. 2018.



результатам клинических исследований не только меланомы, но и других злокачественных новообразований⁸. Проводились сравнительные исследования, в которых ингибиторы PD-1 сравнивали с ипилимумабом. В исследовании KEYNOTE 006, посвященном сравнительной оценке эффективности пембролизумаба в дозе 10 мг/кг и ипилимумаба, показатели трехлетней общей выживаемости на фоне терапии пембролизумабом были на 10% выше, чем при использовании ипилимумаба, – 48,1 и 37,8% соответственно.

В исследовании CheckMate 067 при сравнении эффективности монотерапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг и ипилимумабом больных метастатической меланомой с медианой наблюдения 46,9 месяца четырехлетняя общая выживаемость на фоне применения ниволумаба составила 46% по сравнению с 30% при использовании ипилимумаба. Анализ эффективности терапии в зависимости от BRAF-статуса (дикий тип или мутация) продемонстрировал, что ниволумаб обеспечивает более высокие результаты в отношении четырехлетней выживаемости пациентов как при диком типе BRAF, так и при наличии BRAF-мутации по сравнению с ипилимумабом: 46 против 28% и 50 против 33% соответственно⁹.

Оценка безопасности терапии ниволумабом и ипилимумабом подтвердила лучший профиль безопасности ниволумаба, при этом спектр нежелательных явлений не отличался от ранее продемонстрированного для иммуноонкологических препаратов. Большинство нежелательных явлений были управляемы и разрешались через три-четыре недели¹⁰.

Безусловно, алгоритм лечения должен быть сугубо индивидуальным. В качестве примера были представлены два профиля пациентов, для которых ниволумаб в качестве препарата первой линии может оказаться наиболее оптимальным.

Профиль пациента 1. Клинические данные: меланома кожи туловища с поражением лимфатических узлов, множественные метастазы в подкожную клетчатку и кожу, солитарный метастаз в легкое, опухоль BRAF-мутированная, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в пределах нормы.

Тем не менее при интерактивном голосовании большинство участников (56,8%) выбрали терапию комбинацией BRAF и MEK-ингибиторов и лишь 35% – монотерапию ингибиторами PD-1.

Согласно комментариям профессора Л.Г. Жуковой, назначение монотерапии ингибиторами PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) для малосимптомного пациента с наличием BRAF-мутированной опухоли соответствует современным международным представлениям о ведении пациентов с метастатической меланомой в отсутствие признаков висцерального криза.

Профиль пациента 2. Клинические данные: меланома кожи голени с поражением девяти лимфатических узлов; через девять месяцев после операции метастазы в легких; солитарный метастаз в печени 3 см; опухоль BRAF-негативная; ЛДГ – в пределах нормы.

При интерактивном голосовании большинство участников симпозиума (56,8%) отдали предпочтение комбинации «ниволумаб + ипилимумаб», треть (31,1%) – монотерапии ингибиторами PD-1.

По словам профессора Л.Г. Жуковой, в такой ситуации исходные клинические данные крайне неблагоприятны. Резкое прогрессирование заболевания после иссечения первичной опухоли, множественное поражение лимфоузлов, значимая опухолевая масса дают основание для выбора максимально эффективного варианта лечения. На сегодняшний день это назначение двух иммунопрепаратов. Итак, ниволумаб в качестве первой линии терапии следует назначать пациенту с BRAF-положительной меланомой в отсутствие значимых симптомов заболевания, уровень ЛДГ в норме или несколько повышен (хуже прогноз). Уровень экспрессии PD-L1 не имеет значения, в том числе при отсутствии данных. Меланома слизистых оболочек. Комплаентный пациент, поскольку возможность обратной связи позволяет обеспечить не только эффективное, но и безопасное лечение.

Завершая выступление, профессор Л.Г. Жукова перечислила основные преимущества препарата ниволумаб (Опдиво) при распространенной меланоме^{11–13}:

- улучшение объективного ответа и выживаемости;
- эффективность, не зависящая от наличия мутации BRAF;
- оптимальное место – первая линия терапии;
- большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций обратимы при использовании разработанных алгоритмов управления токсичностью;
- одинаковая доза и единый режим введения – 3 мг/кг каждые две недели, зарегистрированные в РФ, изучались во всех клинических исследованиях ниволумаба.

⁹ Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2018. № 19. P. 1480–1492.

¹⁰ Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combination of nivolumab and ipilimumab improved overall survival in advanced melanoma. AACR, 2017. Abstr. CT075.

¹¹ Robert C., Long G.V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 4. P. 320–330.

¹² Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 4. P. 375–384.

¹³ Alves D.K., Faião Flores F., Barros S.B., Maria Engler S.S. Tumoral growth inhibition by 4 nerolidylcatechol (4NC) in a melanoma tumor model in vivo. Society for Melanoma Research 2014 Congress.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

Комбинированная иммунотерапия метастатической меланомы

По словам заведующего отделением городской онкологической больницы № 62, к.м.н. Даниила Львовича СТРОЯКОВСКОГО, эффективное ведение больного меланомой иногда напоминает стратегически выверенную и успешно разыгранную шахматную партию.

Как уже отмечалось, ингибиторы различных контрольных точек действуют на разных этапах активации иммунного ответа. Если ипилимумаб, будучи ингибитором CTLA-4, действует на первичной фазе, когда опухолевый антиген презентуется неактивным Т-лимфоцитам, то ингибитор PD-1 ниволумаб работает в опухолевом микроокружении на эффекторной фазе⁷. Логично предположить, что комбинация этих двух препаратов способствует более эффективной работе иммунной системы.

В исследовании CheckMate 064 изучали возможности последовательного применения ниволумаба и ипилимумаба у больных метастатической меланомой независимо от статуса мутации BRAF. В отношении общей выживаемости показано преимущество назначения сначала ниволумаба, затем лечения ипилимумабом с последующим переходом снова на ниволумаб¹⁴.

Ключевым считается рандомизированное двойное слепое исследование CheckMate 067, в котором сравнивали эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба или ниволумаба в монорежиме и монотерапии ипилимумабом⁹. 945 больных неоперабельной метастатической меланомой, ранее не получавших лечения, были рандомизированы на три равные группы. 314 пациентов первой группы получали лечение по схеме: ниволумаб 1 мг/кг + ипили-

мумаб 3 мг/кг каждые три недели, всего четыре введения, затем ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели до прогрессии заболевания или неприемлемой токсичности, 316 пациентов второй группы – ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели до прогрессии заболевания или неприемлемой токсичности и 315 пациентов третьей группы – ипилимумаб 3 мг/кг каждые три недели, всего четыре введения.

Уже доступны данные четырехлетнего наблюдения. Частота объективного ответа (ЧОО) в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» составила 58,3%, в группе ниволумаба – 44,6%, в группе ипилимумаба – 19%. Медиана длительности ответа (ДО) в группе комбинации не достигнута к четырем годам и на данном этапе, по предварительной оценке, составила 50,1 месяца. Медиана ДО в группе ниволумаба не достигнута, а в группе ипилимумаба – 14,4 месяца.

На момент первичного анализа медиана общей выживаемости не достигнута во всех группах, двухгодичная общая выживаемость составила 64% в группе комбинации, 59% в группе ниволумаба,



К.м.н.
Д.Л. Строяковский

45% в группе ипилимумаба. При увеличении сроков наблюдения до 36 и 48 месяцев медиана общей выживаемости не достигнута в группе, получавшей комбинацию ниволумаба и ипилимумаба. В группе монотерапии ниволумабом к 48-му месяцу наблюдения медиана общей выживаемости достигла 36,9 месяца, в группе ипилимумаба – 19,9 месяца. Показатели четырехлетней общей выживаемости составили 53% в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб», 46% в группе ниволумаба, 30% в группе ипилимумаба (рис. 2).

Четырехлетняя ВВП составила 37% в группе комбинации, 31% в группе ниволумаба и 9% в группе ипилимумаба.

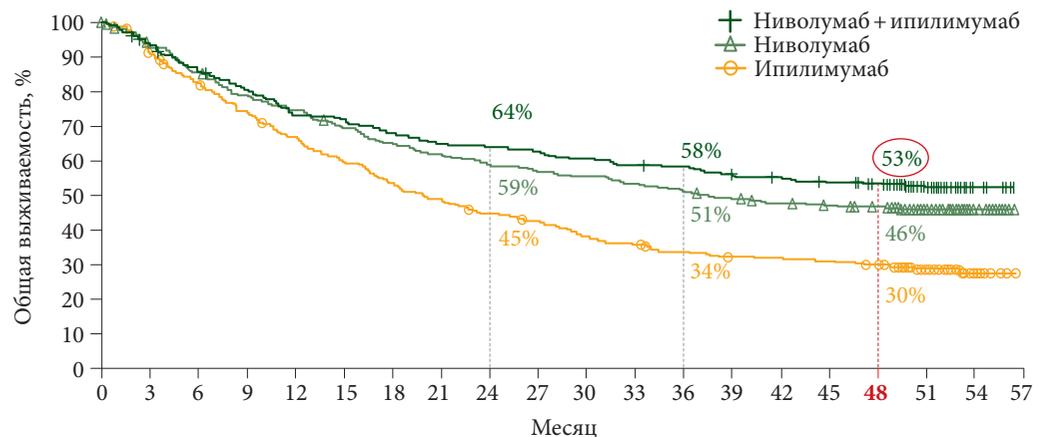


Рис. 2. CheckMate 067: показатели общей выживаемости

¹⁴ Weber J.S., GIBNEY G., Sullivan R.J. et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. № 7. P. 943–955.



Экспрессия PD-L1 считается одним из ведущих прогностических маркеров с точки зрения потенциала иммунотерапии. Дополнительный анализ влияния на эффективность терапии уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках показал, что комбинация более эффективна при любом уровне экспрессии: разница в показателях четырехлетней общей выживаемости при PD-L1 $\leq 5\%$ и $\geq 5\%$ составила 7% по сравнению с монотерапией ниволумабом.

Оценка эффективности иммунотерапии в зависимости от статуса мутации BRAF также продемонстрировала определенное преимущество комбинированной терапии перед ниволумабом. У пациентов с мутацией BRAF четырехлетняя общая выживаемость составила 62% в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб», 50% в группе ниволумаба, 33% в группе ипилимумаба. У пациентов с диким типом BRAF четырехлетняя общая выживаемость в группе комбинации достигла 49%, в группе ниволумаба – 45% и в группе ипилимумаба – 28%.

Как выбрать терапию в зависимости от мутации BRAF? Согласно данным исследования, у больных метастатической меланомой с диким типом BRAF четырехлетняя ЧОО на фоне терапии пембролизумабом, ниволумабом и комбинацией «ниволумаб + ипилимумаб» не имеет существенных различий и составляет 42–53%. Показатели четырехлетней ВБП сопоставимы при монотерапии ниволумабом и комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» – 34 и 35% соответ-

ственно^{9, 15}. Таким образом, применима любая из трех иммунотерапевтических опций. Главное – учитывать токсичность и стоимость препарата.

В случае с BRAF-мутированной метастатической меланомой в распоряжении онкологов помимо трех опций иммунотерапии имеется еще одна опция – таргетная терапия. ЧОО на фоне таргетной терапии выше, чем на фоне монотерапии ниволумабом или пембролизумабом, но сопоставима с таковой на комбинации «ниволумаб + ипилимумаб»^{9, 15, 16}. При этом комбинация «ниволумаб + ипилимумаб» выигрывает по показателю четырехлетней ВБП – 39%, при монотерапии ниволумабом – 22%.

Д.Л. Строяковский также проанализировал выбор терапии в зависимости от уровня ЛДГ. При нормальном уровне ЛДГ таргетная терапия позволяет достичь трехлетней ВБП 27%. Комбинация «ниволумаб + ипилимумаб» и монотерапия ниволумабом – 45 и 37% соответственно. Трехлетняя общая выживаемость на таргетной терапии при нормальном уровне ЛДГ составляет 54%, иммунотерапия демонстрирует схожую общую выживаемость как для комбинации ниволумаба и ипилимумаба, так и для монотерапии ниволумабом (66 и 61% соответственно). При ЛДГ выше нормы комбинация «ниволумаб + ипилимумаб» позволяет достичь трехлетней ВБП 28% и трехлетней общей выживаемости 44%. На таргетной терапии при высоком уровне ЛДГ трехлетняя ВБП составляет 13%, трехлетняя общая выживаемость – 21%^{9, 15, 16}.

Согласно данным скорректированного непрямого сравнения

комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» и комбинации BRAF/МЕК-ингибиторов, в первый год лечения обе комбинации демонстрируют сопоставимую эффективность. При более длительном периоде наблюдения (больше одного года) комбинация «ниволумаб + ипилимумаб» показывает преимущество по ВБП и общей выживаемости перед комбинацией BRAF/МЕК-ингибиторов¹⁷.

В исследовании CheckMate 067 показано, что среди живых пациентов с метастатической меланомой к четвертому году наблюдения наибольшая доля пациентов, после отмены терапии сохранявших достигнутый ответ и не получавших последующую терапию (71%), была в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб»⁹.

В отдельном исследовании (CA209–170) оценивали эффективность комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» при метастазах в головном мозге. У пациентов с асимптомными метастазами в головном мозге эффективность комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» более чем в два раза превышала таковую при монотерапии ниволумабом¹⁸.

В исследовании CheckMate 067 сравнивали безопасность комбинации ниволумаба и ипилимумаба с монотерапией ниволумабом и ипилимумабом⁹. Частота нежелательных реакций, связанных с лечением, составила 96% в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб», 86% в группе ниволумаба и 86% в группе ипилимумаба.

Зарегистрировано два летальных исхода, обусловленных нежелательными реакциями: один в группе ниволумаба (нейтропения), другой – в группе ипилимумаба

¹⁵ Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 14. P. 1345–1356.

¹⁶ Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H. et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // Lancet. 2015. Vol. 386. № 9992. P. 444–451.

¹⁷ Atkins M.B., McDermott D., Tarhini A. et al. Matching-adjusted indirect comparison of nivolumab + ipilimumab and BRAF+MEK inhibitors for the treatment of BRAF-mutant treatment-naive advanced melanoma. AACR, 2018. Abstr. 3639.

¹⁸ Long G.V., Atkinson V., Menzies A.M. et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): the Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC) // J. Clin. Oncol. № 15. Suppl. P. 9508.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

(перфорация кишки). В группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба зафиксировано два летальных исхода (кардиомиопатия и некроз печени). Однако они наступили спустя более чем 100 дней после введения последней дозы препарата.

Несмотря на то что частота нежелательных реакций при назначении комбинации ниволумаба и ипилимумаба была выше, все нежелательные реакции управляемы и обратимы. В то же время данные свидетельствуют, что при прекращении терапии комбинацией «ниволумаб + ипилимумаб» в связи с развитием тяжелых нежелательных реакций эффект от лечения сохраняется¹⁹.

В исследовании CheckMate 511 сравнивали эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба в стандартной и низкой дозе²⁰. Пациенты с неоперабельной меланомой стадии III–IV, ранее не получавшие лечения, были рандомизированы на две группы. Пациенты первой получали комбинацию ниволумаба 3 мг/кг и ипилимумаба 1 мг/кг, четыре введения, пациенты второй – комбинацию ниволумаба 1 мг/кг и ипилимумаба 3 мг/кг.

Показано, что снижение дозы ипилимумаба приводит к уменьшению токсичности терапии: в группе комбинации ниволума-

ба 3 мг/кг и ипилимумаба 1 мг/кг частота нежелательных реакций 3–5-й степени была на 14,4% меньше, чем в группе комбинации ниволумаба 1 мг/кг и ипилимумаба 3 мг/кг (33,9 против 48,3%).

На момент первичного анализа при минимальном периоде наблюдения 12 месяцев медиана общей выживаемости не достигнута в обеих группах. Одногодичная общая выживаемость в группе комбинации ниволумаба 3 мг/кг и ипилимумаба 1 мг/кг составила 79,7%, в группе комбинации ниволумаба 1 мг/кг и ипилимумаба 3 мг/кг – 81%. В обеих группах также отмечались сопоставимые результаты одногодичной ВБП – 47,2 и 46,4% соответственно. Наблюдение продолжается.

Кому целесообразно назначать комбинацию ниволумаба и ипилимумаба? Д.Л. Строяковский обсудил два возможных профиля пациентов.

Профиль пациента 1. Клинические данные: меланома кожи туловища; множественные метастазы в подкожной клетчатке и коже; солитарный метастаз в легком; BRAF-мутированная опухоль; ЛДГ выше нормы.

Согласно результатам интерактивного голосования, большинство участников симпозиума (72,3%) проголосовали за комбинацию

«ниволумаб + ипилимумаб». Д.Л. Строяковский согласился, что в данном случае комбинированная иммунотерапия может увеличить продолжительность жизни.

Профиль пациента 2. Клинические данные: меланома кожи спины; множественные метастазы в легких; метастаз в печени 3 см; асимптомный метастаз в головном мозге 1,5 см; опухоль BRAF-негативная; ЛДГ в пределах нормы.

При голосовании 80,9% участников сделали выбор в пользу комбинации ниволумаба и ипилимумаба. Докладчик отметил, что этот вариант терапии, по данным клинических исследований, действительно наиболее предпочтителен.

Таким образом, в комбинированной терапии нуждаются пациенты со статусом ECOG 0–1, BRAF-негативной и BRAF-позитивной меланомой, ЛДГ в норме или выше нормы, любым PD-L1-статусом, меланомой слизистых оболочек, а также при наличии асимптомных метастазов в головном мозге менее 3 см, но не более пяти очагов.

В завершение Д.Л. Строяковский констатировал, что сегодня комбинация ниволумаба и ипилимумаба демонстрирует наилучшую отдаленную общую выживаемость у больных с практически некурабельным заболеванием.

Ход конем. Опдиво в адъювантном лечении меланомы

Заведующий хирургическим отделением № 10 Научно-исследовательского института клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры онкологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, председатель Ассоциации специалистов по

проблемам меланомы, д.м.н. Лев Вадимович ДЕМИДОВ разыграл эндшпиль. Он представил данные об успешном применении ниволумаба в режиме адъювантной терапии больных меланомой III и IV стадии после полной резекции опухоли.

Результаты исследований и клинический опыт демонстрируют, что выживаемость



Профессор, д.м.н.
Л.В. Демидов

¹⁹ http://clinical-trials.ru/info_trial/412116.html.

²⁰ Lebbé C., Meyer N., Mortier L. et al. Initial results from a phase IIIb/IV study evaluating two dosing regimens of nivolumab (NIVO) in combination with ipilimumab (IPI) in patients with advanced melanoma (CheckMate 511) // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29. Suppl. 8.

ОНКОЛОГИЯ

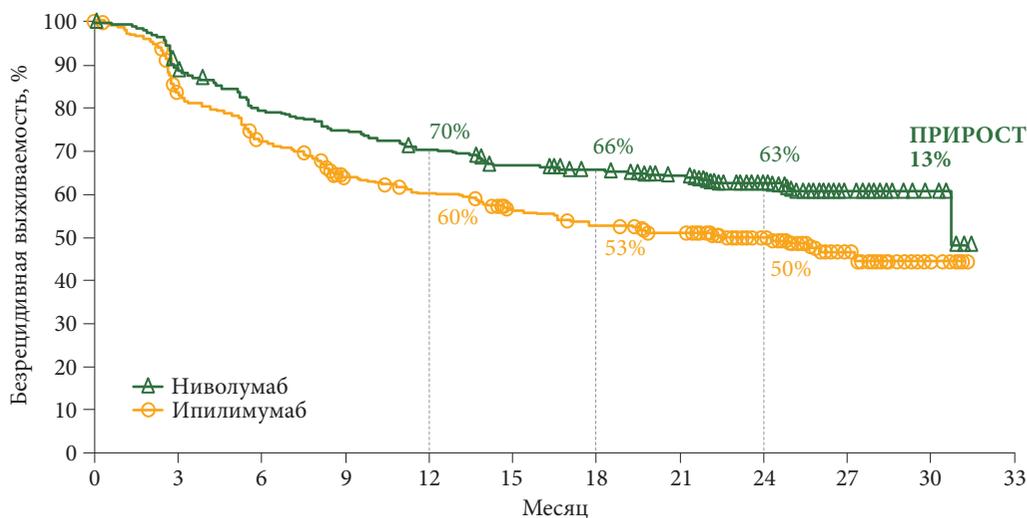


Рис. 3. CheckMate 238: ниволумаб против ипилимумаба. Безрецидивная выживаемость

пациентов с локализованной меланомой стадий II–III остается неудовлетворительной²¹.

На протяжении ряда лет, вплоть до 2017 г., выбор опций адъювантной терапии меланомы ограничивался интерфероном (ИФН) альфа и наблюдением, в США еще ипилимумабом в высокой дозе (10 мг/кг)²². Тем не менее в исследовании применение ИФН далеко не всегда улучшало отдаленные результаты²³. По словам докладчика, адъювантная терапия значимо не влияет на общую выживаемость.

Впервые существенное улучшение общей выживаемости при адъювантной терапии достигнуто в исследовании ипилимумаба 10 мг/кг: при пятилетнем наблюдении удалось добиться снижения риска прогрессирования заболевания на 24%, а смерти – на

28% по сравнению с плацебо²⁴. Это было похоже на шах, хотя переносимость ипилимумаба в такой дозе была недостаточно хорошей – более чем у половины пациентов развились нежелательные явления 3–4-й степени, у 40% – иммуноопосредованные реакции.

Впечатляющие результаты получены при использовании комбинации таргетных препаратов дабрафениба и траметиниба в качестве адъювантной терапии BRAF-мутированной меланомы стадий IIIA/B/C. На фоне применения комбинации таргетных препаратов снижались риск прогрессирования заболевания на 53%, смерти – на 47% по сравнению с плацебо. Однако лечение также сопровождалось высокой частотой нежелательных явлений, потребовавших перерыва

в лечении в 66% случаев и полной отмены – в 26%²⁵.

Особый интерес представляет исследование адъювантной иммунотерапии ниволумабом (Опдиво). В рандомизированном двойном слепом исследовании CheckMate 238 участвовали 906 больных меланомой стадий III В/С или IV, перенесших полную хирургическую резекцию, без предшествующей системной терапии, со статусом по шкале ECOG 0–1²⁶. Они были рандомизированы на две равные группы. В одной группе назначали ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели, далее – каждые 12 недель, начиная с 24-й недели, в другой – ипилимумаб 10 мг/кг каждые три недели, четыре введения, затем – каждые 12 недель, начиная с 24-й недели. Длительность терапии – до года.

Основным показателем эффективности была безрецидивная выживаемость (БРВ). Ниволумаб имел преимущество перед ипилимумабом в отношении прироста БРВ на 13%, а также снижения риска прогрессирования на 34% (рис. 3).

Во всех ключевых подгруппах ниволумаб (Опдиво) продемонстрировал преимущество перед ипилимумабом в отношении эффективности независимо от стадии заболевания, статуса BRAF и уровня экспрессии PD-L1.

Ниволумаб (Опдиво) характеризовался более благоприятным профилем безопасности. Нежелательные явления 3–4-й степени зарегистрированы у 14% пациентов группы ниволумаба и 46%

²¹ Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 36. P. 6199–6206.

²² Garbe C., Peris K., Hauschild A. et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016 // Eur. J. Cancer. 2016. Vol. 63. P. 201–217.

²³ Cascinelli N., Belli F., MacKie R.M. et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial // Lancet. 2001. Vol. 358. № 9285. P. 866–869.

²⁴ Eggermont A.M.M., Sileni V.C., Grob J. et al. Ipilimumab vs placebo after complete resection of stage III melanoma: final overall survival results from the EORTC 18071 randomized, double-blind, phase 3 trial. ESMO, 2016. Abstr. LBA 3070.

²⁵ Long G.V., Hauschild A., Santinami M. et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 19. P. 1813–1823.

²⁶ Weber J., Mandala M., del Vecchio M. et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: A randomized, double-blind, phase 3 trial (CheckMate 238) // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28. Suppl. 5. P. v605–v649.

ОПДИВО® (НИВОЛУМАБ)

Дайте шанс на жизнь
большему числу пациентов
с ОПДИВО®

Теперь 9 показаний!

● ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК ●

● КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК ●

● ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ
РАК ГОЛОВЫ И ШЕИ ●

● УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК ●

● ЛИМФОМА ХОДЖКИНА ●

● НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

● ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК

● МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА

● АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ

* Полную информацию о показаниях к применению см. в Инструкции по применению препарата для медицинского применения Опдиво® (ЛП-004026-30.07.2018).
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Опдиво®, июль 2018; Регистрационное удостоверение ЛП-004026 от 22.12.16 с изменениями от 14.12.2017.

Краткая информация о препарате ОПДИВО®*

ОПДИВО® Рег. номер: ПД-004026. Торговое наименование: ОПДИВО®.INN: ниволумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит ниволумаб 400 мг или 100 мг. Механизм действия: ниволумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Показания: в качестве монотерапии или в комбинации с ипилумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адьювантной терапии пациентов с метастатической лимфомой Ходжкина у взрослых пациентов; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилумабом для неоперабельной или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи (HNSCC) у взрослых после предшествующей системной терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (LH) у взрослых после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (aHSCT) и терапии с использованием брентуоксима в дозах 1 мг/кг и 3 мг/кг в более поздней системной терапии, включая аутологичную трансплантацию стволовых клеток (aHSCT); в качестве монотерапии рецидивирующей или метастатической плоскоклеточной карциномы головы и шеи (HNSCC) после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии метастатического неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии метастатического неоперабельного или метастатического уротелиального рака после предшествующей терапии с использованием сарafenиб, в качестве монотерапии метастатического неоперабельного или метастатического почечно-клеточного рака (mRCC) у взрослых после предшествующей терапии с использованием сарafenиб, в качестве монотерапии метастатического неоперабельного или метастатического почечно-клеточного рака после предшествующей терапии с использованием сарafenиб, в качестве монотерапии метастатического неоперабельного или метастатического почечно-клеточного рака после предшествующей терапии с использованием сарafenиб, в качестве монотерапии метастатического неоперабельного или метастатического почечно-клеточного рака после предшествующей терапии с использованием сарafenиб. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: тяжелые аутоиммунные заболевания, нарушение функции печени и почек тяжелой степени. Способ применения и дозы: ОПДИВО® вводят в виде 30- или 10-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адьювантной терапии при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития признаков заболевания или непереносимой токсичности, независимо до 1 года. Ниволумаб или метастатическая меланوما: в качестве монотерапии – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 140 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели, в комбинации с ипилумабом – ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилумаба в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 140 мг каждые 2 недели через 3 недели после последнего совместного введения или в дозе 480 мг через 5 недель после последнего совместного введения. Затем – в дозе 3 мг/кг или 140 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Адьювантная терапия пациентов с меланомой: Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 140 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Метастатический или метастатический HNSCC, рецидивирующий или рефрактерный плоскоклеточный ЛХ, рецидивирующий или метастатический ЛПЖ, рецидивирующий или метастатический неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, метастатический рак – 3 мг/кг или 140 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Метастатический плоскоклеточный рак: ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 140 мг каждые 2 недели. **Побочные действия:** при применении ОПДИВО® или ОПДИВО® в комбинации с ипилумабом могут вызвать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Пациенты должны находиться под непрерывным контролем (как минимум 5 недель после введения последней дозы), так как нежелательные реакции, обусловленные воздействием ОПДИВО® или ипилумаба, могут развиваться в любой момент во время применения или после отмены терапии (см. Инструкцию). Форма выпуска: концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл по 10 мл или 4 мл во флаконе. Срок годности: 1 год. Владелец РР: Бристол-Майерс Сквибб Комапани, США. **Информация о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел. +7 800 250-12-12, info@rusia@bms.com**



Результаты исследований дают основание рассматривать препарат Опдиво (ниволумаб) как в монорежиме, так и в комбинации с ипилимумабом в качестве новой опции первой линии терапии метастатической меланомы независимо от статуса мутации BRAF и уровня экспрессии PD-L1

пациентов группы ипилимумаба. Отмена терапии из-за любых нежелательных явлений в группе ниволумаба не превышала 10%, а в группе ипилимумаба составила 43%.

В группе ниволумаба смертельных исходов, связанных с нежелательными явлениями, не зафиксировано. Два летальных исхода, обусловленных нежелательными явлениями, зарегистрированы в группе ипилимумаба (аплазия костного мозга и колит). Но оба случая имели место более чем через 100 дней после последнего введения ипилимумаба²⁶.

Профессор Л.В. Демидов также обсудил два профиля пациентов. *Профиль пациента 1.* Клинические данные: меланома кожи,

толщина по Бреслоу 2 мм с изъязвлением; опухоль BRAF-мутированная; поражение трех лимфатических узлов.

Согласно результатам интерактивного голосования, 58,6% участников сделали выбор в пользу адъювантной терапии ниволумабом, 32,8% – комбинации дабрафениб и траметидин, 5% – ИФН-альфа в разных дозах. По мнению профессора Л.В. Демидова, оптимальной могла бы стать адъювантная терапия ниволумабом. Терапия ИФН-альфа не влияет на увеличение общей выживаемости и характеризуется высокой токсичностью. Терапия комбинацией дабрафениба и траметидина действительно снижает риск рецидива и смерти, но сопровождается высокой частотой нежелательных реакций и отменой терапии в 26% случаев. Ниволумаб не только значительно снижает риск рецидива, но и демонстрирует хороший профиль безопасности.

Профиль пациента 2. Клинические данные: меланома кожи туловища, толщина по Бреслоу 3 мм без изъязвления; дикий тип BRAF; поражение двух лимфоузлов; солитарный метастаз в подкожной клетчатке; полная резекция опухоли.

Большинство участников симпозиума (73,4%) проголосовало за

назначение пациенту с резектабельной меланомой стадии IV адъювантной терапии ниволумабом. По словам профессора Л.В. Демидова, именно ниволумаб в данном случае наиболее предпочтителен, поскольку имеет соответствующие показания и характеризуется доказанными эффективностью и безопасностью. Комбинация дабрафениба и траметидина (как и ИФН-альфа) не рассматривается, поскольку не работает при диком типе BRAF и не изучалась при меланоме стадии IV.

Резюмируя сказанное, профессор Л.В. Демидов подвел итоги исследования CheckMate 238:

- ниволумаб (Опдиво) эффективнее ипилимумаба 10 мг/кг при меланоме стадий III и IV (снижение риска прогрессирования на 34% (95% ДИ 0,54–0,81; $p < 0,0001$), на 13% меньше риск прогрессирования заболевания при двухлетнем наблюдении (63 против 50%), эффективен во всех подгруппах пациентов независимо от мутации BRAF и экспрессии PD-L1);
- препарат Опдиво характеризуется благоприятным профилем безопасности;
- Опдиво – новый стандарт адъювантной терапии меланомы стадий III и IV после полной резекции опухоли.

в адъювантном режиме у пациентов после полной хирургической резекции меланомы стадий III и IV.

Таким образом, результаты исследований дают основание рассматривать препарат Опдиво (ниволумаб) как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ипилимумабом в качестве новой опции первой линии терапии метастатической меланомы независимо от статуса мутации BRAF и уровня экспрессии PD-L1, а монотерапию препаратом Опдиво – как новый стандарт адъювантной терапии меланомы стадий III и IV после полной резекции опухоли. ☺

Заключение

Прогресс в терапии неоперабельной и метастатической меланомы обусловлен прежде всего применением нового класса иммуноонкологических препаратов. Впервые улучшение общей выживаемости больных метастатической меланомой отмечалось при использовании блокатора CTLA-4 ипилимумаба. Еще более высокой оказалась эффективность блокаторов PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб). Ниволумаб (Опдиво) демонстрирует более благоприятный профиль безопасности.

Применение комбинации ниволумаба и ипилимумаба у пациентов с неоперабельной метастатической меланомой ассоциируется с увеличением ЧОО, безрецидивной и общей выживаемости (по сравнению с монотерапией ниволумабом и ипилимумабом). Нежелательные реакции при использовании комбинации ниволумаба и ипилимумаба легко управляемы и обратимы.

Ниволумаб (Опдиво) продемонстрировал более выраженный клинический эффект по сравнению с ипилимумабом также

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на первое полугодие 2019 г.

ДАТА ФОРМАТ МЕРОПРИЯТИЯ	ТЕМА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
25 февраля Вебинар	Новое в лекарственном лечении опухолей головы и шеи по материалам конференций (с мультидисциплинарным обсуждением клинических случаев)	г. Санкт-Петербург
26 февраля Научно-практическая конференция	Научно-практическая конференция совместно с IV Международной школой криохирургии Малоинвазивные криогенные технологии в лечении опухолей почки	г. Санкт-Петербург
27 февраля Школа пациентов и их родственников	Реабилитация онкологических больных	г. Санкт-Петербург
6 марта Мастер-класс: трансляция из операционной	Бронхоангиопластическая лобэктомия с миопластикой межбронхиального анастомоза	г. Санкт-Петербург
20 марта Научно-практическая конференция	Регионарная анестезия. Современные подходы доказательной медицины	г. Санкт-Петербург
21–22 марта Научно-практическая конференция	Сопроводительная терапия онкологических больных. Практические аспекты	г. Калининград
25 марта Вебинар	Новое в лекарственном лечении сарком (с мультидисциплинарным обсуждением клинических случаев)	г. Санкт-Петербург
27 марта Школа пациентов и их родственников	Питание онкологических больных	г. Санкт-Петербург
4 апреля Научно-практическая конференция	Скрининговые технологии в диагностике рака молочной железы	г. Санкт-Петербург
9 апреля Вебинар	Медуллярный рак щитовидной железы, современные подходы в лечении	г. Санкт-Петербург
11–12 апреля Научно-практическая конференция	Сопроводительная терапия онкологических больных. Практические аспекты	г. Сыктывкар
16 апреля Вебинар	Трудные дыхательные пути	г. Санкт-Петербург
19 апреля Научно-практическая конференция	Региональный курс Европейского общества гинекологической онкологии (ESGO) и Российского общества гинекологической онкологии (RSGO) по раку яичников	г. Санкт-Петербург
24 апреля Школа пациентов и их родственников	Иммунотерапия (ингибиторы точек иммунного контроля) в лечении онкологических больных	г. Санкт-Петербург
25–26 апреля Научно-практическая конференция	Мультидисциплинарный подход в лечении меланомы	г. Санкт-Петербург
25–26 апреля Научно-практическая конференция	Сопроводительная терапия онкологических больных. Практические аспекты	г. Мурманск
29 апреля Вебинар	Новое в лекарственном лечении опухолей легких (по материалам конференций) с мультидисциплинарным обсуждением клинических случаев	г. Санкт-Петербург
16–17 мая Научно-практическая конференция	Сопроводительная терапия онкологических больных. Практические аспекты	г. Великий Новгород
17 мая Научно-практическая конференция	Совместная конференция врачей отделения опухолей головы и шеи с коллегами из Каролинской клиники (Швеция)	г. Санкт-Петербург
20–21 мая Мастер-класс	Всемирная акция «День диагностики меланомы»	г. Санкт-Петербург
22 мая Научно-практическая конференция	Меланома кожи головы и шеи. Современные подходы в лечении. Итоги акции «День диагностики меланомы» 20–21 мая 2019	г. Санкт-Петербург
25 мая Вебинар	Новое в лечении злокачественных лимфом с мультидисциплинарным обсуждением клинических случаев	г. Санкт-Петербург
29 мая Школа пациентов и их родственников	Лекарственное лечение меланомы	г. Санкт-Петербург
17–19 июня Мастер-класс	Курс мультимодальной визуализации молочной железы	г. Санкт-Петербург
20–23 июня Научно-практическая конференция	V Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2019»	г. Санкт-Петербург

Дополнительная информация: отдел организации научно-практических мероприятий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
тел.: +7(812) 439-95-82 ф: affairs@nioncologii.ru

реклама

XXIV Международный конгресс “Гепатология сегодня”



даты проведения
29-31 марта 2019



РОПИГ[®] Российское общество
по изучению печени

www.RSLS.ru



Организаторы:



**ДЕПАРТАМЕНТ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ**

Московское
научное общество
анестезиологов
и реаниматологов

МОСКВА



26–27 АПРЕЛЯ 2019 ГОДА

IV МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

«Междисциплинарный подход
в анестезиологии и реаниматологии»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

1. Отчет главного внештатного специалиста Департамента здравоохранения города Москвы по анестезиологии и реаниматологии Д.Н. Проценко
2. Создание службы боли в многопрофильных НПО
3. Роль анестезиолога и реаниматолога:
 - в акушерстве и гинекологии;
 - при острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях;
 - при тяжелой черепно-мозговой и сочетанной травме;
 - у детей и взрослых;
 - у больных пожилого и старческого возраста
4. Предоперационная терапия боли
5. Стандарты и медицинские услуги в анестезиологии, интенсивной терапии и неотложной медицине
6. Вопросы деонтологии и непрерывное медицинское образование

Место проведения:

конгресс-центр ЦМТ
(г. Москва, Краснопресненская наб.,
д.12, подъезд №4, метро «Улица 1905 года»).

KST
interforum

Конгресс-оператор

ООО «КСТ Интерфорум»

Москва, ул. Обручева,
30/1 стр. 2

Тел. +7 (495) 419 08 68

✉ info@kstinterforum.ru

www.kstinterforum.ru



МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

ХИРУРГИЧЕСКИЙ БОЛЬНОЙ

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: FAST TRACK И НЕ ТОЛЬКО

Организаторы конференции:

- Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ
- Общество эндоскопических хирургов России (РОЭХ)
- Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов (РОО "МНОАР")

Календарь конференций

- 16 февраля** Ростов-на-Дону
- 23 марта** Пермь
- 13 апреля** Владивосток
- 25 мая** Санкт-Петербург
- 15 июня** Самара
- 5 октября** Москва
- 8 ноября** Омск
- 23 ноября** Воронеж

Основные темы:

- Хирургический больной. Кто лечит: хирург или команда?
- Хирургический больной: взгляд терапевта
- Нутритивная поддержка в периоперационном периоде
- Инфекционные осложнения: кто виноват и что делать?
- Минимизация хирургической агрессии: роль хирурга
- Минимизация хирургической агрессии: роль анестезиолога-реаниматолога
- Кровосберегающие технологии в хирургии
- Периоперационное обезболивание
- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений
- Хирургические осложнения: где предел совершенства

Конференция предназначена для специалистов различных специальностей, врачей, курирующих хирургических больных (хирурги, анестезиологи-реаниматологи, гинекологи, урологи, онкологи, травматологи, клинические фармакологи, трансфузиологи, терапевты, организаторы здравоохранения, реабилитологи)



Конгресс-оператор:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Обручева, 30/1 стр. 2
Тел. +7 (495) 419 08 68
электронная почта: info@kstinterforum.ru
www.kstinterforum.ru

Подробности на сайте www.surgicalpatient.ru

реклама



VIII МОСКОВСКАЯ УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА

18-19 апреля 2019

Москва

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Онкоурология
- Андрология
- ДГПЖ
- Мочекаменная болезнь
- Реконструктивно-пластическая урология
- Урогинекология
- Нейроурология

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ ОБРАЩАЙТЕСЬ:

Константин Алексеев
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 190
Моб.: +7 (929) 675-24-46
E-mail: uroscool@ctogroup.ru

urostandart.moscow

Первый национальный
конгресс с международным участием

ЛАБРИН²⁰₁₉

Лабораторные технологии в репродуктивной медицине
и неонатологии: от науки к практике

22–23 апреля 2019 года, Москва

Организаторы:



ФГБУ «ФМИЦ АГП
им. академика
В.И. Кулакова»
Министерства
здравоохранения РФ



АНО ДПО
«Институт
лабораторной
медицины»



Министерство
здравоохранения
Российской
Федерации



Департамент
здравоохранения
города Москвы



Российское
общество
акушеров-
гинекологов



Российское
общество
неонатологов

При поддержке:

Ключевые темы

- Клинические аспекты диагностики отдельных состояний
- Клиническая микробиология
- Молекулярно-генетические исследования
- Инфекционный контроль
- Общеклинические, биохимические и гемостазиологические исследования
- Иммунологические исследования
- Патоморфологические исследования (цитология, гистология)
- Генетика человека, пренатальный скрининг
- Биобанкинг
- Разработка и внедрение инноваций в лабораторной службе
- Клеточные технологии
- Химико-токсикологические исследования и лекарственный мониторинг
- Управление качеством лабораторий

Контакты:

по поводу участия обращайтесь

САВЕЛЬЕВА АЛИСА

Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 222

Моб. +7 929 908-40-77

E-mail: info@labrin.pro

www.labrin.pro

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

СТИВАРГА® (регорафениб)

**ПРОДОЛЖИТЬ
ЛЕЧЕНИЕ, ЧТОБЫ
ПРОДЛИТЬ ЖИЗНЬ**



ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

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

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СТИВАРГА®

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

*Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.

Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 10.05.2018.

Производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР».
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200.
www.pharma.bayer.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

Стиварга®
(регорафениб) таблетки



ЦЕЛЬ – ИЗЛЕЧЕНИЕ



ПЕРЬЕТА®
в комбинации
с трастузумабом
и химиотерапией **в адьювантном
режиме HER2-положительного
раннего рака молочной железы¹**

- Снижает относительный риск рецидива до 24% у пациенток из группы высокого риска рецидива заболевания¹
- Включена в перечни ЖНВЛП и ОНЛС на 2019 год²

1. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al; for the APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2017;377:122-131.
2. <http://government.ru/docs/29758/>.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Перьета®. Показания к применению: Метастатический рак молочной железы. В комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом или местно-рецидивирующем, неоперабельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 при отсутствии ранее проводимой HER2 специфичной терапии или химиотерапии по поводу метастатического заболевания. **Неметастатический рак молочной железы.** В комбинации с трастузумабом и химиотерапией: в качестве неадьювантной терапии при местно-распространенном, отечно-инфильтративном или раннем (первично-операбельном) раке молочной железы (диаметр опухоли более 2 см или с поражением лимфоузлов) с гиперэкспрессией HER2 в составе полной схемы лечения раннего рака молочной железы; в качестве адьювантной терапии раннего (первично-операбельного) рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 с высоким риском рецидива. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к пертузумабу и к другим компонентам препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). Значения фракции выброса левого желудочка сердца (ФВЛЖ) до лечения <50%. Застойная сердечная недостаточность в анамнезе. Неконтролируемая артериальная гипертензия. Недавно перенесенный инфаркт миокарда. Серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии на момент назначения препарата Перьета®, за исключением фибрилляции предсердий и пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Предшествующее лечение антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубина или эквивалентного препарата >360 мг/м². Нарушения функции печени (эффективность и безопасность применения не изучались). **С осторожностью:** Снижение ФВЛЖ до уровня <50% на фоне предшествующей адьювантной терапии трастузумабом. Предшествующее лечение антрациклинами или предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки; состояния, которые способны нарушать функцию левого желудочка; при нарушениях функции почек. **Побочное действие:** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Перьета®, возникали у >10% пациентов: *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нейтропения, анемия, фебрильная нейтропения (в том числе с летальным исходом), лейкопения. *Нарушения со стороны иммунной системы:* инфузионные реакции. *Нарушения*

со стороны обмена веществ и питания: снижение аппетита. *Нарушения психики:* бессонница. *Нарушения со стороны нервной системы:* дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), головная боль, периферическая нейропатия, головокружение, парестезия. *Нарушения со стороны органа зрения:* повышенное слезоотделение. *Нарушения со стороны сосудов:* «приливы». *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* носовое кровотечение, кашель, одышка; *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, тошнота, рвота, стоматит, запор, диспепсия. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* алопеция, сыпь, патология ногтей, зуд, сухость кожи. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* артралгия, миалгия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* повышенная утомляемость, воспаление слизистых оболочек различной локализации, астения, повышение температуры тела, периферические отеки, боль (например, боль в животе, боль в конечностях, боль в спине, боль в груди, боль вверху живота, костная боль, костно-мышечная боль), назофарингит. **Дополнительная информация.** Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, и женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат, на фоне применения препарата Перьета® и в течение 6 месяцев после введения последней дозы, должны использовать эффективные методы контрацепции. В доклинических исследованиях препарата Перьета® у яванских макаков в период органогенеза были выявлены задержка развития почек, маловодие и гибель плода. Таким образом, применение препарата Перьета® беременными женщинами может оказывать отрицательное воздействие на плод согласно данным доклинических исследований препарата и в силу его механизма действия. Влияние препарата Перьета® на фертильность не изучалось. Результаты экспериментов на животных не выявили признаков нарушения фертильности. **Полная информация о препарате Перьета® представлена в инструкции по медицинскому применению.** РУ ЛП-002034. О нежелательных реакциях при применении препарата Перьета®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Перьета® или в течение 6 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com

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

