

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **11** **ТОМ 16**
2020

ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ
И РАДИОЛОГИЯ №1

Метастатический рак
молочной железы:
эффективная терапия
в особых эпидемических
условиях

22

Опыт применения
осимертиниба
в рутинной
клинической практике

52

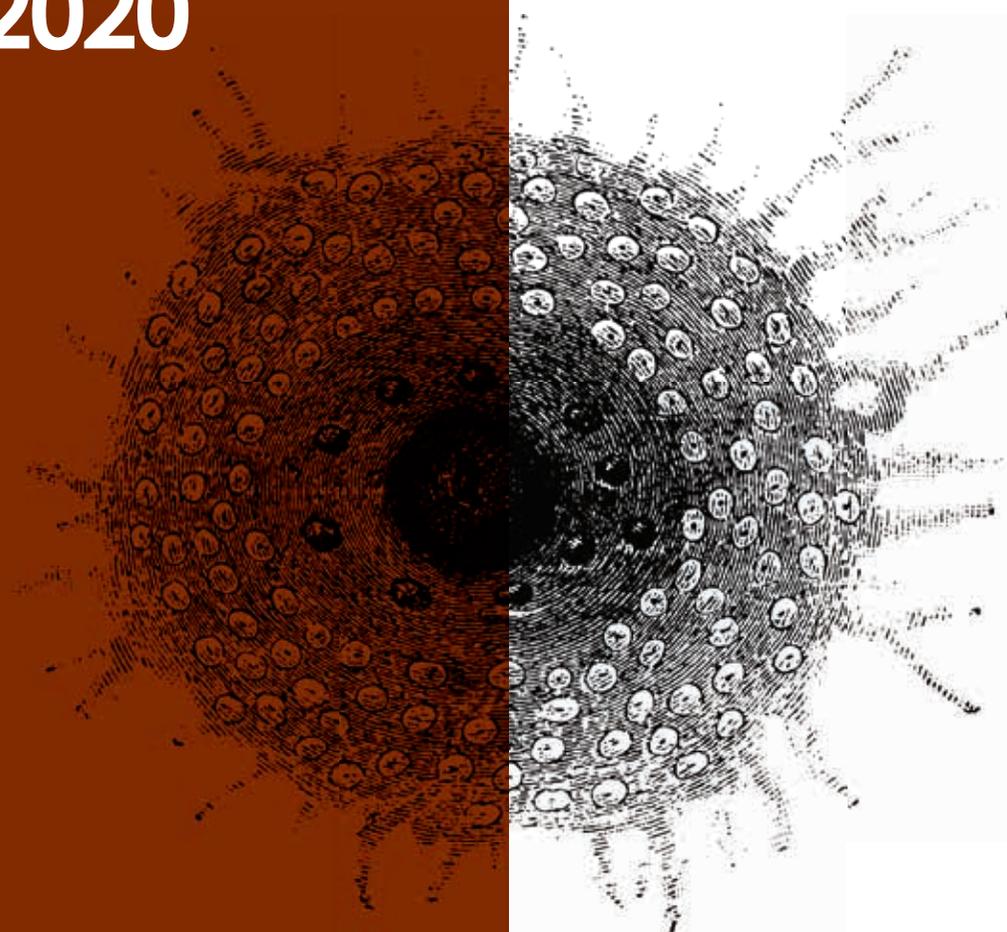
Таргетная терапия
ингибиторами
BRAF-мутации
при диссеминированной
меланоме вульвы

58



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала





Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 11.
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Онкология, гематология и радиология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 11.
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Oncology, Hematology & Radiology’
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELIANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, L. KRAYEVSKY, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

А.М. КОРОЛЕВА, Л.М. КОГОНИЯ, И.А. КОРОЛЕВА,
М.В. КОПП
Спектр нежелательных явлений при терапии
диссеминированных гастроинтестинальных
стромальных опухолей сунитинибом 6

А.Н. ЗАЙЦЕВ, А.В. ЧЕРНАЯ, Р.Х. УЛЬЯНОВА,
В.Ю. ХАЛТУРИН
Использование нитромази в функциональном сосудистом
тесте для дифференциальной ультразвуковой диагностики
опухолей мягких тканей 12

Эпидемиологические исследования

М.Г. ЛЕОНОВ, Е.Н. ТИХОНОВА, Л.Г. ТЕСЛЕНКО,
А.М. ШМАТКОВА, С.А. БЕЛЯЕВА
Онкоэпидемиологические особенности,
анализ диагностики и выявляемости рака яичников
в России 18

Клиническая эффективность

И.А. КОРОЛЕВА, М.В. КОПП
Пероральный винорелбин при метастатическом раке
молочной железы: эффективная терапия в особых
эпидемиологических условиях 22

Обзор

Д.А. ВЕРШИННИНА, В.В. СЕМИГЛАЗОВ, С.Н. НОВИКОВ
Повышение эффективности послеоперационной
лучевой терапии раннего рака молочной железы 32

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, Р.В. ДОНСКИХ, А.И. ЦЕЛУЙКО
Отдаленные результаты адъювантного применения
трастузумаба при раннем HER2-позитивном
раке молочной железы 42

Лекции для врачей

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.И. ЦЕЛУЙКО, Р.В. ДОНСКИХ,
В.О. СМIRНОВА, А.С. АРТЕМЬЕВА,
П.В. КРИВОРОТЬКО
Иммунология и иммунотерапия рака молочной железы 46

Клиническая практика

Е.О. РОДИОНОВ, С.А. ТУЗИКОВ, С.В. МИЛЛЕР,
Л.В. ЛЕВОНЯН, В.А. МАРКОВИЧ
Опыт применения осимертиниба
в рутинной клинической практике 52

К.В. МЕНЬШИКОВ, А.В. СУЛТАНБАЕВ, А.В. ПУШКАРЕВ,
И.А. МЕНЬШИКОВА, Д.О. ЛИПАТОВ,
К.Т. АХМЕТГАРЕЕВА
Клинический случай лечения распространенной
меланомы вульвы 58

Contents

Clinical Studies

A.M. KOROLEVA, L.M. KOGONYA, I.A. KOROLEVA,
M.V. KOPP
Spectrum of Adverse Events During Therapy
Disseminated Gastrointestinal
Stromal Tumors with Sunitinib

A.N. ZAYTSEV, A.V. CHERNAYA, R.Kh. ULYANOVA,
V.Yu. KHALTURIN
Use of Nitromaz in Functional Vascular Test
for Differential Ultrasound Diagnosis
of Soft Tissues Tumors

Epidemiological Studies

M.G. LEONOV, Ye.N. TIKHONOVA, L.G. TESLENKO,
A.M. SHMATKOVA, S.A. BELYAYEVA
Oncoepidemiological Features,
Analysis of Diagnostics and Detection of Ovarian Cancer
in Russia

Clinical Efficacy

I.A. KOROLEVA, M.V. KOPP
Oral Vinorelbine in Metastatic Breast Cancer:
Effective Therapy in Specific
Epidemiological Conditions

Review

D.A. VERSHININA, V.V. SEMIGLAZOV, S.N. NOVIKOV
The Increase of Effectiveness of Postoperative
Radiation Therapy for Early Breast Cancer

V.F. SEMIGLAZOV, R.V. DONSKIKH, A.I. TSELUYKO
End Results Adjuvant Trastuzumab
in Patients with HER2-Positive
Early Breast Cancer

Clinical Lectures

V.F. SEMIGLAZOV, A.I. TSELUYKO, R.V. DONSKIKH,
V.O. SMIRNOVA, A.S. ARTEMYEVA,
P.V. KRIVOROTKO
Immunology and Immunotherapy of Breast Cancer

Clinical Practice

Ye.O. RODIONOV, S.A. TUZIKOV, S.V. MILLER,
L.V. LEVONYAN, V.A. MARKOVICH
The Experience of Osimertinib Use
in Routine Clinical Practice

K.V. MENSNIKOV, A.V. SULTANBAYEV, A.V. PUSHKAREV,
I.A. MENSNIKOVA, D.O. LIPATOV,
K.T. AKHMETGAREYEVA
A Clinical Case for the Treatment of Advanced
Vulvar Melanoma



XX КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

КАЗАНЬ 11-13 сентября 2020

Организаторы



При поддержке



WWW.CONGRESS-ROU.RU

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- ◆ Онкоурология
- ◆ Инновации в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний
- ◆ Новые технологии в урологии и онкоурологии
- ◆ Новообразования органов мочеполовой системы в сочетании с МКБ, ДГПЖ и другими урологическими заболеваниями
- ◆ Достижения лекарственной терапии в урологии и онкоурологии
- ◆ Инновации в реконструктивной и пластической хирургии в урологии
- ◆ Искусственный интеллект в медицине
- ◆ Робот-ассистированная хирургия в онкоурологии
- ◆ Клеточные технологии в урологии
- ◆ Диагностика и лечение МКБ
- ◆ Основные пути развития современной урологии

КЛЮЧЕВЫЕ ДАТЫ

01 февраля 2020

Открытие электронной регистрации

01 февраля 2020

Начало приема тезисов

15 мая 2020

Окончание приема тезисов

15 июня 2020

Утверждение тезисов

28 июня 2020

Окончание ранней регистрации





¹ Многопрофильная клиника «Ревиз», г. Самара

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Спектр нежелательных явлений при терапии диссеминированных гастроинтестинальных стромальных опухолей сунитинибом

А.М. Королева¹, Л.М. Когония², И.А. Королева¹, М.В. Копп¹

Адрес для переписки: Александра Михайловна Королева, alexthelynx-uni@yandex.ru

Для цитирования: Королева А.М., Когония Л.М., Королева И.А., Копп М.В. Спектр нежелательных явлений при терапии диссеминированных гастроинтестинальных стромальных опухолей сунитинибом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-6-10

Проведен анализ нежелательных явлений у 26 больных, получавших лечение сунитинибом (вторая линия терапии) по поводу диссеминированных форм гастроинтестинальных стромальных опухолей. Ранее все пациенты получали иматиниб в первой линии терапии. В процессе лечения сунитинибом наблюдались следующие нежелательные явления: слабость – 26 больных, артериальная гипертензия – 17, диарея – 26, кожная токсичность – 26, ладонно-подошвенный синдром – 12 больных. 14 пациентов до начала терапии сунитинибом получали гипотензивную терапию. У 9 пациентов потребовалось изменение схемы гипотензивной терапии, 5 пациентов продолжали получать гипотензивную терапию, назначенную до начала приема сунитиниба. У 4 пациентов развилась артериальная гипертензия 3-й степени. У этих пациентов разовая доза сунитиниба была снижена до 37,5 мг.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, ГИСО, таргетная терапия, симптоматическая терапия, сунитиниб, нежелательные явления

Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются разновидностью сарком и составляют от 0,1 до 3% всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта [1]. Средний возраст больных в момент выявления опухоли – 55–60 лет.

При диагностировании ГИСО у 15–50% больных обнаруживается диссеминация процесса [2]. Важной чертой ГИСО является то, что метастатический процесс обычно поражает только органы брюшной полости. Самой частой локализацией метастазов считается печень (65%), несколько

реже ГИСО поражает брюшину (21%) [3].

Препарат для первой линии терапии диссеминированной ГИСО иматиниб относится к низкомолекулярным ингибиторам ряда рецепторных (с-KIT, PDGFR-альфа) и нерцепторных тирозинкиназ (Abl, Vcr-Abl). Этот таблетированный препарат высокоэффективен при диссеминированных формах ГИСО и обладает низкой токсичностью. Пациентам с ГИСО группы высокого риска после радикальной операции стандартно проводят адъювантную терапию иматинибом в течение трех лет [4, 5]. Длительная успешная мало-

токсичная амбулаторная терапия иматинибом приводит к тому, что в момент выявления резистентности к иматинибу и прогрессирования болезни врач не всегда подготавливает пациента к новому профилю токсичности, а пациент бессознательно ожидает малотоксичного лечения.

Препарат для терапии ГИСО второй линии сунитиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ, блокирующий одновременно несколько молекул: рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), а также рецепторы тирозинкиназы KIT и Flt3. Сунитиниб принимают перорально по 50 мг/сут независимо от приема пищи в течение четырех недель ежедневно с интервалом две недели [5, 6]. При развитии нежелательных явлений возможна редукция дозы препарата до 37,5 и 25 мг/сут.

В отличие от иматиниба сунитиниб характеризуется более выраженной токсичностью. Это связано с тем, что мишени таргетных препаратов неспецифичны, определяются и в нормальных тканях организма. Для ингибиторов тирозинкиназ свойственны такие нежелательные явления, как артериальная гипертензия, тромбозы, микроангиопатии, мукозиты, поражение кожи.



В клиническом исследовании сунитиниба (III фаза) частыми нежелательными явлениями (НЯ) были утомляемость (47%), диарея (43%), тошнота (36%), анорексия (28%) и извращение вкуса (25%). При этом особое внимание было уделено НЯ 3–4-й степени. Наиболее часто регистрировались усталость (10%), артериальная гипертензия (7%) и ладонно-подошвенный синдром (6%). Гематологическая токсичность была в основном 1–2-й степени: выявлялись анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Токсичность сунитиниба потребовала у 36% пациентов временной отмены препарата, а у 28% пациентов – снижения дозы [7]. Повышение артериального давления является предиктором эффективности сунитиниба, но это не означает, что коррекция артериальной гипертензии (АГ) не требуется. АГ повышает риск развития других сердечно-сосудистых НЯ. Риск развития других сердечно-сосудистых НЯ на фоне терапии сунитинибом оценивали в ретроспективном исследовании. Частота кардиальных событий у пациентов с АГ была несколько выше (5% кардиальных событий 3-й степени у пациентов с АГ против 3% у пациентов без АГ) [8–10]. Сунитиниб часто вызывает гипотиреоз. Так, в проспективном наблюдательном исследовании (n = 42) аномалии сывороточного тиреотропного гормона выявлены в 62% случаев. Механизм развития данного НЯ заключается в ингибировании протоонкогена RET, что опосредованно воздействует на рецепторы тиреоидного гормона. Определение функции щитовидной железы перед началом и в процессе терапии сунитинибом позволяет адекватно корректировать подобное НЯ [11]. Продолжительность терапии сунитинибом, по данным клинических исследований, обычно меньше года. Так, в клиническом исследовании сунитиниба в стандартной и альтернативной дозах (ежедневно по 37,5 мг) медиана числа циклов сунитини-

ба в стандартной дозе составила 5 (1–62 цикла), медиана продолжительности терапии – 7 месяцев (0,1–75,4). 32% больных получали лечение свыше года [12].

Нежелательные явления сунитиниба вынуждают врача прерывать терапию и/или редуцировать дозу. В одном из клинических исследований у 470 (42%) пациентов из-за развития нежелательных явлений терапия прерывалась, а редукция дозы сунитиниба была проведена у 484 (43%) пациентов. Всего прекратили участие в исследовании из-за НЯ 15% пациентов [12].

В последние годы возраст пациентов не рассматривают как противопоказание к проведению противоопухолевого лечения. При этом не следует забывать о проблеме коморбидности и полипрагмазии у пожилых больных. Результаты противоопухолевой терапии у них обычно хуже, чем у более молодых, а число и степень тяжести НЯ выше. У пожилых пациентов с диссеминированными ГИСО чаще имели место редукция дозы и НЯ [13].

Осложнения таргетной терапии нередко требуют коррекции дозы или отмены препарата, что значительно снижает эффектив-

ность лечения [14]. Для достижения противоопухолевого ответа необходимо соблюдение дозового и временного режимов таргетной терапии. В связи с этим становится очевидной важность готовности врача и пациента к своевременному выявлению НЯ и их коррекции. Одновременно актуальной представляется информированность терапевтов и врачей общей практики о НЯ на фоне терапии сунитинибом, ведь зачастую именно к ним обращаются больные по поводу лекарственной коррекции.

Материал и методы

В 2016–2019 гг. под нашим наблюдением находилось 26 пациентов (средний возраст – 59,4 года) с распространенными формами ГИСО, которым проводилась вторая линия терапии (табл. 1).

Все пациенты ранее получали первую линию терапии иматинибом, у них было подтверждено прогрессирование заболевания на фоне лечения этим препаратом. Пациентам была назначена вторая линия терапии по стандартной схеме: сунитиниб 50 мг/сут внутрь ежедневно в режиме 4/2 (четыре недели лечения с последующим двухнедельным

Таблица 1. Характеристика пациентов с ГИСО, получавших терапию сунитинибом (n = 26)

Характеристика	Число больных, абс. (%)
Пол:	
▪ мужской	16 (62)
▪ женский	10 (38)
Предшествующая терапия иматинибом	26 (100)
Локализация первичной опухоли:	
▪ желудок	18 (69)
▪ тонкая кишка	6 (23)
▪ другое	2 (8)
Область метастазирования:	
▪ печень	17 (65)
▪ очаги в брюшной полости	12 (46)
▪ другое	3 (12)
Наличие сопутствующей патологии:	
▪ ишемическая болезнь сердца	11 (42)
▪ гипертоническая болезнь, компенсированная на момент начала терапии	14 (54)
▪ сахарный диабет	4 (15)



перерывом). Прием препарата прекращался при прогрессировании заболевания, развитии тяжелых НЯ или по желанию пациента. Нами собиралась информация о НЯ на фоне терапии, соблюдении режима лечения (перерывы, снижение дозы) и связи отклонений от установленного режима с развитием НЯ. Степень выраженности НЯ оценивали по шкале СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.0 [15], общий статус пациента – по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [16]. Лабораторные исследования выполнялись перед началом каждого шестинедельного цикла терапии: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ (билирубин общий, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), мочевина, креатинин, гормоны щитовидной железы). Пациенты ежедневно измеряли артериальное давление. Нами фиксировалось первичное назначение гипотензивных препаратов и изменение (усиление) гипотензивной терапии. Назначение или изменение гипотензивной тера-

пии проводилось терапевтом или кардиологом.

Результаты

При анализе токсичности выявлено, что все больные испытывали слабость в процессе терапии (табл. 2).

Чаще имела место слабость 2-й степени, вследствие чего статус 23 пациентов по ECOG составил 2. Пациенты отмечали необходимость нахождения в постели или кресле менее 50% дневного времени. Тем не менее приверженность больных терапии была высокой: пациенты продолжали прием препарата, несмотря на явное ухудшение общего состояния. Слабость 3-й степени наблюдалась у 3 пациентов. На момент начала приема препарата у всех больных отмечались нормальное артериальное давление или артериальная гипертензия 1-й степени (систолическое артериальное давление ≤ 140 мм рт. ст., диастолическое ≤ 90 мм рт. ст.). У 14 пациентов ранее была диагностирована гипертоническая болезнь, по поводу которой они получали гипотензивную терапию. На момент начала терапии АГ была компенсирова-

на. Пациентам был рекомендован ежедневный контроль артериального давления для выявления АГ в максимально ранний срок. В среднем АГ впервые выявлялась через 14 ± 6 дней приема препарата. При выявлении АГ пациентам, которые ранее не получали гипотензивную терапию, назначали корректирующую терапию. Более сложную задачу представляла коррекция АГ у пациентов, которые на момент начала терапии уже получали гипотензивные препараты. У 9 больных потребовалось изменение схемы гипотензивной терапии, 5 пациентов продолжали получать гипотензивную терапию, назначенную до начала приема сунитиниба. Сложности с подбором корректирующей терапии возникли у 4 пациентов, у которых АГ 3-й степени развилась на фоне приема гипотензивных препаратов: у этих пациентов разовая доза сунитиниба была снижена до 37,5 мг. Гипертонический криз не развился ни у одного пациента. У одного пациента на фоне повышения артериального давления возникло кровотечение из опухоли желудка, которое было остановлено консервативно.

Таблица 2. Нежелательные явления на фоне терапии сунитинибом (n = 26)

Нежелательные явления	Всего	3-я степень
Слабость	26	3
Повышение артериального давления	17	4
Первичное назначение гипотензивной терапии	4	
Изменение схемы терапии	9	
Диарея	26	7
Тошнота	6	0
Рвота	2	0
Анорексия	6	0
Желудочное кровотечение (у больного с неудаленной опухолью желудка)	1	0
Отеки	9	0
Гипотиреоз	6	0
Изменение цвета волос	23	0
Кожная токсичность	26	0
Ладонно-подошвенный синдром	12	0



Развитие диареи было зафиксировано у всех 26 пациентов. Назначение диеты с пониженным содержанием клетчатки с первого дня приема препарата позволило большинству больных избежать редукации дозы сунитиниба, при этом сохранялась диарея 1-й степени (жидкий стул до двух раз в день). Диарея 3-й степени (жидкий стул более семи раз в день) потребовала временного перерыва в терапии у 7 пациентов, снижения дозы препарата у 2 пациентов. Гипотиреоз 1-й степени без клинических проявлений выявлен у 6 больных, терапия не проводилась.

Изменения кожи 1-й степени выраженности зарегистрированы у всех больных. У пациентов наблюдались эритема кожи, сухость кожи, шелушение. У 25 больных изменился цвет волос на волосистой части головы (частичная седина) и бровей. Все больные пользовались увлажняющим кремом для лица и кремом для рук с первого дня приема сунитиниба. Однако у 12 пациентов развился ладонно-подошвенный синдром, который не потребовал специального лечения.

Тошнота 1-й степени, позволяющая пациентам получать адекватное питание, развилась у 6 больных. Кроме того, эти пациенты отмечали снижение аппетита и объема съедаемой пищи. У 2 пациентов зафиксировано несколько эпизодов рвоты 1-й степени, что не повлияло на прием препаратов. Антиэметики не применялись.

Изменения лабораторных показателей выявлялись при контрольных анализах уже после первого цикла терапии (табл. 3).

Наиболее часто регистрировалась тромбоцитопения, у большинства больных 1-й степени, у 3 пациентов отмечалась тромбоцитопения 2-й степени, у одного – 3-й степени. Характерной особенностью было то, что отсутствовали клинические проявления, повышенная кровоточивость, петехии. Выявление анемии и лейкопении не выше 2-й степени выраженности не повлекло за собой ре-

Таблица 3. Изменение лабораторных показателей на фоне терапии сунитинибом (n = 26)

Лабораторные изменения	Всего	3-я степень
Анемия	14	1*
Лейкопения	13	0
Тромбоцитопения	16	1
Повышение уровня АЛТ	8	0
Повышение уровня АСТ	9	0
Повышение уровня креатинина	7	0

* Пациент с желудочным кровотечением.

дукции дозы. Всего у 7 больных имел место хотя бы один перенос начала очередного цикла в связи с гематологической токсичностью. Повышение уровней АСТ и АЛТ 1-й степени отмечалось не ранее чем после двух циклов терапии.

Обсуждение результатов

Профиль токсичности сунитиниба в настоящее время хорошо изучен, однако следует констатировать, что у пациентов в реальной клинической практике сопутствующих болезней значительно больше, чем у пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования. Большинство пациентов имели несколько сопутствующих заболеваний, при этом половина больных получала гипотензивную терапию в момент начала приема сунитиниба. Мониторинг артериального давления, подробное информирование пациентов о высокой вероятности его повышения позволили достаточно рано выявить данное НЯ и провести коррекцию терапии. 9 пациентам понадобилось изменение схемы гипотензивной терапии, что подтверждает необходимость включения терапевта или кардиолога в мультидисциплинарную команду при назначении терапии сунитинибом. В случае неэффективности гипотензивной терапии оправданно снижение дозы сунитиниба. Особое внимание при использовании сунитиниба следует уделять пациентам с неудаленной опухолью,

поскольку изъязвления и кровотечения, характерные для ГИСО [17], требуют тщательного мониторинга артериального давления. В целом частота развития АГ сравнима с частотой АГ, представленной в отчетах других клинических исследований [9–11].

Диарея развилась у всех больных. Назначение щадящей диеты с первого дня терапии позволило большинству из них продолжить прием препарата на фоне диареи 1-й степени. Частота и степень диареи в данной группе больных не противоречит частоте ее развития в различных клинических исследованиях [8–10].

Кожная токсичность не была лимитирующей у данной группы больных. Подготовленность пациентов к особым правилам ухода за кожей представляется нам важнейшей составляющей успеха. Ни одному пациенту не потребовалась дополнительная консультация дерматолога.

Изменения лабораторных показателей характерны для терапии сунитинибом.

Заключение

Анализ статуса коморбидности пациентов с ГИСО с учетом ожидаемых видов токсичности, информирование больных, мониторинг симптомов, назначение профилактических препаратов и своевременное лечение НЯ позволяют провести терапию второй линии ГИСО сунитинибом с соблюдением стандартного дозового и временного режимов. ☺



Литература

1. Sakurai S., Fukasawa T., Chong J. et al. C-kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors // Jpn. J. Cancer Res. 1999. Vol. 90. № 12. P. 1321–1328.
2. Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В. Молекулярно-генетические особенности и маркеры гастроинтестинальных стромальных опухолей // Успехи молекулярной онкологии. 2015. Т. 2. № 2. С. 29–40.
3. Demetri G., Benjamin R., Blanke C. et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2007. Vol. 5. Suppl. 2. P. S1–S29.
4. Casali P.G., Abecassis N., Bauer S. et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO – EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29. Suppl. 4. P. iv68–iv78.
5. Никулин М.П., Архири П.П., Владимиров Л.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2019. Т. 9. № 3s2. С. 477–485.
6. George S., Blay J.I., Casali P.G. et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after imatinib failure // Eur. J. Cancer. 2009. Vol. 45. № 11. P. 1959–1968.
7. Morgan J. Patients with imatinib-mesylate-resistant GIST exhibit durable responses to sunitinib alate (SU11248). 17th ICACT, 2008. Poster session.
8. George S., Reichardt P., Lechner T. et al. Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. № 12. P. 3180–3187.
9. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9604. P. 2011–2019.
10. Di Lorenzo G., Autorino R., Bruni G. et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis // Ann. Oncol. 2009. Vol. 20. № 9. P. 1535–1542.
11. Wolter P., Stefan C., Decallonne B. et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation // Br. J. Cancer. 2008. Vol. 99. № 3. P. 448–454.
12. Reichardt P., Kang Y.-K., Rutkowski P. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib // Cancer. 2015. Vol. 121. № 9. P. 1405–1413.
13. Duffaud F., Ray-Coquard I., Marchal F. et al. Clinical experience with sunitinib (SU) in patients over age 65 with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective study from the French Sarcoma Group (FSG) // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. Suppl. Abstr. 10546.
14. Когония Л.М., Мазурин В.С., Ильницкая О.В. и др. Ладонно-подошвенная эритродизестия – серьезное осложнение при применении капецитабина (собственный опыт) // Альманах клинической медицины. 2013. № 28. С. 37–40.
15. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5. № 6. P. 649–655.
16. CTCAE 4.03 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 // evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html.
17. Богомолов Н.И., Пахольчук П.П., Томских Н.Н. и др. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (ГИСО): опыт диагностики и лечения // ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2017. Т. 2. № 6 (118). С. 52–58.

Spectrum of Adverse Events During Therapy Disseminated Gastrointestinal Stromal Tumors with Sunitinib

A.M. Koroleva¹, L.M. Kogonya², I.A. Koroleva¹, M.V. Kopp¹

¹ Multidisciplinary Clinic 'Reaviz', Samara

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

Contact person: Aleksandra M. Koroleva, alexthelynx-uni@yandex.ru

The authors analyzed the adverse events of 26 patients with disseminated gastrointestinal stromal tumors in the 2nd line treatment with sunitinib. All patients had previously received imatinib as first-line therapy. In the course of therapy with sunitinib patients had adverse events: fatigue – 26 patients, arterial hypertension – 17 patients, diarrhea – 26, skin toxicity – 26 patients, hand-foot syndrome in 12 patients. 14 patients before therapy with sunitinib were receiving antihypertensive therapy. 9 patients required a change in the scheme of antihypertensive therapy, 5 patients continued to receive antihypertensive therapy prescribed before sunitinib. 4 patients developed hypertension 3 gr. in these patients, a daily dose of sunitinib was reduced to 37.5 mg.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, GIST, sunitinib, adverse events, target therapy, palliative care

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации



I Национальный конгресс с международным участием

СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14–15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРОГРАММА КОНГРЕССА ПРЕДУСМАТРИВАЕТ РАБОТУ ПО СЕКЦИЯМ:

- ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- БРОНХОЛЕГочНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА
- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
- ПСИХИЧЕСКИЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования. Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. м. «Баррикадная», «Краснопресненская», «Смоленская»

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефону +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

ECC Medical
Educational Event Coordinator





¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Петрова

² Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

Использование нитромази в функциональном сосудистом тесте для дифференциальной ультразвуковой диагностики опухолей мягких тканей

А.Н. Зайцев, к.м.н.¹, А.В. Черная, к.м.н.¹, Р.Х. Ульянова¹,
В.Ю. Халтурин, к.м.н.²

Адрес для переписки: Александр Николаевич Зайцев, zansp@mail.ru

Для цитирования: Зайцев А.Н., Черная А.В., Ульянова Р.Х., Халтурин В.Ю. Использование нитромази в функциональном сосудистом тесте для дифференциальной ультразвуковой диагностики опухолей мягких тканей // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-12-16

Цель исследования – определить возможность и целесообразность использования нитромази в новой дополнительной диагностической методике уточнения характера новообразований мягких тканей.

Материал и методы. 243 (55,7%) пациента со злокачественной и 193 (44,3%) с доброкачественной опухолью, а также 78 (15,2%) пациентов с неопухолевыми заболеваниями первоначально были обследованы традиционными методами ультразвуковой диагностики, включавшими серошкальную визуализацию, цветное доплеровское картирование, режим энергетического доплера. Спектральные характеристики кровотока зоны изменений в 87 (16,9%) случаях оценивали с помощью разработанного нами функционального сосудистого теста.

Результаты. Показатели информативности эхографии в диагностике сарком без учета и с учетом данных сосудистого теста показали возрастание специфичности и диагностической точности при стабильности чувствительности всего эхографического комплекса. Чувствительность составила 92,7 и 92,7%, специфичность – 87,1 и 98,9%, точность – 84,8 и 91,1% соответственно (рассмотрение воспалительных процессов привело к недостоверности полученных результатов).

Заключение. Сосудистый тест с нитромазью повышает показатели диагностической информативности эхографического комплекса. Целесообразно применять сосудистый тест при исключении неопухолевых изменений и учитывать возможную разницу в дифференцировке отдельных составных частей новообразования.

Ключевые слова: нитромазь, мягкие ткани, опухоли, ультразвуковая диагностика, доплерография, функциональный сосудистый тест

Введение

Традиционная ультразвуковая диагностика, основанная на визуализации статичных объектов, не позволяет однозначно определить характер новообразования – злокачественный или доброкачественный [1–6]. При этом давно известно, что сосуды опухолей отличаются от сосудов неизмененных тканей как морфологически, так и функционально. В злокачественных образованиях нарушена физиологическая регуляция сосудистого русла, в частности тонуса сосудов. Особенности роста и строения злокачественных и доброкачественных новообразований, близость последних по данным характеристикам к нормальным тканям позволяют предположить, что функциональные свойства сосудов злокачественных и доброкачественных опухолей различны. Мы исходили из того, что тип патологического процесса (злокачественный или доброкачественный) может быть определен при анализе реакции сосудов опухолей на применение нитромази. Механизм ее действия заключается в том, что в тканях человека она превращается в нитрооксид, вызывающий



вазодилатацию, аналогичную эффекту эндогенного расслабляющего фактора, выделяемого эндотелием сосудов [7]. Возможно, вазодилаторное действие нитрооксида направлено против вазоконстрикторного эффекта эндотелинов, основное назначение которых сводится к местному вазомоторному контролю [8].

К сожалению, в настоящее время серийное производство нитромази отсутствует. Ее можно заказать только в аптеке. Основная часть исследования была проведена еще в 1990-е гг., когда финская компания «Орион» промышленно выпускала данный препарат.

Целью исследования стала оценка реакций опухолевых сосудов на применение нитромази с поиском новых ультразвуковых диагностических методик определения характера опухолей мягких тканей, а также определение возможностей использования данного фармакологического препарата.

Функциональный сосудистый тест с нитромазью в качестве дополнительного этапа в доплерографическом изучении кровотока опухоли дополнил традиционный комплекс ультразвуковых диагностических методик.

Нитроглицерин хорошо всасывается через кожу. Реакция сосудов опухоли может выявляться и регистрироваться путем доплерографии в ходе ультразвукового исследования.

Материал и методы

С помощью традиционного эхографического комплекса (во всех наблюдениях использовались серошкальная визуализация, цветное доплеровское картирование, энергетическая доплерография, а в 112 (21,8%) также эластография) на аппаратах Hitachi-950, Logiq-400 обследовано 514 больных – 243 (55,7%) пациента со злокачественной и 193 (44,3%) с доброкачественной опухолью, а также 78 (15,2%) пациентов с неопухолевыми (воспалительными) заболеваниями. Все наблюдения верифицированы гистологически (табл. 1). Среди гистологических

Таблица 1. Возможность применения сосудистого теста

Факторы возможности применения сосудистого теста, по данным исследования неизмененных сосудов (в регионе мягких тканей, свободном от новообразования)	Количество больных, абс. (%)
Отсутствие заметной реакции неизмененных сосудов на нитромазь	150 (59,3)
Наличие реакции	103 (40,7)

типов опухолей в группе сарком преобладали фибросаркома и рабдомиосаркома – 111 (21,6%) случаев, в группе доброкачественных образований – липомы – 113 (22%). Злокачественные образования, такие как липосаркомы, отмечались в 73 (14,2%) случаях, злокачественные шванномы, синовиальные и недифференцированные саркомы – у 51 (9,9%) пациента, лейомиосаркомы – у восьми (1,5%). У 43 (8,4%) пациентов наблюдались фибромы, у 32 (6,2%) – гемангиомы, пяти (1%) – гигантоклеточные опухоли сухожильного влагалища.

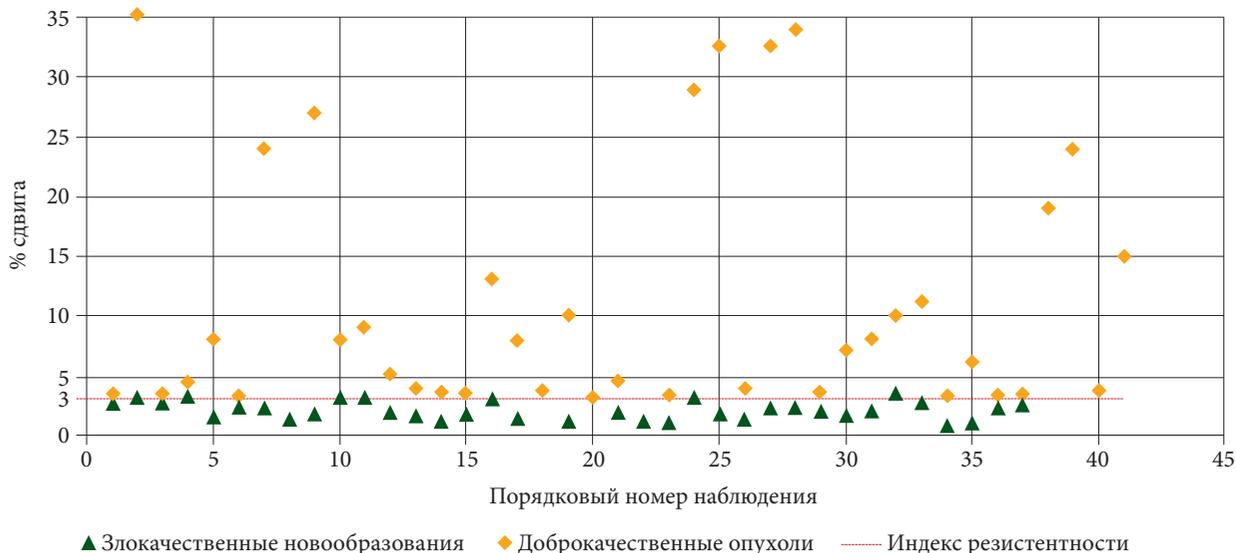
Мягкие ткани конечностей были поражены у 331 (64,4%) больного, туловище – у 164 (31,9%), шея – у 18 (3,5%), голова – у одного (0,2%) пациента. Размеры патологических фокусов колебались от 10 до 90 мм (в среднем – 31 мм), а глубина залегания – от 1 до 46 мм (в среднем – 9,9 мм). Среди больных преобладали женщины (n = 302; 58,8%). Возраст больных составил 19–73 года.

После предварительного измерения доплерографических параметров кровотока в зоне эхографически выявленных патологических изменений, в структуре которых визуализировались сосуды с диаметром, позволявшим провести такие доплерографические измерения, а также в неизмененном участке тканей (удаленном от проекции патологического процесса на 40–50 мм) местно применяли 0,25 мл 2%-ной нитромази. Ее действие начиналось через 15 минут и заканчивалось через 40 минут. Мы считали целесообразным проводить повторные измерения (два-три раза) скорости кровотока в интервале времени от 15 до 30 минут после нанесения препарата на кожу или

появления жжения в области нанесения (16 (18,3%) случаев). По возможности оценивали скорость кровотока в артериальных и венозных сосудах. С целью дозирования фармпрепарата мы использовали листок бумаги с нанесенной на него сантиметровой шкалой. Листок с распределенной на 1 см² мазью прикладывали на 15 минут к участку кожи в проекции расположения патологического образования. При необходимости (например, появлении головной боли), как рекомендовал В.В. Руксин [9], действие мази прекращали, удалив ее остаток с кожи. Прикладывание мази без втирания означало проведение теста без механической травматизации кожи. Гель для доплерографии наносили непосредственно на остатки мази.

Во всех случаях пробы с нитромазью оценивали пиковую систолическую (или максимальную) и конечную диастолическую (или минимальную) скорости кровотока, индекс резистентности, усредненную по времени максимальную скорость кровотока и пульсационный индекс. Методики измерения этих показателей представлены в различных руководствах и пособиях [10]. Поскольку определять параметры кровотока целесообразно в одних и тех же сосудах, важно одинаково располагать датчик над изучаемым участком тканей при базисных и последующих измерениях. Для этого мы использовали разработанное нами плоскостно-направляющее устройство [11].

В контрольную группу вошли 30 здоровых лиц. Мы изучили разницу в интенсивности кровотока в неизмененных сосудах областей мягких тканей, в которых у пациентов основной группы отмечались патологические изменения.



Значения индекса резистентности в сосудах доброкачественных и злокачественных образований

Результаты и обсуждение

В 253 случаях была проведена сравнительная оценка реагирования на мазь неизменных сосудов для исключения индивидуальных особенностей реагирования сосудов. Как известно, уровень продукции оксида азота, с которым обычно связывается нормальная физиологическая функция эндотелия [12], зависит от возраста человека [13] и ряда других факторов. В частности, тканевое содержание оксида азота у здоровых женщин обусловлено менструально-овариальным циклом и увеличивается в секреторной фазе и во время менструации. У мужчин продукция данного вещества способствует табакокурению. От стажа курения зависит уровень оксида азота. Возможно повышение его содержания у больных атеросклерозом, гепатитом С и другими заболеваниями (в зависимости от их стадии) [14]. По нашему мнению, это может отражаться на уровне реагирования сосудистой стенки при умеренном повышении данного вещества за счет его поступления извне. С уровнем продукции оксида азота прямо коррелирует эффективность его депонирования в тканях [15]. Кроме того, применение предлагаемой методики в целях измерения показателей кровотока ограничи-

вается диаметром сосудов внутри образования. Однако благодаря диагностической аппаратуре (в том числе Logiq-400 с датчиком 5 МГц) нам удалось измерить данные показатели в большинстве опухолей, которые планировалось протестировать (87 (84,8%) случаев из 103). Реакция сосудов неизменных тканей у пациентов со злокачественной опухолью была менее выраженной (разница – 0,5–3%, в среднем – 2,3%; $p > 0,005$), чем у здоровых лиц, что можно учитывать на первом этапе скрининговой диагностики опухолей при эхографии. Вероятно, предлагаемая нами методика неприменима у больных с системными заболеваниями сосудов, к которым можно отнести коллагенозы и аналогичные патологические состояния.

Результаты как базовых, так и измеренных после функционального воздействия параметров кровотока не имели четкой зависимости от конкретной гистологической принадлежности патологического процесса и в целом широко варьировались: максимальная скорость кровотока – от 5 до 153,1 (медиана – 83), индекс резистентности – от 0,52 до 0,91 (медиана – 0,68). После проведения сосудистого теста в области тканевых изменений зафиксированы динамические

сдвиги показателей кровотока, которые преимущественно отмечались или были наиболее выражены в сосудах доброкачественных образований и зонах неопухолевой патологии. При этом граница между значениями процентного сдвига показателей кровотока в группе сарком и группе незлокачественных процессов колебалась в пределах 3%.

Наиболее характерная разница показателей кровотока отмечалась при измерении наименее зависимого от доплеровского угла индекса резистентности. Его динамические изменения в группе злокачественных образований варьировались от 0 до 3,5%, в группе доброкачественных опухолей – от 3,3 до 35,2%, в группе неопухолевых изменений – от 0 до 21%. Изменения в сосудах отражены на рисунке. Из злокачественных образований лишь две высокодифференцированные липосаркомы продемонстрировали результаты сосудистого теста, аналогичные таковым в большинстве исследованных доброкачественных новообразований – 39 (95,1%) и неопухолевых процессов – 6 (66,7%). Скорее всего это обусловлено проведением измерений в части объема опухоли с высокой дифференцировкой. В остальных си-



туациях зафиксированы ожидавшиеся нами сдвиги показателей кровотока, наиболее выраженные в сосудах доброкачественных опухолей. При этом данные других ультразвуковых методик не всегда позволяли однозначно судить о характере патологии или расценивались ошибочно (43 (17,7%) случая злокачественной, 31 (16,1%) – доброкачественной опухоли, четыре (5,1%) случая неопухолевого процесса).

Значения показателей диагностической информативности при диагностике сарком эхографическим методом без учета и с учетом данных сосудистого теста представлены в табл. 2. Как видим, с учетом данных этого теста специфичность и диагностическая точность возрастают при стабильности чувствительности всего комплекса ($p < 0,05$).

Специфичность и точность только для случаев с использованием сосудистого теста составили при учете воспалительных процессов 90 и 92%, без учета – 95,1 и 97,4% соответственно. При сравнении этих показателей с показателями всего эхографического комплекса достоверной ($p < 0,05$) оказалась разница в точности данных сосудистого теста без показателей динамики сосудов воспалительных процессов.

По нашему мнению, однократное применение влияющего на сосуды препарата менее опасно в отношении увеличения вероятности метастазирования опухоли, чем выполнение пункционной биопсии, непосредственно распространяющей клетки опухоли вдоль линии вкола иглы. Предлагаемый фармакологический тест неинвазивный, несложный в применении. Риск увеличения метастазирования по расширяющимся вокруг злокачественного образования сосудам минимален. Подтверждение тому – отмечаемая нами малая выраженность сосудистых реакций неизменных тканей в ответ на нитромазь у пациентов со злокачественной опухолью. Снижение ответной реакции на препарат, основное звено в механизме дейст-

Таблица 2. Показатели информативности эхографического комплекса при диагностике сарком

Эхографические данные	Показатели диагностической информативности, %		
	чувствительность	специфичность	диагностическая точность
Без учета результатов сосудистого теста	92,7	87,1	84,8
С учетом данных сосудистого теста	92,7	98,9	91,1

вия которого связано с нитрооксидом, объясняется изначальной толерантностью сосудов опухоли к нитрооксиду.

Противопоказаниями к применению препаратов нитроглицерина, к которым относится нитромазь, как отмечали исследователи времен его промышленного производства, – повышенная чувствительность к нитратам (головная боль, гипотония, тахикардия), резко выраженная гипотония и коллапс, кровоизлияние в мозг, травма головы, повышенное внутричерепное давление, тяжелая анемия, выраженный аортальный стеноз, закрытоугольная форма глаукомы, гипертрофическая кардиомиопатия. Нитромазь не применяют одновременно с другими гипотензивными средствами, диуретиками, алкоголем, при остром инфаркте миокарда и высокой температуре окружающей среды [7].

Среди побочных эффектов теста следует отметить головную боль (пять (5,7%) случаев), головокружение (один случай), ощущение распирания головы (один случай), шум в голове (один случай), покраснение лица (один случай), сердцебиение (два случая), тахикардию (два случая), гипотонию (один случай), особенно у больных с исходной брадикардией. Перечисленные эффекты соотносились с эффектами, описанными ранее при использовании нитромази в других целях [7]. Эти явления обычно не требуют специальной коррекции и не опасны для жизни. Применение нитроглицерина и содержания его таблетированных и сублингвальных препаратов по кардиологическим показаниям не запрещается у больных со злокачественным опухолевым процессом.

При этом воздействие нитроглицерина на кровоток в области новообразования может быть не менее значимым, чем при проведении сосудистого теста.

Заключение

Если при диагностических манипуляциях определить характер опухоли мягких тканей не удастся, можно применить нитромазь в качестве индикатора способности сосудов новообразований реагировать на вазодилататорные агенты. Фиксация сосудистой реакции возможна с помощью доплерографии.

Предложенная нами диагностическая методика, объединившая эхографию с фармакологическим воздействием и названная функциональным сосудистым тестом, имеет ограничения. Так, отчетливая оценка кровотока возможна лишь при изначальной хорошей выраженности кровотока в патологическом образовании, что часто отмечается в злокачественных опухолях мягких тканей [16]. С учетом малого диаметра сосудов в новообразованиях целесообразно прежде всего обращать внимание на динамические сдвиги наименее зависимых от доплеровского угла показателей кровотока, к которым относится индекс резистентности.

Сосудистый тест следует применять после исключения неопухолевого процесса и с учетом возможной разницы в дифференцировке отдельных составных частей новообразований. При этом необходимо определять сдвиги кровотока в каждой из этих частей. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование проведено без спонсорской поддержки.



Литература

1. *Morii T., Kishino T., Shimamori N. et al.* Differential diagnosis between benign and malignant soft tissue tumors utilizing ultrasound parameters // *J. Med. Ultrason.* 2018. Vol. 45. № 1. P. 113–119.
2. *Riishede I., Ewertsen C., Carlsen J. et al.* Elastography for prediction of malignancy in soft tissue tumours – preliminary results // *Ultraschall Med.* 2015. Vol. 36. № 4. P. 369–374.
3. *Зайцев В.Н., Мищенко А.В., Семенов И.И.* Серошкальная эхография и доплерография в диагностических алгоритмах при опухолях мягких тканей // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2013. № 2. С. 161–169.
4. *Труфанов Г.Е., Пчелин И.Г., Вецмадян Е.А.* Ультразвуковая диагностика опухолей мягких тканей. СПб.: Элби-СПб., 2017.
5. *Фролова И.Г., Котова О.В., Тюкалов Ю.М. и др.* Возможности ультразвукового метода в диагностике сарком мягких тканей (обзор литературы) // *Сибирский онкологический журнал.* 2015. № 3. С. 82–89.
6. *Шипуло М.Г.* Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Высшая школа, 1995.
7. *Метелица В.И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медпрактика, 1996.
8. *Справочник по хирургии / под ред. С. Шварца, Дж. Шайерса, Ф. Спенсера при участии В. Хуссер.* СПб.: Питер Ком, 1999.
9. *Руксин В.В.* Неотложная кардиология. СПб. – М.: Невский Диалект – Бином, 1998.
10. *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.В. Митькова.* М.: Видар, 2011.
11. *Зайцев А.Н., Решетникова Т.С.* Повышение эффективности диагностики патологии мягких тканей совместным использованием термографического и эхографического методов исследования // *Оптический журнал.* 2001. Т. 68. № 5. С. 71–72.
12. *Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С.* Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // *Успехи физиологических наук.* 2013. Т. 44. № 4. С. 88–102.
13. *Torregrossa A.C., Aranke M., Bryan N.S.* Nitric oxide and geriatrics: Implications in diagnostics and treatment of the elderly // *J. Geriatr. Cardiol.* 2011. Vol. 8. № 4. P. 230–242.
14. *Клименко О.В.* Влияние оксида азота на иммунитет и гемостаз в норме и при некоторых патологических состояниях: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2002.
15. *Манухина Е.Б., Дауни Г.Ф., Маллет Р.Т. и др.* Депо оксида азота (NO) и его адаптивная роль в сердечно-сосудистой системе // *Патогенез.* 2012. Т. 10. № 2. С. 19–27.
16. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева.* Т. 2. М.: Видар, 1996.

Use of Nitromaz in Functional Vascular Test for Differential Ultrasound Diagnosis of Soft Tissues Tumors

A.N. Zaytsev, PhD¹, A.V. Chernaya, PhD¹, R.Kh. Ulyanova¹, V.Yu. Khalturin, PhD²

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

Contact person: Aleksandr N. Zaytsev, zansp@mail.ru

Purpose of the study is to determine the possibility and feasibility of using nitromaz in a new additional diagnostic method to clarify the nature of soft tissue tumors.

Material and methods. 514 patients with malignant (243 (55.7%)) and benign (193 (44.3%)) tumors, as well as non-tumors (78 (15.2%)) diseases were initially examined by traditional methods of ultrasound diagnostics, which included while rendering, color Doppler mapping, power Doppler. If it is possible to assess the spectral characteristics of blood flow of the change zone – in 87 (16.9%) the observations are applied to the functional vascular test we have developed.

Results. Indicators of informational echography in the diagnosis of sarcoma without taking into account the use of the vascular test and when taking into account its data showed an increase in its specificity and diagnostic accuracy with stability in general sensitivity of everything echoing complex. Sensitivity, respectively, was 92.7% and 92.7%, specificity – 87.1% and 98.9%, accuracy – 84.8% and 91.1% (inclusion in the consideration of inflammatory processes led to the inaccuracy of the results).

Conclusion. Vascular test with nitromaz increases the diagnostic informativeness of the echoing complex. It is advisable to apply it in the exclusion of non-tumor changes and take into account the possible difference in differentiation of individual components of the tumor.

Key words: nitromaz, soft tissues, tumors, ultrasound diagnosis, dopplerography, functional vascular test



**РОССИЙСКИЙ
ФОРУМ ПО ТРОМБОЗУ И ГЕМОСТАЗУ**
RUSSIAN FORUM ON THROMBOSIS
AND HEMOSTASIS

RFTH2020.RU

8-10 ОКТЯБРЯ 2020, МОСКВА, «ПРЕЗИДЕНТ-ОТЕЛЬ»

10-я Юбилейная конференция по
клинической гемостазиологии и
гемореологии

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Фундаментальные исследования патогенеза тромботических и геморрагических заболеваний и состояний
- Свертывание крови и естественные антикоагулянты
- Тромбоциты, мегакарициты, лейкоциты
- Эндотелий и биология сосудов
- Гемореология и микроциркуляция
- Свертывание крови, рак, воспаление, сепсис, иммунитет, система комплемента
- Фибринолиз и протеолиз
- Диагностика тромбозов и кровотечений
- Междисциплинарные вопросы тромбозов и кровотечений в профильных клинических рекомендациях: есть ли выход?
- Тромбоз и гемостаз у коморбидных пациентов: клинические рекомендации и индивидуальный подход
- Правовые и организационные аспекты проблемы тромбозов и кровотечений
- Экономические аспекты проблемы тромбозов и кровотечений. Дженерики vs. оригинальных препаратов
- Что нового для «старых» антикоагулянтов, для «новых» антикоагулянтов в тромболитической терапии? Антагонисты и реверсия эффектов
- Гемостатические средства: кому, что, когда, как?
- Гемофилии и другие геморрагические заболевания
- Тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Тромботические микроангиопатии
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
- Периоперационные тромбозы и кровотечения
- Современные возможности трансфузионной терапии. Гемостатическое качество препаратов крови. Методы кровесбережения. Менеджмент крови пациента
- Анемии. Трансфузионная и фармакологическая терапия
- Система гемостаза при использовании экстракорпоральных и интракорпоральных искусственных устройств
- Артериальные тромбозы и тромбоэмболии
- Венозные тромбозы и тромбоэмболии. Кардиоэмболии. Посттромботический синдром. Тромбофилия. Тромбоз висцеральных вен
- Тромбоз и гемостаз в онкологии
- Тромбоз и гемостаз в кардиологии и кардиохирургии
- Тромбоз и гемостаз в неврологии и нейрохирургии
- Тромбоз и гемостаз в акушерстве и гинекологии
- Тромбоз и гемостаз в педиатрии

УЧАСТИЕ ДЕЙСТВИТЕЛЬНЫХ ЧЛЕНОВ НАТГ БЕСПЛАТНО

В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ ФОРУМА ЗАПЛАНИРОВАНЫ

- Симпозиум EMLTD «Meet the Experts»
- Семинар «Клинические и правовые аспекты проблемы тромбозов и кровотечений»
- Заседание под эгидой ФАКТ+
- Лекториум «Многоликий гемостаз»
- Школа Российского антитромботического форума
- Симпозиум Самарского ГМУ
- Российско-сербский семинар «Тромбозы и кровотечения: клиника и лаборатория» (*Danijela Mikovic, Jovan Antovic*)
- Заседание под эгидой Ассоциации анестезиологов-реаниматологов
- Конференция «Современные трансфузиологические технологии для медицинской практики». Год 2020
- Заседание под эгидой АААР
- 10-я (юбилейная) Всероссийская конференция по клинической гемостазиологии и гемореологии
- Заседание под эгидой НМИЦ АГиП им. Кулакова
- Круглый стол «Лабораторные исследования в клинических рекомендациях» с участием ФЛМ
- «Science, Fast and Furious» (*F.R. Rosendaal для молодых ученых*)

Организатор

При поддержке



Реклама



Контакты

Елизавета Гаврилова
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 292
E-mail: sci.secretary@rftth2020.ru



¹ Онкологический диспансер № 3, г. Новороссийск

² Клинический онкологический диспансер № 1, г. Краснодар

³ Кубанский государственный медицинский университет

⁴ Национальный исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова

Онкоэпидемиологические особенности, анализ диагностичности и выявляемости рака яичников в России

М.Г. Леонов, д.м.н.¹, Е.Н. Тихонова², Л.Г. Тесленко, к.м.н.^{2,3}, А.М. Шматкова³, С.А. Беляева⁴

Адрес для переписки: Михаил Генрихович Леонов, novonko@yandex.ru

Для цитирования: Леонов М.Г., Тихонова Е.Н., Тесленко Л.Г. и др. Онкоэпидемиологические особенности, анализ диагностики и выявляемости рака яичников в России // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 18–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-18-21

В статье представлена динамика статистических показателей заболеваемости, диагностики, профилактической выявляемости рака яичников в Российской Федерации за десять лет (2009–2018 гг.).

Материал и методы. Проанализированы данные государственной статистики Российской Федерации за 2009–2018 гг., касающиеся распространенности и диагностики рака яичников.

Результаты. Длительное бессимптомное течение заболевания, отсутствие программ скрининга и низкая онкологическая настороженность врачей и средних медицинских работников обуславливают высокий уровень поздней диагностики злокачественных новообразований яичников (в 2018 г. в России он составил 60,3%), что негативно отражается на результатах лечения, качестве жизни и выживаемости больных.

Заключение. Для снижения уровня поздней диагностики рака яичников необходимы систематическое повышение квалификации не только онкологов, но и врачей первичного звена (терапевтов, акушеров-гинекологов, хирургов и др.), увеличение количества смотровых кабинетов, охват углубленным обследованием групп повышенного риска заболевания с учетом региональных факторов риска, проведение широкой санитарно-просветительской работы среди населения.

Ключевые слова: рак яичников, заболеваемость, диагностика, профилактика

Введение

Рак яичников остается актуальной медико-социальной проблемой в мире, поскольку не относится к визуально обозримым локализациям и достаточно сложен для ранней диагностики [1, 2].

Материал и методы

За десятилетний период (2009–2018 гг.) проанализированы по-

казатели распространенности, диагностики (морфологическая верификация, распределение впервые выявленных больных по стадиям опухолевого процесса, активная диагностика, запущенность, поздняя диагностика), одногодичной летальности, удельного веса больных раком яичников, состоящих на учете пять лет и более, в соответствии с Международной классификаци-

ей болезней 10-го пересмотра (рубрика C56).

Использованы данные государственной статистической отчетности, представленные в информационно-аналитических сборниках «Состояние онкологической помощи населению России» и «Злокачественные новообразования в России» за период 2009–2018 гг.

Результаты

По данным государственной статистической отчетности, в 2018 г. в Российской Федерации зарегистрировано 14 318 новых случаев злокачественных новообразований яичников. В структуре общей онкологической заболеваемости населения России рак яичников в 2018 г. занимал девятое место. На его долю приходилось 2,3%, среди женского населения – 4,2% (рис. 1). Среди злокачественных опухолей женских половых органов рак яичников занимал третье место после злокачественных новообразований эндометрия и шейки матки.

Стандартизованный показатель заболеваемости раком яичников в 2018 г. составил $11,14 \pm 0,10$ на 100 тыс. женского населения (мировой стандарт), грубый – 18,19. За анализируемые десять лет (2009–2018 гг.) уровень стандартизованного показателя увеличился на 3,5% (среднегодовой



прирост – 0,4%), грубого – на 8% (среднегодовой прирост – 0,8%) (рис. 2).

Максимальный уровень стандартизованного показателя в 2018 г. зарегистрирован в Сибирском федеральном округе – 12,13 на 100 тыс. женского населения. В регионах России он составил: 20,2 – в Ненецком автономном округе, 17,92 – Республике Тыва, 15,7 – Калужской области, 15,4 – Курганской области, 14,83 – Республике Мордовия, 13,97 – Иркутской области, 13,28 – Сахалинской области, 13,25 – Красноярском крае, 13,20 – Республике Бурятия, 12,94 – Республике Марий Эл, 12,74 – Омской области, 12,71 – Челябинской области, 12,27 – Томской области.

Низкий уровень данного показателя зафиксирован в Северо-Кавказском федеральном округе (9,92). Среди регионов России – в Чукотском автономном округе (3,04), Республике Алтай (6,25), Мурманской (7,35) и Магаданской (7,39) областях, республиках Чечня (7,45), Ингушетия (7,86), Саха (Якутия) (7,93).

Высокий уровень грубого показателя заболеваемости среди больных раком яичников отмечен в возрастных группах 50–54 года (32,32%), 55–59 (34,84%), 60–64 (38,72%), 70–74 (36,82%), 75–79 лет (34,86%), пик заболеваемости – в возрастной группе 65–69 лет (39,61%). Средний возраст заболевших женщин – 59,3 года.

Показатель распространенности заболевания в 2018 г. в Российской Федерации составил 76,2 на 100 тыс. населения.

Статистически значимого изменения показателя кумулятивного риска развития рака яичника (риск развития злокачественного новообразования, которому подвергалось бы лицо в течение жизни до 75 лет, в отсутствие других причин смерти) в возрасте 0–74 года на протяжении анализируемого периода не произошло (1,2% в 2009 г. и 1,23% в 2018 г.).

Важным показателем, определяющим прогноз заболевания при зло-

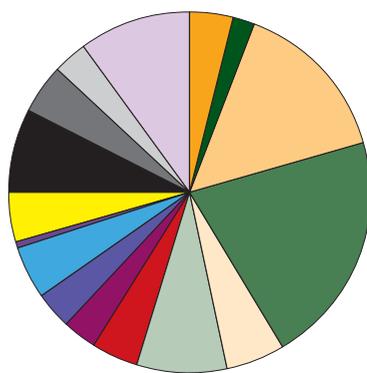


Рис. 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2018 г.

качественных новообразованиях, является стадия при установлении клинического диагноза. В 2018 г. злокачественные новообразования яичников I и II стадий в Российской Федерации выявлены в 40,3% случаев, III стадии – в 30,0%, IV стадии – в 20,0% случаев.

Высокий уровень ранней диагностики (I–II стадии) зарегистрирован в Амурской области (61,8%), Карачаево-Черкесии (58,6%), Пермском (56,5%), Забайкальском (54,5%) краях, республиках Удмуртия (53,9%), Коми (53,8%), Чечня (52,8%), Мурманской области (52,4%), Республике Адыгея (51,3%), Волгоградской области (50,0%). В Чукотском автономном округе этот показатель составил 100%. Низкий уровень зафиксирован в Ненецком автономном округе (16,7%), Ульяновской области (19,2%), Камчатском крае

(20,0%) и Республике Калмыкия (20,0%).

Показатель поздней диагностики и запущенности (III и IV стадии) злокачественных новообразований яичников за анализируемый период не продемонстрировал тенденции к снижению. В 2009 г. он составил 60,5%, в 2018 г. – 60,3%. Показатель запущенности (IV стадия) рака яичников в Российской Федерации на протяжении десяти лет оставался высоким, но при этом имел тенденцию к снижению. За 2009–2018 гг. он уменьшился на 10,3% (22,3% – в 2009 г.). Высокий уровень удельного веса запущенных случаев заболевания в 2018 г. зарегистрирован в Тульской (41,3%), Псковской (34,8%) областях, Республике Кабардино-Балкария (31,6%), Ульяновской (29,3%), Томской (28,8%), Кировской (28,3%), Калининградской (27,9%),



Рис. 2. Динамика заболеваемости раком яичников в Российской Федерации



Смоленской (27,4%) областях, низкий – в Республике Чечня (10,9%) и Пермском крае (8,1%). В Чукотском автономном округе ни одного случая диагностики рака яичников III и IV стадий не зафиксировано. Это скорее всего связано с ошибками учета и регистрации онкологических заболеваний в регионе.

Поздняя диагностика рака яичников обусловлена прежде всего длительным бессимптомным течением заболевания и недостаточной онкологической настороженностью врачей общей лечебной сети [3, 4].

Активная диагностика злокачественных новообразований и степень охвата населения профилактическими осмотрами и скрининговым обследованием являются индикаторами онкологической настороженности врачей общей лечебной сети и качества диагностики злокачественных новообразований [5, 6]. Показатель активной диагностики злокачественных новообразований яичников в России в 2018 г. составил 19,6%. В регионах он колебался от 0% в Ненецком округе до 100% – в Чукотском.

За десять лет уровень активной диагностики возрос в 2,1 раза (9,2% в 2009 г.), тем не менее остался низким. Это объясняется отсутствием скрининговых программ по ранней диагностике злокачественных новообразований яичников [1, 2].

Морфологический диагноз является основным критерием достоверности диагностики в онкологии [7, 8]. Показатель морфологической диагностики злокачественных опухолей яичников в России в 2018 г. составил 94,0%. За 2009–2018 гг. он увеличился на 6% (88,4% в 2009 г.), что свидетельствует об улучшении качества диагностики пациентов с этой патологией. В Орловской, Тамбовской, Ярославской, Ульяновской, Томской и Магаданской областях, республиках Калмыкия и Ингушетия, Чукотском и Ненецком автономных округах в 2018 г. уровень мор-

фологической диагностики рака яичников достиг 100%. Низкий уровень показателя отмечался в республиках Карачаево-Черкесия (80,5%) и Кабардино-Балкария (82,5%), Тюменской области (83,3%), Республике Чечня (83,6%), г. Севастополе (85,0%).

Уровень одногодичной летальности – важный и объективный фактор, отражающий состояние диагностики и лечения больных со злокачественными новообразованиями [8, 9]. В 2018 г. в Российской Федерации одногодичная летальность больных раком яичников составила 21,3%. Благодаря использованию в клинической онкологии таргетных препаратов и химиопрепаратов нового поколения в комплексном лечении в 2009–2018 гг. показатель одногодичной летальности снизился на 19,0% (в 2009 г. 26,4%). Это свидетельствует о наметившейся положительной динамике в улучшении качества оказания специализированной онкологической помощи больным раком яичников.

В 2018 г. высокий уровень летальности в первый год установления диагноза был высоким в Магаданской области (40,0%), Республике Хакасия (37,0%), Ростовской области (31,9%), Камчатском крае (30,0%), Республике Адыгея (29,6%), Орловской (29,1%) и Омской (28,7%) областях. Низкий уровень одногодичной летальности зарегистрирован в республиках Чечня (3,3%), Ингушетия (4,0%), Карелия (8,6%) и Ямало-Ненецком автономном округе (8,7%). Случаев одногодичной летальности не зафиксировано в Ненецком автономном округе и Республике Алтай.

Почти за весь анализируемый период летальность на первом году после установления диагноза превысила удельный вес больных с IV стадией заболевания в 1,2 раза, и только в 2018 г. этот коэффициент приблизился к единице (1,04). Это говорит об ошибках при проведении стадирования первичного опухолевого

процесса и занижении показателя запущенности. Такая тенденция отмечалась на протяжении всех анализируемых лет. При этом максимально недооценивалась распространенность опухолевого процесса в среднем по стране в 2011 г. (1,3 раза).

По состоянию на 2018 г. на учете в онкологических учреждениях страны состояло 69 543 больных раком яичников. Пятилетняя выживаемость составила 62,1%.

Заключение

Несмотря на внедрение в последнее десятилетие в практическое здравоохранение (медицинские организации первичной медико-санитарной помощи и специализированная онкологическая помощь) новых методов диагностики (магнитно-резонансная, компьютерная и позитронно-эмиссионная томография, ультразвуковые аппараты экспертного класса, автоматизированные системы гистологической диагностики, иммуноморфологические исследования, опухолевые маркеры и др.), уровень поздней диагностики злокачественных новообразований яичников остается высоким, что отрицательно сказывается на результатах лечения, выживаемости и качестве жизни больных.

Соотношение показателя одногодичной летальности анализируемого года и запущенности предыдущего года характеризует уровень несоответствия больных с IV стадией заболевания и фактической запущенностью, что свидетельствует о высокой частоте клинических ошибок, допускаемых при оценке распространенности опухолевого процесса. Именно поэтому при проведении хирургического стадирования первичного опухолевого процесса необходимо строго соблюдать все правила медицинской процедуры. Это позволит снизить количество рецидивов, процент ошибок, связанных с определением стадии заболевания, выбором метода (методов) лечения, а также



повысит выживаемость после проведенного лечения.

Таким образом, только своевременная диагностика способна повысить частоту выявления ранних стадий рака яичников. Основные мероприятия по улучшению онкологической помощи больным злокачественными но-

вообразованиями женской репродуктивной системы, в частности яичников, предусматривают:

- повышение квалификации в вопросах онкологии врачей первичного звена (терапевтов, акушеров-гинекологов, хирургов и др.) и непосредственно врачей-онкологов;

- увеличение количества женских смотровых кабинетов;

- охват углубленным обследованием групп повышенного риска заболевания с учетом региональных факторов риска;

- проведение широкой санитарно-просветительной работы среди населения. ☺

Литература

1. Аирафян Л.А., Киселев В.И. Современные возможности профилактики и ранней диагностики предрака и рака репродуктивных органов // Акушерство и гинекология. 2009. № 4. С. 24–29.
2. Беляева С.А. Современные возможности совершенствования методов диагностики рака яичников: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2018.
3. Мурашко Р.А., Тесленко Л.Г., Цокур И.В. и др. Злокачественные новообразования в Краснодарском крае. Состояние онкологической помощи населению. Краснодар, 2019.
4. Сухих Г.Т., Солодкий В.А., Аирафян Л.А. и др. Скрининг и ранняя диагностика гинекологического рака. М.: Молодая гвардия, 2011.
5. Леонов М.Г., Шелякина Т.В. Современные возможности профилактики и ранней диагностики рака шейки матки. М.: Вузовская книга, 2012.
6. Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Тхагапко А.А. Современные возможности ранней диагностики рака мочевого пузыря и своевременной профилактики его рецидивов. Краснодар: Три-Мил, 2017.
7. Злокачественные новообразования в России в 2018 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, 2019.
8. Леонов М.Г. Онкоэпидемиологические аспекты разработки путей оптимизации и ранней диагностики рака шейки матки (на модели Краснодарского края): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2011.
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.

Oncoepidemiological Features, Analysis of Diagnostics and Detection of Ovarian Cancer in Russia

M.G. Leonov, PhD¹, Ye.N. Tikhonova², L.G. Teslenko, PhD^{2,3}, A.M. Shmatkova³, S.A. Belyayeva⁴

¹ Oncology Center № 3, Novorossiysk

² Clinical Oncology Center № 1, Krasnodar

³ Kuban State Medical University

⁴ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Mikhail G. Leonov, novonko@yandex.ru

Presented the analysis of dynamics of statistical indicators of incidence, diagnostics, and preventive detection of ovarian cancer in the Russian Federation for ten years (2009–2018).

Material and methods. Analyzed the data of the state statistics of the Russian Federation for 2009–2018 concerning the prevalence and diagnosis of ovarian cancer.

Results. The long-term asymptomatic course of the disease, the lack of screening programs and doctors' and average medical workers' low oncological alertness cause a high level of late diagnosis of ovarian malignancies (in 2018 in Russia it was 60.3%), which negatively affects the results of treatment, quality of life and survival of patients.

Conclusion. The reduction of the level of late diagnosis of ovarian cancer requires systematic training on oncology for primary care physicians (internists, obstetrician-gynecologists, surgeons, etc.) oncologist, increasing the number of examination rooms, the coverage in-depth survey of groups at high risk of the disease based on regional risk factors, wide sanitary-educational work among the population.

Key words: ovarian cancer, incidence, diagnosis, prevention



Пероральный винорелбин при метастатическом раке молочной железы: эффективная терапия в особых эпидемических условиях

И.А. Королева, М.В. Копп

Адрес для переписки: Ирина Альбертовна Королева, korolevaia_samara@mail.ru

Для цитирования: Королева И.А., Копп М.В. Пероральный винорелбин при метастатическом раке молочной железы: эффективная терапия в особых эпидемических условиях // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 22–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-22-30

В статье представлены результаты применения перорального винорелбина при метастатическом раке молочной железы. Химиотерапия винорелбином характеризуется удовлетворительным профилем токсичности, может проводиться амбулаторно, требует минимального поддерживающего лечения, входит в клинические рекомендации. Полностью пероральный комбинированный режим винорелбина и капецитабина высокоэффективен при висцеральных метастазах и может проводиться амбулаторно.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, пероральная химиотерапия, винорелбин, капецитабин

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой злокачественной опухолью, ежегодно поражая 2,1 млн женщин. С РМЖ связано наибольшее число смертей от рака среди женского населения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2018 г. от РМЖ умерло 627 000 пациенток. Это примерно 15% всех случаев смерти от рака среди женщин [1]. В 2018 г. заболеваемость РМЖ в Российской Федерации составила 471,5 на 100 тыс. населения. Впервые на учет поставлено 64 533 больных РМЖ. Это злокачественное новообразование занимает первое место по заболеваемости раком среди женского населения России [2].

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), РМЖ у женщин входит в топ-5 по смертности среди всех злокачественных опухолей [3].

Благодаря современным эффективным способам лечения РМЖ I–III стадий значительно увеличи-

лась выживаемость пациенток [4]. В большинстве случаев главной причиной летального исхода является развитие рецидива и отдаленных метастазов, ежегодно выявляемых в 30–40% наблюдений. Время наступления прогрессирования у конкретного больного практически непредсказуемо. В литературе приводятся усредненные сведения о существовании двух пиков прогрессирования РМЖ для больных, прошедших хирургическое лечение. Первый пик отмечается через 18–24 месяца после операции, второй – спустя 60 месяцев [5–7]. Средняя продолжительность жизни пациенток с момента выявления метастазов по-прежнему не превышает трех лет. При этом более пяти лет живут 25–30%, более десяти лет – 10% больных [8]. Рано или поздно, но после радикального лечения РМЖ опухоль скорее всего начнет прогрессировать, что, вероятно, приведет к летальному исходу. В настоящее время РМЖ на стадии клинической диссеминации остается неиз-

лечимым заболеванием. С появлением отдаленных метастазов цель лечения меняется с выздоровления на увеличение продолжительности жизни при сохранении удовлетворительного качества жизни [9]. Достиженные успехи лекарственной терапии позволяют сегодня рассматривать метастатический РМЖ (мРМЖ) как хроническую болезнь, протекающую с периодическими ухудшениями состояния, требующими лечения.

Несомненно, выбор оптимальной терапии мРМЖ представляет одну из наиболее сложных проблем клинической онкологии. Это обусловлено неоднородностью заболевания, умеренной чувствительностью опухоли к химио- и гормонотерапии, отсутствием абсолютных признаков чувствительности и резистентности к современным противоопухолевым препаратам. Половина пациенток с мРМЖ получают химиотерапию (в сочетании с лучевой терапией или без нее) [10]. При планировании химиотерапии предпочтение отдается препаратам, применение которых ассоциируется с максимальным количеством объективных лечебных эффектов (полный и частичный ответ). Среди препаратов с одинаковой эффективностью предпочтение отдается наименее токсичным [11].

В резолюции ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии) 2014 г. указано на необходимость проведения



клинических исследований, результаты которых клинически значимы для пациентов. Речь идет о статистически значимом увеличении выживаемости и улучшения качества жизни [12].

Наиболее эффективными цитостатиками при мРМЖ признаны антрациклины и таксаны. В настоящее время большинство больных РМЖ получают таксаны и антрациклины на этапе адъювантной или неоадъювантной химиотерапии, поэтому при выявлении диссеминации и наличии показаний к химиотерапии онколог часто должен выбирать препараты, не являющиеся производными таксанов и антрациклина [13]. В большинстве случаев предпочтение отдается монотерапии [9].

В одних исследованиях показана эффективность комбинированного режима химиотерапии (преимущественно одновременное назначение двух препаратов), в других – увеличение общей выживаемости (ОВ) при последовательном назначении химиопрепаратов в монорежиме [14].

В клинических рекомендациях ESMO (European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинских онкологов) (Консенсус ABC4) сказано, что последовательная однокомпонентная терапия является предпочтительным вариантом при мРМЖ. Комбинированная химиотерапия должна быть отложена в случае резкого клинического прогрессирования, опасных для жизни висцеральных метастазов, а также если пациент нуждается в срочном контроле над симптомами и/или заболеванием [15].

Больным мРМЖ, получившим на этапе адъювантной терапии антрациклины и таксаны, чаще назначают винорелбин и капецитабин. Эффективность этих препаратов была показана в исследовании II фазы EORTC 10001. Пациентки получали капецитабин в дозе 1250 мг/м² перорально на 1–14-й дни либо винорелбин 30 мг/м² внутривенно на 1-й и 8-й дни. Продолжительность цикла составляла

21 день. Препараты продемонстрировали сравнимую противоопухолевую активность и разный профиль токсичности. В группе винорелбина чаще наблюдалась гематологическая токсичность, в группе капецитабина – диарея и ладонно-подошвенный синдром [16].

Пероральная химиотерапия мРМЖ

Из-за особенностей химического строения большинство цитостатических препаратов вводится только внутривенно. Несмотря на то что для каждого препарата существует оптимальная концентрация, в большинстве своем препараты негативно влияют на стенку периферической вены как за счет непосредственного воздействия, так и за счет рН. Химическое повреждение эндотелия внутренней оболочки вены приводит к развитию флебита, который не позволяет использовать травмированную периферическую вену для последующих введений. До тех пор пока пациенты могли получить только первую-вторую линию химиотерапии, данная проблема была менее заметна. С появлением новых химиопрепаратов, увеличением продолжительности жизни больных проблема, связанная со способом введения цитостатиков, стала весьма актуальной. Один способ – использование имплантированных систем венозного доступа, который при несомненном удобстве весьма затратен и требует обучения персонала, другой – использование пероральных химиопрепаратов. С одной стороны, пероральные химиопрепараты высокоэффективны, с другой – позволяют пациентам сохранить привычный стиль жизни. Одним из дополнительных положительных свойств пероральной терапии является возможность модификации доз препаратов. В арсенале химиотерапевта, к сожалению, имеется всего несколько пероральных форм препаратов для лечения мРМЖ, в том числе цитостатиков (винорелбин, капецитабин, циклофосфамид, эпозид). Форма введения химиопрепарата (внутривенная или пероральная)

до недавнего времени рассматривалась с точки зрения удобства пациента, возможности избежать внутривенного доступа, уменьшения степени алопеции. В исследованиях пациенты предпочитали пероральную форму препарата при равной эффективности пероральной и внутривенной форм [17, 18]. Пероральная химиотерапия по сравнению с внутривенной обеспечивает более высокое качество жизни в условиях стационара, позволяет больным вести привычный образ жизни, снижает прямые и косвенные затраты, связанные с госпитализацией, лишена рисков, связанных с установкой и ношением внутривенных катетеров и венозных портов. Конечно, пероральный прием цитостатиков требует дополнительного обучения пациентов, поскольку от них зависит комплаентность терапии. Несоблюдение предписаний врача (снижение дозы, нарушение кратности приема) отрицательно отражается не только на эффективности, но и на безопасности лечения. Нарушение условий хранения таблетированных лекарственных средств также способно снизить эффективность терапии [19]. Следует признать, что женщины, получающие пероральную химиотерапию, характеризуются высокой приверженностью лечению, они соблюдают назначенный режим в отношении дозы и времени приема.

По мнению профессиональных сообществ онкологов, сегодня в условиях самоизоляции из-за пандемии COVID-19 пероральная форма терапии стала для пациентов предпочтительной [20–22].

Капецитабин является пероральным фторпиримидином. Его высокая эффективность объясняется преимущественной активацией капецитабина в опухоли под влиянием фермента тимидинфосфорилазы (ТФ). Под воздействием ТФ капецитабин превращается в активный метаболит 5-фторурацил. Противоопухолевое действие капецитабина обусловлено более высокой активностью ТФ в опухоли по сравнению с нормальными тка-



ниями. Так, активность ТФ в опухоли молочной железы в 21 раз превышает таковую в нормальной ткани молочной железы [23].

Эффективность капецитабина в монорежиме оценивали в четырех независимых исследованиях с участием 500 больных, получавших ранее таксану [24–27]. Большинство из них ранее получали и антрациклины. Был достигнут общий ответ (ОО) от 15 до 28% при длительности ответа от трех до 4,6 месяца. В систематизированном обзоре клинических исследований капецитабина в первой линии терапии HER2-негативного мРМЖ показана его высокая эффективность [28].

Винорелбин – полусинтетический винкаалкалоид третьего поколения. Винорелбин (5-норангидровинбластин) блокирует образование митотических микротрубочек и микротрубочек, участвующих в поддержании формы, подвижности, адгезии клеток и их внутриклеточной целостности. Винорелбин блокирует митоз в стадии G2-M, вызывая смерть клетки в интерфазе или во время последующего митоза [29]. В отличие от других винкаалкалоидов сродство винорелбина с микротрубочками митотического веретена на несколько порядков выше, чем сродство с аксональными микротрубочками. Этим объясняется существенно меньшая нейротоксичность винорелбина. С практической точки зрения данное свойство препарата особенно важно при назначении терапии в короткие сроки после таксанов, когда у больных еще сохраняется нейропатия.

В систематизированном обзоре проанализированы результаты клинических исследований с участием пациенток с мРМЖ, предлеченных антрациклинами и таксанами и получавших монохимиотерапию капецитабином либо внутривенную форму винорелбина. Показана равная эффективность капецитабина и внутривенной формы винорелбина [30]. Практическое применение внутривенной формы винорелбина

ограничивалось высокой частотой развития лекарственного флебита. С появлением пероральной формы это нежелательное явление удалось преодолеть. Лекарственная форма винорелбина представляет собой капсулу, содержащую винорелбина тартрат, разведенный в растворе этанола, воды, глицерола и макрогола 400. Пероральная форма винорелбина всасывается за 1,5–3 часа, время полувыведения составляет около 40 часов. Винорелбин плохо связывается с белками плазмы (13%) и хорошо с тромбоцитами (78%), метаболизируется в печени, его абсолютная биодоступность составляет 40% (в связи с этим дозы внутривенной и пероральной формы различны). Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль пероральной формы винорелбина, а тошнота и рвота наблюдаются реже у тех больных, которые принимали препарат не натощак. Поэтому пероральную форму винорелбина рекомендуется совмещать с легким приемом пищи. Пероральная форма элиминируется в основном в неконъюгированной форме вместе с желчью. Важным с практической точки зрения является то, что абсорбция препарата у пациентов старшей возрастной группы не замедляется. Абсолютная биодоступность у больных старшей возрастной группы достигает 38% и статистически не отличается от таковой у молодых пациентов. В отличие от внутривенной пероральная форма демонстрирует линейную фармакокинетику с абсолютной биодоступностью ~40%. Соответствие доз пероральной и внутривенной форм следующее: 80 мг/м² пероральной формы эквивалентны 30 мг/м² внутривенной, а 60 мг/м² – 25 мг/м² [31].

Пероральный винорелбин в клинических исследованиях и клинических рекомендациях

В настоящее время в качестве первой линии лечения мРМЖ используется пероральный винорелбин в монорежиме 60 мг/м² в неделю в течение трех недель, далее

по 80 мг/м² один раз в неделю при условии приемлемого уровня токсичности [9].

В ранних исследованиях терапию начинали с дозы 80 мг/м², что приводило к ранней гематологической токсичности [32, 33]. Для преодоления гематологической токсичности был разработан режим, при котором первый цикл проводится в дозе 60 мг/м² еженедельно и лишь со второго цикла доза повышается до 80 мг/м² в неделю.

В рандомизированном исследовании II фазы (n = 64) продемонстрирована эффективность пероральной формы винорелбина в еженедельном режиме при мРМЖ. Большинство включенных в исследование пациенток имели метастатическое поражение легких, печени или мультиорганное поражение. ОО на терапию составил 31% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 19–41), выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 4,6 месяца, ОВ – 21 месяц. Наиболее частым нежелательным явлением была нейтропения. При этом нейтропения 4-й степени выявлена у 17,2% пациенток. Значимая тошнота и рвота были достаточно редким осложнением – 3,1 и 4,6% соответственно. Только в одном случае развилась нейротоксичность. Качество жизни оценивали с помощью опросника С30 до лечения, спустя восемь и 16 недель от его начала. Уровень качества жизни на фоне такой терапии соответствовал уровню в начале лечения [34].

М. Mansour и С. Mourad в исследовании II фазы (n = 31) провели терапию более молодым пациенткам с висцеральными метастазами РМЖ, средний возраст больных составил 42 года. Контроль заболевания (ОО + стабилизация) достигнут у 68% больных, медиана времени до прогрессирования составила 5,2 месяца (95% ДИ 2,8–7,5), медиана ОВ – 16 месяцев (95% ДИ 11,3–20,7). Нейтропения 3–4-й степени наблюдалась у 10% больных [35].

В последние годы парадигма терапии гормонозависимого мета-



статического РМЖ изменилась, и сегодня клиницистам необходим эффективный и безопасный цитостатик, который можно назначать пожилым больным гормонозависимым мРМЖ при выявлении гормонорезистентности или развитии висцерального криза. В исследовании II фазы NorBreast-228 участвовало 70 больных гормонозависимым мРМЖ с костными метастазами. При этом 59% больных ранее получали антрациклины, 24% – таксаны. Всем пациенткам в данном исследовании ранее назначали эндокринную терапию (в среднем две линии). Важный момент: медиана возраста пациенток составила 60,6 года, возраст 34% больных – 65 лет и старше. Пероральная форма винорелбина позволила добиться частоты клинического ответа (объективный ответ + стабилизация не менее 24 недель) у 56% больных, его длительность составила 10,9 месяца (95% ДИ 8,6–14,7), ВВП – 8,2 месяца (95% ДИ 5,5–9,8), ОВ – 35,2 месяца (95% ДИ 26,8–47,1) [36]. В исследовании NorBreast-228 продемонстрирована возможность длительной терапии пероральным винорелбином. 73% больных продолжали терапию до прогрессирования заболевания, 44% получили шесть и более циклов, 36% – девять и более циклов терапии. Медиана интенсивности относительной дозы винорелбина составила 83%. При этом 79% больных дозу перорального винорелбина увеличили до 80 мг/м² (табл. 1) [36].

Несомненный клинический интерес представляют результаты исследования NorBreast-231. В данном исследовании выполнено прямое сравнение эффективности и безопасности перорального винорелбина и еженедельного режима паклитаксела в первой линии химиотерапии. В исследовании участвовали больные гормоно-позитивным HER2-негативным мРМЖ, которые ранее получали эндокринотерапию. Пациенткам назначали либо пероральный винорелбин 60 мг/м²/нед в течение трех недель, далее по 80 мг/м² один раз в неделю при условии отсут-

ствия нейтропении > 3-й степени, либо паклитаксел 80 мг/м²/нед. Всего в исследование была включена 131 пациентка. Ранее больные получили в среднем две линии эндокринотерапии, свыше 70% больных прошли адъювантную или неоадъювантную химиотерапию. У 79% пациентов на момент включения в исследование имели место висцеральные метастазы. Первичной конечной точкой была выбрана частота контроля заболевания (полный или частичный ответ либо стабилизация в течение шести и более недель). Частота контроля заболевания составила 75,8% (95% ДИ 63,6–85,5) на фоне применения винорелбина и 75,4% (95% ДИ 63,1–85,2%) при использовании паклитаксела. Наиболее частыми побочными явлениями 3–4-й степени при использовании винорелбина были нейтропения (52%), утомляемость (11%) и рвота (5%), при использовании паклитаксела – нейтропения (17%), одышка (6%), артериальная гипертензия (6%) и периферическая сенсорная невропатия (5%). Алопеция 2-й степени наблюдалась у 2% пациенток, получавших винорелбин, и 34% пациенток, принимавших паклитаксел. В обеих группах терапия не вызвала значимых негативных изменений состояния здоровья пациенток. Исследователи сделали вывод о равнозначной эффективности двух режимов [37]. Внутривенную форму винорелбина в сочетании с трастузумабом

анализировали в двух рандомизированных исследованиях. Показана сопоставимая активность внутривенного введения винорелбина и таксанов у HER2-позитивных больных РМЖ, получавших химиотерапию плюс трастузумаб в первой линии [38, 39].

В исследовании TRAVIOTA (n = 81) частота объективного ответа составила 51% в группе винорелбина/трастузумаба и 40% в группе таксана/трастузумаба, медиана ВВП – 8,5 и шесть месяцев соответственно [38].

В исследовании HERNATA (n = 284) пациентки получали либо доцетаксел 100 мг/м² в 1-й день, либо винорелбин 30–35 мг/м² в 1-й и 8-й дни в сочетании с трастузумабом каждые три недели. Первичной конечной точкой было время до прогрессирования. Медиана времени до прогрессирования для доцетаксела и винорелбина составила 12,4 и 15,3 месяца соответственно (отношение рисков (ОР) 0,94; 95% ДИ 0,71–1,25; p = 0,67), медиана ОВ – 35,7 и 38,8 месяца (ОР 1,01; 95% ДИ 0,71–1,42; p = 0,98), годовая выживаемость – 88% в обеих группах. Медиана времени до отказа от лечения при проведении исследуемой химиотерапии составила 5,6 месяца в группе доцетаксела и 7,7 месяца в группе винорелбина (ОР 0,50; 95% ДИ 0,38–0,64; p < 0,0001). Частота ОО была одинаковой в обеих группах – 59,3%. Значимо большее число пациентов в группе доцетаксела

Таблица 1. Длительность терапии пероральным винорелбином в первой линии при мРМЖ с предшествующей эндокринной терапией в исследовании II фазы NORBREAST-228

Показатель	Значение
Медиана длительности терапии (мес.) (диапазон)	5,8 (0,9–18,4)
Медиана числа циклов (диапазон)	6 (1–18)
Количество больных, получивших не менее шести циклов (%)	69
Количество пациентов, получивших более шести циклов (%)	44
Количество пациентов, получивших не менее девяти циклов (%)	36
Медиана числа приемов винорелбина внутрь (диапазон)	24 (1–72)
Винорелбин пероральный: медиана интенсивности дозы (мг/м ² /нед)	60
Винорелбин пероральный: медиана интенсивности относительной дозы (%)	79
Винорелбин пероральный: повышение дозы до 80 мг/м ² (%)	79



прекратили терапию из-за токсичности ($p < 0,001$) [39].

Благодаря появлению пероральной формы винорелбина с доказанной эквивалентностью доз арсенал клиницистов пополнился удобной и высокоэффективной комбинацией для терапии HER2-позитивного метастатического РМЖ [40, 41].

В исследовании II фазы было включено 42 пациентки с HER2-позитивным мРМЖ. Больные в 1-й день получали внутривенный винорелбин 25 мг/м^2 , а на 8-й и 15-й – пероральный в дозе 60 мг/м^2 . Одновременно назначался трастузумаб каждый 21-й день. Частота ОО составила 70,3% (95% ДИ 53,0–84,1). Уровень контроля заболевания достиг 91,9% (95% ДИ 78,1–98,3). Медиана ВВП составила 9,3 месяца, в то время как медиана ОВ – 35,6 месяца. Частота развития нейтропении 3–4-й степени составила 38%. Кардиотоксичность не достигла уровня клинической значимости [42].

В ретроспективном исследовании ($n = 76$) больные HER2-позитивным мРМЖ получали трастузумаб в сочетании либо с таксаном, либо с пероральным винорелбином 60 мг/м^2 еженедельно. Медиана ВВП составила 7 и 9 месяцев соответственно (различие несущественно), медиана ОВ – 49 и 59 месяцев соответственно ($p = 0,033$). Частота возникновения метастазов в головном мозге достоверно не различалась между группами лечения, в то время как выживаемость без метастазов в головном мозге была достоверно выше у пациентов, получавших пероральный винорелбин [43]. Перспективной с точки зрения безопасности и эффективности представляется комбинация подкожной формы трастузумаба с пероральным винорелбином.

В сочетании с двойной блокадой пертузумабом и трастузумабом была изучена только внутривенная форма винорелбина [44]. С учетом подтвержденной эквивалентности пероральной и внутривенной форм винорелбина

используется также комбинация с пероральной формой.

Результаты клинических исследований винорелбина послужили основанием для его включения во все основные клинические рекомендации по терапии метастатического РМЖ. Режим назначения перорального винорелбина: 60 мг/м^2 внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни, 80 мг/м^2 один раз в неделю – с 22-го дня. В Российской Федерации винорелбин рекомендован в монорежиме для терапии рецидивного и метастатического HER2-негативного РМЖ и рецидивного и метастатического HER2-позитивного РМЖ в сочетании с трастузумабом (табл. 2) [9, 45, 46].

В клинических рекомендациях Европейской ассоциации медицинских онкологов (4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines) указано, что в отсутствие медицинских противопоказаний или пожеланий больного в первой линии терапии HER2-негативного мРМЖ предпочтительна монотерапия антрациклинами или таксанами, если эти препараты не назначались в качестве адъювантной/неоадъювантной химиотерапии. Другой эффективной опцией признаны капецитабин, винорелбин, особенно если алоpecia приоритетна для больного [15].

Для первой линии терапии HER2-позитивного мРМЖ рекомендован трастузумаб в сочетании с винорелбином или таксаном. Для более поздних линий терапии трастузумаб рекомендовано сочетать с химиопрепаратами, такими как винорелбин (если он не вводится в первой линии), таксаны (если не вводятся в первой линии), капецитабин, эрибулин, липосомальные антрациклины, препараты платины, гемцитабин или метрономный СМ (циклофосфамид + метотрексат).

В сочетании с двойной блокадой трастузумабом и пертузумабом рекомендованы в первую очередь доцетаксел или паклитаксел. Могут также назначаться винорелбин, наб-паклитаксел, капецитабин [15].

Существует ли место пероральной комбинированной химиотерапии при мРМЖ?

В последние годы создано впечатление, что последовательная однокомпонентная химиотерапия мРМЖ стала основным подходом и полностью вытеснила комбинированную терапию. Тем не менее ни одна из клинических рекомендаций не отрицает, что комбинированная терапия может назначаться прежде всего больным с резким клиническим прогрессированием, опасным висцеральными метастазами, или пациенткам, нуждающимся в срочном контроле над симптомами и/или заболеванием [9, 15, 26, 45, 47, 48]. Говоря о комбинированной терапии, имеют в виду в первую очередь больных с симптомными висцеральными метастазами. Комбинации на основе таксанов, антрациклинов, широко применяемые при мРМЖ, входят в клинические рекомендации. Полностью пероральная комбинация винорелбина и капецитабина изучалась как в первой, так и во второй линии терапии мРМЖ.

В исследовании II фазы, проведенном N. Tubiana-Mathieu, пациенткам с HER2-негативным мРМЖ в первой линии назначался пероральный винорелбин 80 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни и капецитабин 1000 мг/м^2 (750 мг/м^2 для пациентов > 65 лет) два раза в день в 1–14-й дни, продолжительность цикла – 21 день. Начиная со второго цикла доза винорелбина была снижена до 60 мг/м^2 . Терапия продолжалась до прогрессирования или неприемлемой токсичности. В исследование было включено 54 пациентки (средний возраст – 58,5 года). У 78% больных имелись висцеральные метастазы. Объективный ответ был достигнут у 51% больных (95% ДИ 36–66). Клиническая польза (объективный ответ + стабилизация > 6 месяцев) составила 63% (95% ДИ 48–77), ВВП – 8,4 месяца (95% ДИ 5,8–9,7), медиана ОВ – 29,2 месяца (95% ДИ 18,2–40,1). Наиболее частым нежелательным явлением 3–4-й степени была нейтропения. Особенностью режима был низкий уровень алопечии [49].



В исследовании II фазы 42 пациенткам (средний возраст – 60 лет) с мРМЖ назначали комбинацию перорального винорелбина 60 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни и капецитабина 1000 мг/м² два раза в день в 1–14-й дни. Продолжительность цикла составила 21 день. Висцеральные метастазы были выявлены у 81% больных. В среднем было проведено 7 (1–18) циклов химиотерапии. Частота объективного ответа составила 54,8% (95% ДИ 38,7–70,2), медиана ВВП – 8,4 месяца, медиана ОВ – 25,8 месяца. Дозолимитирующей токсичностью была нейтропения. Наблюдались также слабость, тошнота, рвота, диарея, констипация, стоматит и ладонно-подошвенный синдром [50].

В многоцентровом исследовании II фазы (n = 115) комбинированную терапию назначали в качестве терапии первой или второй линии при мРМЖ. Режим терапии был следующим: пероральный винорелбин 60 мг/м² в 1-й и 8-й дни плюс капе-

цитабин 1000 мг/м² два раза в день с 1-го по 14-й день, каждый 21-й день. Средний возраст пациенток составил 58 (40–75) лет. Все больные ранее получали химиотерапию на основе антрациклинов. 56,5% больных достигли объективного ответа, причем у 19,1% зафиксирован полный ответ. Еще у 31,3% больных наблюдалась стабилизация заболевания. Медиана ВВП составила 10,5 месяца, медиана ОВ – 17,5 месяца [51].

В рандомизированном исследовании III фазы NorCap-CA223 (n = 149) сравнивали эффективность трех комбинированных схем химиотерапии первой линии при HER2-негативном мРМЖ. Пациентки были рандомизированы на три группы: NORCAP (винорелбин/капецитабин), GEMPAC (гемцитабин/паклитаксел) и GEMDOC (гемцитабин/доцетаксел). Первичной конечной точкой был уровень контроля заболевания (объективный ответ + стабилизация ≥ 3 месяцев). Уровень контроля заболевания достиг 73%

(95% ДИ 59–85) при использовании NORCAP, 78% (95% ДИ 64–88) – на фоне применения GEMPAC, 80% (95% ДИ 66–90) – при режиме GEMDOC. Объективный ответ составил 33, 24 и 50%, медиана ВВП – 7,6, 9,0 и 11,4 месяца соответственно, медиана ОВ – от 30 до 31 месяца при всех режимах. Продemonстрировано значимое различие в частоте нейтропении ≥ 3-й степени. Так, при терапии NORCAP частота значимой нейтропении составила 50%, при режиме GEMDOC – 86%. Только у 8% больных, получавших NORCAP, зарегистрировано развитие алопеции. Комбинация винорелбина с капецитабином также не приводила к значимому ухудшению качества жизни пациенток. Авторы сделали вывод, что полностью пероральный режим NORCAP является активным режимом химиотерапии первой линии и может быть предложен в качестве альтернативы терапии на основе таксанов в первой линии при HER2-негативном мРМЖ, особен-

Таблица 2. Клинические рекомендации по применению перорального винорелбина при мРМЖ

Клинические рекомендации	Год	HER2-негативный мРМЖ	HER2-позитивный мРМЖ	Рекомендуемые режимы винорелбина
Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Клинические рекомендации «Рак молочной железы. МКБ-10: C50» [45]	2020	Первая линия (если ранее назначались антрациклины) и последующие линии терапии	Первая и последующие линии в сочетании с трастузумабом	Винорелбин в монорежиме Винорелбин + трастузумаб
Ассоциация онкологов России (АОР) [46]	2017	Первая линия (если ранее назначались антрациклины) и последующие линии терапии	Первая и последующие линии в сочетании с трастузумабом	Винорелбин в монорежиме Винорелбин + трастузумаб
Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) [9]	2019	Первая линия (если ранее назначались антрациклины) и последующие линии терапии	Первая и последующие линии в сочетании с трастузумабом	Винорелбин монотерапия Винорелбин + трастузумаб
Российское общество онкомаммологов (РООМ) [47]	2020	Первая линия (если ранее назначались антрациклины и таксаны), последующие линии терапии	Первая и последующие линии в сочетании с трастузумабом	Винорелбин в монорежиме Винорелбин + трастузумаб Винорелбин + капецитабин Метрономная терапия
ESMO [15]	2018	Первая линия (если ранее назначались антрациклины и таксаны, или имеются противопоказания к ним, или пациентка предпочитает режим без алопеции) и последующие линии терапии	Первая и последующие линии в сочетании с трастузумабом или трастузумабом + пертузумабом	Винорелбин в монорежиме Винорелбин + трастузумаб Винорелбин + трастузумаб + пертузумаб Метрономная терапия
NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть) [48]	2020	Первая линия (если ранее назначались антрациклины и таксаны, или имеются противопоказания к ним, или пациентка предпочитает режим без алопеции) и последующие линии терапии	Первая и последующие линии в сочетании с трастузумабом	Винорелбин в монорежиме Винорелбин + трастузумаб



но если пациентки хотят избежать алопеции или частых внутривенных введений [52].

Прямого сравнения эффективности и переносимости комбинации капецитабина и винорелбина с монотерапией как винорелбином, так и капецитабином не проводилось. С. Vernieri и соавт. провели ретроспективный анализ и сопоставление ОО, ВБП, ОВ и частоты нежелательных явлений у пациенток с HER2-негативным мРМЖ при использовании режима CV и монотерапии капецитабином [53]. Из 290 пациенток, включенных в исследование, 127 (43,8%) получали капецитабин, 163 (56,2%) – комбинацию CV. Медиана ВБП была одинаковой на фоне монотерапии капецитабином и режима CV, в то время как режим CV ассоциировался со значительно большей ОВ у пациенток с гормонопозитивным мРМЖ. Это преимущество ОВ было подтверждено при многофакторном анализе. Режим CV чаще приводил к развитию нежелательных явлений 3–4-й степени, в том числе тошноты, диареи и повышения уровня трансаминаз. Авторы сделали вывод о необходимости взвешенного подхода к назначению комбинации, поскольку врач вынужден выбирать между ожидаемым выигрышем в ОВ и большей частотой развития нежелательных явлений. При мРМЖ винорелбин и капецитабин являются химиотерапевтическими препаратами, которые самостоятельно могут быть использованы в качестве первой или более поздних линий. Был проведен метаанализ количественной оценки эффективности комбинации «винорелбин + капецитабин» при HER2-негативном

мРМЖ. В анализ были включены 27 исследований (21 исследование II фазы, пять перспективных/пилотных исследований, одно контролируемое исследование III фазы), в которых в общей сложности участвовало 1356 пациенток с мРМЖ. Согласно объединенной оценке, объективный ответ в терапии первой линии (16 исследований) составил 52,9% (95% ДИ 46,5–59,2). Для исследований второй линии были доступны данные девяти исследований. Общий объективный ответ составил 41% (95% ДИ 31,2–51,6). Согласно объединенным оценкам, медианы ВБП и ОВ при терапии первой линии достигли 7,3 (95% ДИ 6,2–8,3) и 22,3 месяца (95% ДИ 20–24,5) соответственно. Авторы метаанализа пришли к заключению, что комбинация винорелбина и капецитабина является эффективным и осуществимым режимом химиотерапии при мРМЖ как в первой, так и второй линии [54].

Заключение

Выбор лекарственной терапии при мРМЖ, с одной стороны, регламентирован клиническими рекомендациями, основанными на данных клинических исследований, с другой – оставляет врачу свободу выбора. Выбирая терапию, онколог учитывает не только биологический подтип опухоли, распространенность и клинические проявления метастазов, но и общее физическое состояние больных, их эмоциональный статус, пожелания и предпочтения.

Последовательная монокимиотерапия наиболее предпочтительна для большинства больных, нуждающихся в цитостатической терапии. Тем не менее использо-

вание более токсичных комбинированных режимов химиотерапии оправданно в том случае, когда необходимо быстро достичь объективного ответа. Комбинированные режимы рекомендованы для больных с быстро развивающимися метастазами РМЖ, сопровождающимися «висцеральным кризом». В настоящее время целью лекарственной терапии мРМЖ считается не только достижение объективного ответа, но и длительная стабилизация с увеличением ВБП и ОВ и сохранением качества жизни больных. Оптимальной последовательности применения цитостатических препаратов при мРМЖ на данный момент не существует.

Пероральные препараты не только обеспечивают достижение клинического ответа и сохранение качества жизни больных мРМЖ, но и позволяют проводить терапию полностью амбулаторно. До недавнего времени использование пероральных цитостатиков винорелбина и капецитабина воспринималось врачами и пациентами как дополнительная возможность сохранить качество и привычный образ жизни. В условиях пандемии COVID-19, предполагающих ограничение посещения лечебных учреждений, пероральная химиотерапия становится терапией выбора. Пероральная форма винорелбина позволяет проводить длительную эффективную терапию как HER2-негативного, так и HER2-позитивного (в сочетании с трастузумабом) мРМЖ. При необходимости проведения комбинированной химиотерапии может быть использована полностью пероральная комбинация винорелбина и капецитабина. ☺

Литература

1. WHO. Breast cancer: prevention and control // www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68. № 6. P. 394–424.
4. Miller K.D., Siegel R.L., Lin C.C. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 // *CA Cancer J. Clin.* 2016. Vol. 66. № 4. P. 271–289.
5. Demicheli R., Biganzoli E., Boracchi P. et al. Recurrence dynamics does not depend on the recurrence site // *Breast Cancer Res.* 2008. Vol. 10. № 5. P. 83.



6. Demicheli R, Abbatista A, Miceli R. et al. Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy: further support about the concept of tumor dormancy // *Breast Cancer Res. Treat.* 1996. Vol. 41. № 2. P. 177–185.
7. Demicheli R, Bonadonna G, Hrushesky W.J. et al. Menopausal status dependence of the timing of the breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumor // *Breast Cancer Res.* 2004. Vol. 6. № 6. P. 689–696.
8. Орлова Р.В., Моисеенко В.М. Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы // *Практическая онкология.* 2000. № 2. С. 19–21.
9. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO.* 2019. Т. 9. № 3s2. С. 128–163.
10. American College of Surgeons, Commission on Cancer. National Cancer Database, 2013 Data Submission. Chicago, IL: American College of Surgeons, 2015.
11. DeVita V, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer: principles and practice of oncology.* 15th Edition. Philadelphia, 1997.
12. Ellis L.M., Bernstein D.S., Voest E.E. et al. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 12. P. 1277–1280.
13. Aapro M., Finck J. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: a review of current clinical trial results // *Cancer Treat Rev.* 2012. Vol. 38. № 2. P. 120–126.
14. Seah D.S., Luis I.V., Macrae E. et al. Use and duration of chemotherapy in patients with metastatic breast cancer according to tumor subtype and line of therapy // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2014. Vol. 12. № 1. P. 71–80.
15. Cardoso F, Senkus E, Costa A. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) // *Ann. Oncol.* 2018. Vol. 29. № 8. P. 1634–1657.
16. Pajk B., Cufer T., Canney P. et al. Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: findings from the EORTC10001 randomized phase II trial // *Breast.* 2008. Vol. 17. № 2. P. 180–155.
17. Twelves C., Gollins S., Grieve R., Samuel L. A randomized cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17. № 2. P. 239–245.
18. Schott S., Schneeweiss A., Reinhardt J. et al. Acceptance of oral chemotherapy in breast cancer patients – a survey study // *BMC Cancer.* 2011. Vol. 11. ID 129.
19. Goodin S., Griffith N., Chen B. et al. Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an International Pharmacy Panel // *J. Oncol. Pract.* 2011. Vol. 7. № 1. P. 7–12.
20. Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China // *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21. № 3. P. 335–337.
21. You B., Ravaud A., Canivet A. et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection // *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21. № 5. P. 619–621.
22. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19 // rosoncweb.ru/standarts/COVID-19/
23. Miwa M., Ura M., Nishida M. et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue // *Eur. J. Cancer.* 1998. Vol. 34. № 8. P. 1274–1281.
24. Blum J.L., Jones S.E., Buzdar A.U. et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* Vol. 17. № 2. P. 485–493.
25. Blum J.L., Dieras V., Lo Russo P.M. et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients // *Cancer.* 2001. Vol. 92. № 7. P. 1759–1768.
26. Reichardt P., Lückert H.-J., von Minckwitz G., Thuss-Patience P.C. Capecitabine: the new standard in metastatic breast cancer failing anthracycline and taxane-containing chemotherapy? Mature results of a large multicenter phase II trial // *Eur. J. Cancer.* 2001. Vol. 37. № 6.
27. Fumoleau P., Trillet-Lenoir V., Largillier R., Orfeuvre H. Capecitabine (XELODA) in patients with advanced breast cancer (ABC) previously treated with antracyclines and taxanes: results of a large phase II study // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 62a.
28. O'Shaughnessy J.A., Kaufmann M., Siedentopf F. et al. Capecitabine monotherapy: review of studies in first-line HER-2-negative metastatic breast cancer // *Oncologist.* 2012. Vol. 17. № 4. P. 476–484.
29. Goa K., Faulds D. Vinorelbine: a review of its pharmacological properties and clinical use in cancer chemotherapy // *Drug Aging.* 1994. Vol. 5. № 3. P. 200–234.
30. Oostendorp L.J., Stalmeier P.F., Donders A.R. et al. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. № 11. P. 1053–1061.
31. Gebbia V., Puozzo C. Oral versus intravenous vinorelbine: clinical safety profile // *Expert Opin. Drug Saf.* 2005. Vol. 4. № 5. P. 915–928.
32. Bonnetterre J., Chevalier B., Focan C. et al. Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with vinorelbine in patients with advanced breast cancer (ABC) // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12. № 12. P. 1683–1691.
33. Depierre A., Freyer G., Jassem J. et al. Oral vinorelbine: feasibility and safety profile // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12. № 12. P. 1677–1681.
34. Freyer G., Delozier T., Lichinister M. et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 1. P. 35–40.



35. Mansour M., Mourad C. Phase II study of single agent oral vinorelbine as first-line treatment in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2013. Vol. 72. № 2. P. 429–435.
36. Steger G.G., Dominguez A., Dobrovol'skaya N. et al. Single-agent oral vinorelbine as first-line chemotherapy for endocrine-pretreated breast cancer with bone metastases and no visceral involvement: NORBREAST-228 phase II study // *Clin. Breast Cancer.* 2018. Vol. 18. № 1. P. 41–47.
37. Aapro M., Ruiz-Borrego M., Hegg R. et al. Randomized phase II study evaluating weekly oral vinorelbine versus weekly paclitaxel in estrogen receptor-positive, HER2-negative patients with advanced breast cancer (NorBreast-231 trial) // *Breast.* 2019. Vol. 45. P. 7–14.
38. Burstein H.J., Keshaviah A., Baron A.D. et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study // *Cancer.* 2007. Vol. 110. № 5. P. 965–972.
39. Andersson M., Lidbrink E., Bjerre K. et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 3. P. 264–271.
40. Bartsch R., Wenzel C., Altorjai G. et al. Results from an observational trial with oral vinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2007. Vol. 102. № 3. P. 375–381.
41. Blancas I., Aguirre E., Morales S. Real-world data on the efficacy and safety of weekly oral vinorelbine in breast cancer patients previously treated with anthracycline or taxane-based regimens // *Clin. Transl. Oncol.* 2019. Vol. 21. № 4. P. 459–466.
42. Heinemann V., Di Gioia D., Vehling-Kaiser U. et al. A prospective multicenter phase II study of oral and i.v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 3. P. 603–608.
43. Bergen E., Berghoff A.S., Rudas M. et al. Taxanes plus trastuzumab compared to oral vinorelbine plus trastuzumab in HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *Breast Care (Basel).* 2014. Vol. 9. № 5. P. 344–348.
44. Andersson M., Lopez-Vega J.M., Petit T. et al. Interim safety and efficacy of pertuzumab, trastuzumab and vinorelbine for first-line (1L) treatment of patients (pts) with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. № 4.
45. Рубрикопатор клинических рекомендаций МЗ РФ. Клинические рекомендации «Рак молочной железы. МКБ 10: C50» // cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/236#doc_g.
46. Рак молочной железы. Клинические рекомендации // oncology-association.ru/docs/rak_molochnoy_zhelezy.
47. Клинические рекомендации POOM по лечению метастатического рака молочной железы // www.abcguidelines.ru.
48. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer V.3.2020 // www.nccn.org.
49. Tubiana-Mathieu N., Bougnoux P., Becquart D. et al. All-oral combination of oral vinorelbine and capecitabine as first-line chemotherapy in HER2 negative metastatic breast cancer: an international phase II trial // *Br. J. Cancer.* 2009. Vol. 101. № 2. P. 232–237.
50. Nole F., Crivellari D., Mattioli R. et al. Phase II study of an all-oral combination of vinorelbine with capecitabine in patients with metastatic breast cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009. Vol. 64. № 4. P. 673–680.
51. Finek J., Holubec L. Jr., Svoboda T. et al. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer // *Anticancer Res.* 2009. Vol. 29. № 2. P. 667–670.
52. Cinieri S., Chan A., Altundag K. et al. Final results of the randomized phase II NorCap-CA223 trial comparing first-line all-oral versus taxane-based chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer // *Clin. Breast Cancer.* 2017. Vol. 17. № 2. P. 91–99.
53. Vernieri C., Prisciandaro M., Nichetti F. et al. Oral capecitabine-vinorelbine is associated with longer overall survival when compared to single-agent capecitabine in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer // *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12. № 3. pii: E617.
54. Petrelli F., Di Cosimo S., Lonati V., Barni S. Vinorelbine with capecitabine, an evergreen doublet for advanced breast cancer: a systematic literature review and pooled-analysis of phase II-III studies // *Clin. Breast Cancer.* 2016. Vol. 16. № 5. P. 327–334.

Oral Vinorelbine in Metastatic Breast Cancer: Effective Therapy in Specific Epidemiological Conditions

I.A. Koroleva, M.V. Kopp

Medical University 'Reaviz', Samara

Contact person: Irina A. Koroleva, korolevaia_samara@mail.ru

The review presents the results of oral vinorelbine use in metastatic breast cancer. Vinorelbine chemotherapy is characterized by satisfactory toxicity profile, can be performed on an outpatient basis, requires minimal supportive treatment, and is included in clinical recommendations. A fully oral combined regimen of vinorelbine and capecitabine is highly effective in visceral metastases and can be performed on an outpatient basis.

Key words: metastatic breast cancer, oral chemotherapy, vinorelbine, capecitabine

КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ¹⁻⁵ СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ^{1,6,7}



НАВЕЛЬБИН Капсулы

винорелбин

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Контроль заболевания¹⁻⁵

Низкая кумулятивная токсичность¹⁻²

Качество жизни¹⁻⁷

Реклама

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

1. Petrelli F *et al.* European J Clin Med Oncol. 2011;3:32-41. 2. Aapro M & Finek J. Cancer Treat Rev. 2012;38:120-6. 3. Bennouna J *et al.* Clin Lung Cancer. 2014;15:258-65. 4. Freyer G *et al.* J Clin Oncol. 2003;21:35-40. 5. Campone M *et al.* Breast J. 2013;19:240-9. 6. Strada MR *et al.* Clin Breast Cancer. 2012;12:30-9. 7. Jensen LH *et al.* Lung Cancer. 2008;62:85-91.

Навельбин капсулы 20 мг и 30 мг, номер регистрационного удостоверения ЛС-000704 от 07.02.2011
За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению

За более подробной информацией о препарате обращайтесь по адресу:
ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15
Тел.: +7 495 789 9533, факс.: +7 495 789 9534, www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com



Pierre Fabre
Médicament



¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова

Повышение эффективности послеоперационной лучевой терапии раннего рака молочной железы

Д.А. Вершинина¹, В.В. Семиглазов^{1,2}, С.Н. Новиков, д.м.н.²

Адрес для переписки: Диана Андреевна Вершинина, di.vershinina90@yandex.ru

Для цитирования: Вершинина Д.А., Семиглазов В.В., Новиков С.Н. Повышение эффективности послеоперационной лучевой терапии раннего рака молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 32–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-32-41

Дистанционная лучевая терапия крайне важный компонент комплексного лечения пациенток с инвазивными и неинвазивными формами рака молочной железы (РМЖ). В статье проанализирована эффективность различных вариантов и режимов лучевой терапии, применяемых при РМЖ. Кроме того, рассмотрены отдельные маркеры, позволяющие оценить прогноз и определить чувствительность опухоли к разным режимам лучевой терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, дистанционная лучевая терапия, гипофракционная лучевая терапия, парциальная лучевая терапия

Введение

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) уже давно вошла в стандарты лечения пациентов с инвазивными и неинвазивными формами рака молочной железы (РМЖ). Особое значение методика приобрела после широкого внедрения органосохраняющей хирургии. Сегодня на смену классической ДЛТ приходят новые режимы и варианты лучевого воздействия. Однако ДЛТ остается наиболее распространенной методикой, применяемой после сохранного лечения.

Как показали результаты крупных рандомизированных исследований (NSABP, EORTC, UK CCCR, EBCTCG), ДЛТ позволяет уменьшить частоту возникновения местных рецидивов на 60–70% при инвазивном и на 50–60% при неинвазивном раке.

Широкое применение дополнительного облучения ложа опухоли

(boost) способствовало еще большему снижению риска развития локорегионарных рецидивов после органосохраняющих операций. При этом позитивный эффект лечения не зависит от возраста, биологического подтипа и степени злокачественности [1–3].

В настоящее время продолжается поиск маркеров, позволяющих оценить прогноз и определить чувствительность опухоли к различным режимам лучевой терапии (ЛТ). Ряд работ затрагивает проблемы отказа от ЛТ больных с низким риском рецидива и интенсификации терапии при высоком риске. Практически во всех современных исследованиях анализируются токсический профиль ЛТ и способы профилактики нежелательных побочных эффектов. Таким образом, текущие исследования в основном направлены на щадящую стратегию в плане

уменьшения длительности, дозы и частоты токсических явлений ЛТ без ущерба радикализму.

Парциальная лучевая терапия

В ряде крупных исследований эффективности парциальной ЛТ (ПЛТ) использовались различные варианты брахитерапии, в том числе мультикатетерная интерстициальная или баллонная брахитерапия, а также трехмерная конформная ДЛТ. Предложенные варианты ПЛТ в основном направлены на сокращение длительности лечения [4].

Позитивные результаты получены в нескольких проспективных нерандомизированных исследованиях применения интерстициальной и баллонной брахитерапии. В частности, при использовании Mammosite частота локальных рецидивов не превышала 3,8% при пятилетнем наблюдении (n = 1449) [5]. При SAVI (Strut-Adjusted Volume Implant – модернизированный вариант мультикатетерной брахитерапии) частота рецидивов составила лишь 2,6% при четырехлетнем наблюдении (n = 300) [6]. При общепринятой мультикатетерной брахитерапии рецидивы выявлены в 5,2% случаев (n = 100) [7]. Учитывая относительно небольшой срок наблюдения в ряде исследований, необходим

анализ показателей безрецидивной и общей выживаемости по результатам более длительного периода наблюдения.

В крупном рандомизированном исследовании RTOG 0413/NSABP B39 больные с инвазивными и неинвазивными формами РМЖ размером менее 3 см с 1–3 позитивными лимфатическими узлами (ЛУ) получали либо классическую ДЛТ (50 Гр), либо ПЛТ (брахитерапия или 3D-конформная ЛТ, 3,4–3,85 Гр, десять фракций). Подтверждена безопасность и эффективность ПЛТ у пациентов старше 50 лет с эстроген-рецептор(ER)-положительным HER2-негативным РМЖ при негативных краях резекции. Однако, по мнению авторов, при DCIS высокой степени злокачественности предложенную методику следует применять осторожно, поскольку данных о безопасности ПЛТ при неинвазивном РМЖ недостаточно. Кроме того, нужно учитывать несколько большую частоту токсических эффектов 3-й степени при ПЛТ по сравнению с ДЛТ – 9,6 и 7,1% соответственно [8].

В других исследованиях ПЛТ в отличие от ДЛТ сопровождалась меньшим числом нежелательных явлений. В частности, в крупном рандомизированном исследовании GEC-ESTRO 1184 пациента в послеоперационном периоде получали либо ДЛТ 50 Гр с бустом 10 Гр, либо мультикатетерную брахитерапию 32 Гр (восемь фракций). Показатели безрецидивной выживаемости составили 0,9 и 1,4% соответственно ($p = 0,42$). Общая выживаемость также была сравнимой – 95,6 и 97,3% соответственно ($p = 0,11$). Нежелательные явления достоверно реже регистрировались при ПЛТ [9].

L. Livi и соавт. оценивали эффективность интенсивно-модулированной радиотерапии. В рандомизированном исследовании больные получали либо ДЛТ 50 Гр с бустом 10 Гр, либо ПЛТ, суммарная очаговая доза – 30 Гр. Частота рецидивов при пятилетнем наблюдении составила 1,4 и 1,5% соответственно. Частота токсических эффектов

при ПЛТ также была ниже, чем при ДЛТ [10].

На симпозиуме SABCS в 2019 г. были представлены обновленные данные проекта APBI IMRT Florence о десятилетней выживаемости больных, подвергавшихся адьювантной ЛТ по поводу раннего РМЖ. В соответствии с условиями протокола, 520 пациентов старше 40 лет и размером первичного очага не более 25 мм после органосохраняющего лечения в соотношении 1:1 были рандомизированы на две равные группы. В первой группе применяли ПЛТ на ложе опухоли (30 Гр, пять фракций), во второй – ДЛТ (50 Гр, 25 фракций) + буст на ложе опухоли (10 Гр, пять фракций). В обеих группах была достигнута десятилетняя медиана выживаемости. Существенных межгрупповых отличий в частоте местных рецидивов (1,96 против 3,74%), показателях общей (95,4 против 94,3%) и безметастатической выживаемости (97,4 против 96,1%) не выявлено. По мнению исследователей, ПЛТ может служить альтернативой ДЛТ при раннем РМЖ [11].

На основании результатов рандомизированных исследований эксперты DEGRO (German Society of Radiation Oncology) сделали вывод, что ПЛТ обеспечивает хорошие результаты с точки зрения местного контроля и токсичности в группе больных низкого риска. Кроме того, панель экспертов указывает на необходимость дальнейшей оценки эффективности такого вида лечения и изучения его влияния на выживаемость, косметические результаты, риск поздних рецидивов и побочных эффектов [12].

Несколько иные данные получены в протоколах, касающихся применения интраоперационной ЛТ (ИЛТ).

В крупных рандомизированных исследованиях TARGIT-A и ELIOT при ИЛТ отмечалась более высокая частота рецидивов, чем при стандартной ДЛТ [13, 14].

В исследовании TARGIT-A частота местных рецидивов составила 3,3 и 1,3% соответственно. На показа-

тели общей выживаемости вид ЛТ не влиял. Кроме того, подгрупповой анализ показал, что опухоли без экспрессии рецепторов прогестерона рецидивировали чаще в общей группе больных, особенно у тех, кто подвергался ИЛТ.

Схожие результаты получены и в исследовании ELIOT: частота местных рецидивов при ИЛТ оказалась выше, чем при ДЛТ (4,4 против 0,4%). Показатели общей выживаемости практически не отличались. Протокол TARGIT-E предусматривал оценку эффективности ИЛТ у больных благоприятного прогноза (возраст старше 70 лет, cT1N0M0). При выявлении после оперативного вмешательства факторов риска рецидива (N+, EIC, мультифокальность, ширина края резекции менее 10 мм и т.д.) больные получали дополнительно (10,8%) ДЛТ (46–50 Гр). Пятилетняя безрецидивная выживаемость достигла 98,5%, что подтверждает высокую эффективность ИЛТ у пациентов с благоприятным прогнозом [15].

Основные проблемы исследований ИЛТ связаны с невозможностью точно оценить статус краев резекции в момент операции и определить, насколько надежно аппликатор прилегает к тканям молочной железы. Вызывает опасение и высокий градиент падения дозы, при котором глубина облучения ложа опухоли не превышает нескольких миллиметров. Несмотря на эти опасения и относительно высокую частоту местных рецидивов, данная методика широко применяется в США у больных с низким риском рецидива. Однако ряд исследователей считают, что поиск группы пациентов, у которых ИЛТ наиболее эффективна, должен быть продолжен.

Гипофракционная лучевая терапия

На основании результатов серии исследований зарегистрирована практически равная эффективность ДЛТ и гипофракционной ЛТ (ГЛТ) в отношении местного контроля, косметических результатов и частоты осложнений [16].

В двух британских параллельных рандомизированных исследованиях START (протоколы А и В) изучали эффективность разных режимов фракционирования при раннем РМЖ (pT1–3a, pN0–1, M0). В исследовании START (протокол А) 2236 пациентов получали либо традиционную ДЛТ (50 Гр, 25 фракций, пять недель), либо ГЛТ (39–41,6 Гр, 13 фракций, пять недель). Десятилетняя частота локорегионарных рецидивов оказалась схожей в обеих группах – 7,4 (50 Гр), 6,3 (41 Гр) и 8,8% (39 Гр) ($p = 0,41$). Частота осложнений была ниже при ГЛТ (39 Гр) [17].

В исследовании START (протокол В) 2215 пациентов также получали либо традиционную ДЛТ (50 Гр, 25 фракций, пять недель), либо ГЛТ, но с меньшим, чем в START А, сроком терапии (40 Гр, 13 фракций, три недели). Десятилетняя частота локорегионарных рецидивов также оказалась схожей в обеих группах – 5,5 и 4,3% соответственно ($p = 0,21$). Частота осложнений была ниже при ГЛТ (39 Гр).

Таким образом, результаты британского исследования START показали, что ГЛТ по эффективности не уступает ДЛТ, а с точки зрения частоты возникновения эпидермитов и стоимости лечения превосходит режим классического фракционирования.

Еженедельный режим фракционирования изучали в рандомизированном исследовании UK FAST [18]. 915 больным старше 50 лет после органосохраняющей операции проводили либо ДЛТ 50 Гр (25 фракций), либо ГЛТ 28,5 или 30 Гр (еженедельно, пять фракций по 5,7 или 6 Гр). К сожалению, данные о выживаемости пока не представлены, но частота побочных эффектов при трехлетнем наблюдении при ГЛТ (28,5 Гр) оказалась сопоставимой с таковой при ДЛТ (50 Гр).

Еще более дозоплотненный режим применяли в исследовании UK FAST-Forward. Больные, рандомизированные на две группы, получали либо 40 Гр (15 фракций, три недели), либо 27 и 26 Гр (пять фракций в течение недели).

Наиболее часто в исследуемых группах выявлялась кожная токсичность 3-й степени (RTOG): 13,8 против 9,8 и 5,8% соответственно. Следует отметить, что при недельном режиме облучения зарегистрирована низкая частота токсических эффектов. Отдаленные результаты лечения пока не опубликованы [19].

В исследовании IMPORT LOW больные были рандомизированы на три группы: первая – гипофракционная ДЛТ на всю железу (40 Гр, 15 фракций), вторая – ГЛТ на всю молочную железу до 36 Гр и дополнительное облучение ложа опухоли до 40 Гр, третья – ПЛТ на ложе опухоли (40 Гр, 15 фракций). При пятилетнем наблюдении частота местных рецидивов составила 1,1, 0,2 и 0,5% соответственно. Установлено, что гипофракционирование с преимущественным воздействием на ложе опухоли не менее эффективно, чем ЛТ на всю молочную железу [20].

Несмотря на обнадеживающие результаты исследований эффективности ГЛТ, единой точки зрения о целесообразности применения ГЛТ у больных моложе 50 лет, пациентов с РМЖ высокой степени злокачественности, а также в тех случаях, когда требуется подведение дополнительной дозы облучения на ложе опухоли, не существует. Ограничением для назначения ГЛТ может быть объем молочной железы в связи с неравномерным распределением лучевой нагрузки в ее тканях при большом размере органа. Кроме того, исследования ГЛТ, как правило, не предполагали одновременного лучевого воздействия на регионарные ЛУ. В результате традиционная ДЛТ пока остается стандартом в тех ситуациях, когда необходимо облучение регионарных ЛУ у женщин с высоким риском локального рецидива.

Лучевая терапия на зоны регионарного метастазирования

В метаанализе (EBCTCG, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) было наглядно показано,

что облучение зон регионарного лимфооттока, даже при поражении 1–3 ЛУ, позволяет достоверно увеличить показатели безрецидивной и общей выживаемости [21]. В ряде проспективных рандомизированных исследований зарегистрировано улучшение показателей безрецидивной выживаемости при проведении ЛТ на аксиллярные ЛУ (РЛТ) у больных с высоким риском регионарного рецидива [22]. В большинстве работ изучали эффективность такого варианта ЛТ после стандартной аксиллярной лимфодиссекции. В частности, в одном из последних рандомизированных исследований MA.20 выявлено улучшение показателей десятилетней безрецидивной выживаемости при добавлении РЛТ по сравнению с ДЛТ (82 против 77%). Не выявлено различий в показателях общей выживаемости, но отмечено удвоение числа осложнений в группе с РЛТ [23]. Последнее десятилетие коренным образом изменился подход к выбору объема удаления подмышечных ЛУ при раннем РМЖ. Этому способствовало, с одной стороны, широкое внедрение методики биопсии сигнальных ЛУ (БСЛУ), с другой – результаты исследований, позволяющих отказаться от аксиллярной лимфодиссекции (АЛД) при ограниченном метастатическом поражении регионарной зоны. Эти исследования в первую очередь касаются оценки эффективности ЛТ на зоны регионарного метастазирования.

В проекте ACOSOG Z11 891 пациент с клинически негативными ЛУ, но одним-двумя позитивными ЛУ, по результатам БСЛУ, был рандомизирован на две группы. Больным первой группы выполняли АЛД, пациентам второй – только БСЛУ. Все пациенты подвергались органосохраняющим операциям и ЛТ на оставшуюся ткань молочной железы. Отдельно на подмышечную зону ЛТ не проводилась. При периоде наблюдения 6,3 года достоверных отличий в показателях безрецидивной и общей выживаемости не зафиксировано, но зарегистрировано достоверно

меньше осложнений (серома, инфекционные осложнения, парестезии, отек конечности) в группе без АЛД. Однако не ясно, что повлияло на снижение частоты рецидивов во второй группе. Показано, что у большинства больных в поле облучения попадала нижняя группа аксиллярных ЛУ, а в 15% случаев облучались и ткани надключичной зоны. Учитывая полученные данные, авторы исследования рекомендуют при РМЖ категории T1–2 cN0 и поражении одного-двух ЛУ, по результатам БСЛУ, АЛД не выполнять. При поражении более двух ЛУ рекомендуется рассматривать возможность проведения АЛД с последующей ЛТ [24, 25]. Сравнительно недавно были представлены результаты двух схожих исследований AMAROS и OTOASOR 2106, проведенных по критериям включения, аналогичным протоколу ACOSOG Z11 (сT1–2 cN0 с метастазами в сигнальных ЛУ). В исследовании AMAROS пациенты были рандомизированы на две группы: аксиллярная лимфаденэктомия или лучевая терапия на ЛУ I–III уровней и над/подключичную зону. Частота рецидивов составила 0,4 и 1,2% соответственно. Показатели безрецидивной и общей выживаемости в обеих группах не имели достоверных отличий. Однако частота осложнений в группе АЛД была выше. Согласно этим результатам, ЛТ способна контролировать процесс в регионарных ЛУ при позитивных сигнальных ЛУ. Однако с учетом данных исследования Z0011 для некоторых категорий больных такое лечение может быть излишним [26].

В исследовании OTOASOR 2106 больным ранним РМЖ категории сT менее 3 см cN0 и метастазами в сигнальные ЛУ выполняли либо классическую АЛД, либо РЛТ (50 Гр). При среднем периоде наблюдения 97 месяцев частота рецидивов составила 2 и 1,7% соответственно, показатели безрецидивной (77,9 против 84,8%) и общей (72,1 против 77,4%) выживаемости были также сопоставимы. Кроме того, в группе АЛД при оконча-

тельном морфологическом исследовании в 38,5% случаев выявлены метастазы. Таким образом, РЛТ без АЛД не приводит к увеличению частоты регионарных рецидивов. Иными словами, данный режим ЛТ не уступает классической АЛД с точки зрения достижения полного регионарного контроля при первично операбельном РМЖ категории pN1sn. Авторы исследования делают вывод, что АЛД уже не может быть стандартом лечения больных с ограниченным поражением регионарных ЛУ [27].

В настоящее время осуществляется набор пациентов в канадское исследование MA.39. В него будет включено 2140 больных ER+/-HER2- РМЖ с поражением 1–3 аксиллярных ЛУ и хорошим (по Oncotype DX) прогнозом. Основная цель исследования – доказать, что отказ от ЛТ на регионарные ЛУ не ухудшает отдаленных результатов лечения при низком риске рецидива заболевания [28].

Исходя из результатов протоколов ACOSOG Z11 и AMAROS, эксперты предлагают при РМЖ категории сT1–2cN0 при выявлении поражения одного-двух сигнальных ЛУ (если исследовано по крайней мере четыре сигнальных ЛУ) не выполнять аксиллярную диссекцию в случае, когда планируется проведение послеоперационной ЛТ (в том числе на регионарную зону при T > 5 см) и адъювантной системной терапии. Рекомендуется проведение ЛТ на зоны регионарного метастазирования при поражении четырех и более ЛУ. Подобный режим также показан при выявлении 1–3 позитивных ЛУ у больных с люминальным В HER2+ и трижды негативным РМЖ, а также у пациентов с резидуальным РМЖ после неoadъювантной химиотерапии (НХТ) (независимо от объема операции) [29]. Насколько целесообразно проведение ЛТ на парастернальную зону? Имеющиеся на текущий момент результаты исследований весьма противоречивы.

В протокол EORTC 22922/10925 было включено 4004 пациента

с центральным/внутренним или наружным расположением РМЖ (I–III стадии) и позитивными ЛУ, в том числе внутренними грудными ЛУ (ВГЛУ). Больные были рандомизированы на группы ДЛТ ± РЛТ. При десятилетнем наблюдении зарегистрировано улучшение показателей безрецидивной выживаемости в группе ЛТ на ВГЛУ (72,1 против 69,1%). Показатели безметастатической выживаемости (78 против 75%) и смертности (12,5 против 14,4%) также были лучше в группе ЛТ на ВГЛУ. В группе больных, подвергшихся ЛТ на регионарные ЛУ, наблюдалась лишь тенденция к увеличению показателей общей выживаемости (82,3 против 80,7%; p = 0,06) [22].

В датском проспективном исследовании (Danish Breast Cancer Cooperative Group) больным с позитивными ЛУ проводили ЛТ на парастернальную зону при правостороннем расположении опухоли (при левостороннем поражении ЛТ не выполняли). Зарегистрированы улучшение показателей восьмилетней общей выживаемости (75,9 против 72,2%) и снижение смертности в первой группе (20,9 против 23,4%). Преимущество ЛТ на данную зону касалось прежде всего больных высокого риска с центральной/внутренней локализацией опухоли, а также обширным поражением ЛУ. У пациентов с метастазами в 1–3 ЛУ преимущество ЛТ не выявлено [30].

Во французском исследовании, практически аналогичном датскому, получены несколько иные результаты. В исследовании участвовали 1334 пациента с позитивными ЛУ или центральным расположением опухоли без позитивных подмышечных ЛУ. При наблюдении в течение 11,3 года отмечено лишь незначительное улучшение выживаемости при проведении ЛТ на парастернальную зону (62,6 против 59,3%). Отличий в показателях общей выживаемости в группах не зафиксировано [31].

Метаанализ 20 исследований эффективности ЛТ на парастер-

нальную зону (EBCTCG) показал минимальное влияние (1–5%) данного вида терапии на частоту местных рецидивов и общую выживаемость и высокую частоту токсических эффектов на прилежащие здоровые органы и ткани [21]. Пока не определена группа больных, которая действительно выигрывает от ЛТ на парастернальную зону. По мнению экспертов, данный вид лечения должен назначаться при наличии крупных опухолей внутренней или наружной локализации и поражении аксиллярных ЛУ. В то же время С.В. Канаев и соавт. [32] отметили, что у пациентов с лимфооттоком первичной опухоли в парастернальные ЛУ облучение данной области приводит к 6,6%-ному увеличению показателей общей выживаемости.

Лучевая терапия после неoadъювантного лечения

Обнаружение резидуальной опухоли в ЛУ после неoadъювантного лечения свидетельствует о высоком риске рецидива и необходимости назначения больным помимо системного лечения послеоперационной ЛТ [33–34]. Пациенты с резидуальной опухолью в ЛУ имеют такой же риск рецидива, как и пациенты с резидуальной опухолью в молочной железе и ЛУ [35]. Пока ответа на вопрос, целесообразно ли назначать ЛТ при опухолях низкой степени злокачественности, ER-позитивных опухолях (люминальный тип А РМЖ) после НХТ, нет. Остается спорным и вопрос назначения или отказа от ЛТ у больных РМЖ II стадии N+ с полным лекарственным патоморфозом в молочной железе и ЛУ [36, 37]. Тем не менее, основываясь на данных крупных исследований, эксперты (St.Gallen, 2019) рекомендуют проведение ЛТ после НХТ и мастэктомии при выявлении резидуальной опухоли в 1–3 ЛУ. По мнению большинства экспертов, подобная тактика применима даже в случае полного регресса при трижды негативном РМЖ категории cT3cN0.

Лучевая терапия при DCIS

Эффективность ЛТ при инвазивном РМЖ оценивали в ряде проспективных исследований.

В рандомизированном исследовании NSABP (B-17) участвовало 818 больных с протоковой карциномой *in situ*. Выполнялись органосохраняющие операции либо хирургическое вмешательство сочеталось с адъювантной ЛТ. Было зарегистрировано достоверное снижение частоты местных рецидивов (в том числе рецидивов с инвазивным компонентом) в группе больных, подвергавшихся ЛТ. При десятилетнем наблюдении частота рецидивов достигла 31 и 13% соответственно. Существенное улучшение показателей безрецидивной выживаемости позволило исследователям рекомендовать проведение послеоперационной ЛТ всем больным после органосохраняющего лечения [38]. Тем не менее вопрос о целесообразности проведения ЛТ при DCIS низкого риска рецидива остается открытым.

L.L. Hughes и соавт. оценивали эффективность одного органосохраняющего лечения (без ЛТ) у больных с локальными относительно благоприятными формами DCIS. Пациенты были распределены на две группы: первая группа – $T \leq 2,5$ см, низкая и промежуточная степень злокачественности, вторая – $T \leq 1$ см, высокая степень злокачественности, ширина резекции не менее 3 мм.

При шестилетнем сроке наблюдения частота местных рецидивов составила 6,1 и 15,3%, а при 12-летнем – 14,4 и 24,6% соответственно. На частоту рецидивов существенно не повлияло увеличение краев резекции с 3 до 10 мм ($p = 0,85$). Таким образом, отмечалась высокая частота местных рецидивов в группе больных с DCIS высокой степени злокачественности, что говорит о неблагоприятном прогнозе и необходимости дополнительных лечебных мероприятий у этой категории больных [39].

Результаты протокола ECOG 5194 послужили отправной точкой для проведения двух исследований

эффективности ДЛТ и брахитерапии у больных с DCIS, подвергшихся органосохраняющим операциям. По критериям включения оба исследования были идентичны протоколу ECOG 5194. В работе S. Motwani и соавт. благодаря послеоперационной ДЛТ удалось снизить частоту рецидивов в обеих группах до 1,5 и 2,0% соответственно. Послеоперационная ЛТ уменьшила риск местного рецидива на 70% в обеих группах, но не повлияла на частоту развития опухолей в контрлатеральной молочной железе [40].

В исследовании S. Goyal и соавт. (Mammosite Registry Trial) 70 пациентам с DCIS (также в соответствии с критериями включения ECOG 5194) выполнялась брахитерапия на ложе опухоли в течение 5–7 дней. При медиане наблюдения 52,7 месяца частота рецидивов в первой и второй группах составила 0 и 5,3% соответственно. Частота местных рецидивов независимо от группы и морфологических характеристик опухоли не превысила 3%. Несмотря на хорошие результаты, нет данных более длительного периода наблюдения, что пока не позволяет внедрить метод в рутинную практику [41].

Схожие критерии включения использовались в рандомизированном исследовании RTOG 9804, в котором оценивали эффективность адъювантной ЛТ у больных с DCIS низкого риска рецидива. Пациенты с умеренно и хорошо дифференцированными формами DCIS размером не более 25 мм, с негативными хирургическими краями после органосохраняющей операции были рандомизированы на две группы. Пациенты основной группы получали ДЛТ, пациенты контрольной находились под наблюдением. Частота местных рецидивов при семилетнем сроке наблюдения составила 0,9 и 6,7% соответственно ($p < 0,001$). Данное исследование убедительно показало высокую эффективность ЛТ даже при клинически благоприятных формах DCIS [42].



Последние годы особое внимание уделяется поиску оптимальной ширины резекции при органосохраняющих операциях, проводимых по поводу инвазивных и неинвазивных опухолей молочной железы. На основании данных анализа 20 исследований эксперты Общества хирургической онкологии (Society of Surgical Oncology, SSO), Американского общества радиационной онкологии (American Society for Radiation Oncology, ASTRO) и Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) пришли к выводу, что ширина резекции при DCIS должна составлять не менее 2 мм при условии проведения послеоперационной ЛТ [43]. Доказано, что расширение объема вмешательства не улучшает результаты лечения, а уменьшение приводит к росту частоты местных рецидивов. Однако, согласно результатам исследования K.J. Van Zee (n = 2996), при ширине резекции менее 2 мм по сравнению с шириной более 2 мм показатели выживаемости не ухудшались в группе больных, получавших ЛТ (p = 0,95). В то же время в когорте больных без ЛТ ширина резекции достоверно влияла на показатели безрецидивной выживаемости (p < 0,0001). Необходимо отметить, что в данном исследовании доля больных с позитивными краями была крайне мала [44].

Метаанализ рандомизированных исследований эффективности лечения DCIS (EBCTCG) показал, что у пациентов с позитивными краями резекции, несмотря на проведенную ЛТ, удваивается риск возникновения местных рецидивов по сравнению с пациентами с негативными краями (десятилетняя частота рецидивов 24 против 12%). Приблизительно в 50% случаев наблюдались инвазивные рецидивы [45].

В ряде исследований оценивали способность дополнительного облучения ложа опухоли влиять на частоту рецидивов при близких или позитивных краях. В метаанализе С. Nilsson и соавт. обобщены данные исследования эффектив-

ности гипофракционирования и дополнительного облучения ложа опухоли (boost) при DCIS. Показано, что гипофракционирование (40–42 Гр, 15–16 фракций) является безопасным режимом ЛТ и имеет небольшое преимущество в отношении местного контроля перед традиционным фракционированием (p = 0,08). Кроме того, дополнительное облучение ложа опухоли (boost) эффективно при позитивных хирургических краях (p = 0,01). Однако степень доказательности в отношении boost субоптимальная, поскольку исследование, включенное в данный метаанализ, было одноцентровым и ретроспективным [46].

В многоцентровом исследовании M.S. Moran и соавт. 4131 пациент получал лечение по поводу DCIS. Примерно половина больных подвергалась ДЛТ в сочетании с boost (в среднем 14 Гр). Показатели 15-летней безрецидивной выживаемости оказались достоверно лучше при дополнительном облучении ложа опухоли по сравнению с одной ДЛТ (91,6 против 88,0%; p = 0,013). Однако при позитивных хирургических краях такой режим ЛТ не улучшил безрецидивную выживаемость [47].

Таким образом, результаты большинства исследований подтверждают высокую эффективность адъювантной лучевой терапии при DCIS. Вместе с тем значение ЛТ при благоприятных формах заболевания остается предметом дискуссий. В частности, в работе К. Kim и соавт. (2017) не возросла частота местных рецидивов у больных старше 50 лет при выполнении сохранных операций с шириной резекции более 10 мм без последующей ЛТ [48].

М. Silverstain и М. Lagios оценили влияние объема операции на эффективность ЛТ. Оказалось, что при низком риске рецидива (например, при ширине резекции ≥ 10 мм) частота местных рецидивов в группах с ЛТ и без ЛТ сопоставима и не превышает 6% при 12-летнем периоде наблюдения.

С учетом спорной эффективности ЛТ у определенной группы боль-

ных необходим дальнейший поиск прогностических маркеров, позволяющих отказаться от проведения такого лечения при низком риске рецидива [49].

Маркеры эффективности лучевой терапии

Адъювантная ЛТ снижает частоту развития рецидивов и смертность после мастэктомии и органосохраняющих операций. Общепризнанными факторами риска локальных рецидивов являются молодой возраст, поражение аксиллярных ЛУ, размер опухоли, позитивные края резекции, степень злокачественности, ER-негативный статус, наличие DCIS и лимфоваскулярной инвазии. На частоту рецидивов влияют также молекулярный профиль опухоли и ее микроокружение.

В ряде исследований оценивали влияние биологического подтипа на эффективность ЛТ. В рандомизированном исследовании Toronto British Columbia trial больные в послеоперационном периоде получали либо тамоксифен, либо комбинацию «тамоксифен + ДЛТ». Показатели десятилетней общей выживаемости в обеих группах были схожи – 84%. При люминальном подтипе А РМЖ частота рецидивов была самой низкой по сравнению с другими подтипами (5,2%). Однако при подгрупповом анализе эффективность ЛТ оказалась несколько ниже при люминальных подтипах РМЖ. В целом достоверных отличий между фенотипами не выявлено. Авторы сделали вывод, что фенотип – прогностический, но не предиктивный фактор [50].

Аналогичные результаты получены в ретроспективном исследовании J. Zhang (SABCS 2019). 327 больных старше 65 лет с люминальными формами РМЖ после органосохраняющего лечения получали либо гормонотерапию в сочетании с ЛТ, либо только гормонотерапию (контрольная группа). Зарегистрировано улучшение показателей выживаемости при люминальном подтипе В РМЖ в основной группе (p = 0,001–0,005).

В то же время при люминальном подтипе А не зарегистрировано достоверного улучшения показателей ни безрецидивной, ни общей выживаемости в группе ЛТ [51]. Иные результаты продемонстрировало исследование SweBCG91-RT (Swedish Breast Cancer Group 91 Radiotherapy Randomized Clinical Trial). Больные с I и II стадиями РМЖ после органосохраняющего лечения были распределены в две группы – без адъювантной ЛТ и с адъювантной ЛТ. В среднем пациенты находились под наблюдением 15 лет. На фоне ЛТ частота местных рецидивов при люминальном подтипе А РМЖ снизилась с 19 до 9%, при люминальном подтипе В – с 24 до 8%. Достоверного снижения числа рецидивов при трижды негативном и HER2-сверхэкспрессирующем подтипах РМЖ не зафиксировано. ЛТ оказалась наиболее эффективной при люминальном РМЖ. Кроме того, ожидалось снижение риска рецидива при одном только оперативном вмешательстве в группе больных благоприятного прогноза (старше 65 лет, N0, люминальный подтип А). Однако частота рецидивов в данной группе составила 20%. При добавлении ЛТ частота рецидивов снизилась до 6%. Несмотря на полученные результаты, подгрупповой анализ показал, что подтип не может служить предиктором эффективности ЛТ [52]. J.F. Torres-Roca и соавт. для оценки чувствительности к ЛТ разработали десятигенную сигнатуру – Radio-Sensitive Index (RSI). Индекс включает три уровня радиорезистентности: низкий (RSI-S), промежуточный (RSI-I) и высокий (RSI-R). В отсутствие ЛТ данный индекс не определяет риск рецидива. Комбинированное использование индекса и биологического подтипа позволяет оценить риск рецидива после ЛТ. Установлено, что наиболее высокая частота рецидивов имеет место при сочетании трижды негативного РМЖ и RSI-R. При трижды негативном РМЖ и RSI-S или RSI-I прогноз улучшается и становится сопоставимым с таковым при

люминальном РМЖ. Индекс не оказывает существенного влияния на прогноз при люминальных формах РМЖ. Но при добавлении 16 Гр на ложе опухоли (boost) при люминальном РМЖ улучшаются показатели безрецидивной выживаемости в группе больных с индексом RSI-R (91 против 78% без boost) [53].

В работе С. Wadsten и соавт. (2019) оценивали эффективность ЛТ люминального подтипа А РМЖ в зависимости от риска рецидива по биологическому тесту PreludeDx. 423 пациента, согласно результатам тестирования, были распределены на группы риска. В каждой группе одна часть больных подвергалась ЛТ, другая находилась под наблюдением. В группе пациентов старше 50 лет с высоким риском ЛТ способствовала снижению частоты рецидивов с 15 до 4%. При низком риске ЛТ не влияла на показатели безрецидивной выживаемости (4% – без ЛТ, 3% – с ЛТ) [54].

Таким образом, биологический подтип играет существенную роль в оценке прогноза больных, получающих ЛТ, однако его предиктивное значение требует дальнейшего изучения. Возможно, более детальный молекулярный анализ каждого подтипа позволит найти маркеры чувствительности к различным режимам ЛТ.

В настоящее время особое внимание уделяется опухолевому окружению в аспекте его влияния на течение и эффективность лечения ряда злокачественных новообразований. В частности, доказано влияние уровня опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) на эффективность системного лечения при РМЖ. Работ, посвященных оценке влияния TILs на эффективность ЛТ при данной патологии, немного.

В рандомизированном шведском исследовании SweBCG91RT, первичной целью которого было изучение роли ЛТ у больных РМЖ, подвергшихся органосохраняющим операциям, анализировали влияние соотношения фракций TILs (CD8+/FOXP3) на отдаленные результаты лечения.

У больных, не подвергавшихся ЛТ, показатели безрецидивной выживаемости были достоверно лучше при высоких значениях CD8+ и низких FOXP3 по сравнению с другими комбинациями. В группе ЛТ имели место противоположные результаты: риск рецидива при сочетании высоких значений CD8+ и низких FOXP3 был выше, чем при других сочетаниях TILs. Авторы исследования предположили, что ЛТ способна подавлять иммунный ответ при первично благоприятном иммунофенотипе опухоли. Это важно учитывать, принимая решение о назначении ЛТ при раннем РМЖ [55].

J.A. Mouabbi и соавт. (SABCS 2019) анализировали влияние уровня TILs на эффективность ЛТ при раннем трижды негативном РМЖ. Показатели безрецидивной ($p=0,05$) и общей выживаемости ($p=0,01$) при высоком уровне TILs были достоверно лучше, чем при низком. Примерно такие же результаты были получены в крупных исследованиях эффективности химиотерапии в зависимости от уровня TILs. Между тем данное исследование имеет низкую степень доказательности в связи с ретроспективным характером и малым числом наблюдений. Кроме того, в работе не оценивали влияние различных фракций TILs на прогноз заболевания. Авторы предлагают провести более крупное проспективное клиническое исследование [56].

В настоящее время оценка уровня TILs, экспрессии PDL-1, микросателлитной нестабильности приобретает особую актуальность в аспекте возможного повышения эффективности лечения трижды негативного РМЖ с помощью иммунотерапии в комбинации не только с химиотерапией, но и лучевой терапией.

Заключение

Широкое использование органосохраняющих операций и внедрение онкопластических и реконструктивно-пластических вмешательств при РМЖ привели

к изменению режимов и технологий проведения ЛТ. Понимание биологии опухолевого процесса и особенностей течения различных клинических форм РМЖ позволяет индивидуализировать не только системное лечение, но и ЛТ в сторону как деэскалации или отказа от ЛТ при низком риске рецидива, так и эскалации лучевых воздействий при высоком риске локорегионарного рецидива.

Продолжается изучение методик, направленных на снижение дозы облучения, частоты и тяжести токсических эффектов за счет прицельного воздействия на зону интереса. Различные варианты парциальной лучевой терапии, режим гипофракционирования, подтвердившие эффективность при лечении ограниченной группы больных, подвергшихся сохранному лечению, снижают общую лучевую нагрузку и достоверно умень-

шают частоту нежелательных явлений без ущерба радикализму. Существенно изменился подход к хирургии зоны регионарного метастазирования. Доказано, что лучевая терапия позволяет избежать выполнения аксиллярной лимфодиссекции даже при выявлении метастазов в одном-двух лимфоузлах. В настоящее время изучается эффективность комбинации лучевой, таргетной терапии и иммунотерапии. ☺

Литература

1. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy with axillary lymph node dissection versus mastectomy with axillary lymph node dissection for the treatment of invasive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 16. P. 1233–1241.
2. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 16. P. 1227–1232.
3. Van Dongen J.A., Voogd A.C., Fentiman I.S. et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2000. Vol. 92. № 14. P. 1143–1150.
4. Sedlmayer F., Reitsamer R., Fussl C. et al. Boost IORT in breast cancer: body of evidence // *Int. J. Br. Cancer.* 2014.
5. Shah C., Badiyan S., Ben Wilkinson J. et al. Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): final analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite. Breast Brachytherapy Registry Trial // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. № 10. P. 3279–3285.
6. Yashar C.M., Scanderbeg D., Kuske R. et al. Initial clinical experience with the Strut-Adjusted Volume Implant (SAVI) breast brachytherapy device for accelerated partial-breast irradiation (APBI): first 100 patients with more than 1 year of follow-up // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 80. № 3. P. 765–770.
7. White J., Winter K., Kuske R.R. et al. Long-term cancer outcomes from study NRG Oncology/RTOG 9517: a phase 2 study of accelerated partial breast irradiation with multicatheter brachytherapy after lumpectomy for early-stage breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016. Vol. 95. № 5. P. 1460–1465.
8. Mamounas E.P., Bandos H., White J.R. et al. NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to whole breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence-free interval (IBCR-FI) in patients (pts) with pathologically positive axillary (PPAx) // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. № 15. Suppl.
9. Strnad V., Ott O.J., Hildebrandt G. et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet.* 2016. Vol. 387. № 10015. P. 229–238.
10. Livi L., Meattini I., Marrazzo L. et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial // *Eur. J. Cancer.* 2015. Vol. 51. № 4. P. 451–463.
11. Meattini I., Saieva C., Lucidi S. et al. Accelerated partial breast or whole breast irradiation after breast conservation surgery for patients with early breast cancer: 10-year follow up results of the APBI IMRT Florence randomized phase 3 trial. San Antonio Breast Cancer Symposium, 1–4 December, 2019 // <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1921>.
12. Harms W., Budach W., Dunst J. et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences // *Strahlenther. Onkol.* 2016. Vol. 192. № 4. P. 199–208.
13. Vaidya J.S., Wenz F., Bulsara M. et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial // *Lancet.* 2014. Vol. 383. № 9917. P. 603–613.
14. Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P. et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. № 13. P. 1269–1277.
15. Wenz F. TARGIT E (elderly): Prospective phase II trial of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer. Annual meeting ASCO, 2019, Chicago // <https://meetinglibrary.asco.org/record/176635/abstract>.
16. Whelan T.J., Pignol J.-P., Levine M.N. et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 11. P. 513–520.

17. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A. *et al.* The UK Standardization of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. № 11. P. 1086–1094.
18. Agrawal R.K., Alhasso A., Barrett-Lee P.J. *et al.* First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015) // *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 100. № 1. P. 93–100.
19. Brunt A.M., Wheatley D., Yarnold J. *et al.* Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial // *Radiother. Oncol.* 2016. Vol. 120. № 1. P. 114–118.
20. Coles C., Agrawal R., Ah-See M.L., Algurafi H. Partial breast radiotherapy for women with early breast cancer: First results of local recurrence data for IMPORT LOW (CRUK/06/003) // *Eur. J. Cancer.* 2016. Vol. 57. P. S4–S4.
21. McGale P., Taylor C., Correa C. *et al.* Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials // *Lancet.* 2014. Vol. 383. № 9935. P. 2127–2135.
22. Poortmans P.M., Collette S., Kirkove C. *et al.* EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 4. P. 317–327.
23. Whelan T.J., Olivetto I.A., Parulekar W.R. *et al.* Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 4. P. 307–316.
24. Jagsi R., Chadha M., Moni J. *et al.* Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 32. P. 3600–3606.
25. Giuliano A.E., Ballman K., McCall L. *et al.* Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial // *Ann. Surg. Oncol.* 2016. Vol. 264. № 3. P. 413–420.
26. Rutgers E.J., Donker M., Poncet C. *et al.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023) // *San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, 2018.*
27. Sávolt Á., Péley G., Polgár C. *et al.* Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017. Vol. 43. № 4. P. 672–679.
28. Parulekar W.R., Berrang T., Kong I. *et al.* Cctg MA.39 tailor RT: a randomized trial of regional radiotherapy in biomarker low-risk node-positive breast cancer (NCT03488693) // *Annual meeting ASCO, Chicago, 2019* // <https://meetinglibrary.asco.org/record/177469/abstract>.
29. Burstein H.J., Curigliano G., Loibl S. *et al.* Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer // *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30. № 10. P. 1541–1557.
30. Thorsen L.B.J., Offersen B.V., Dano H. *et al.* DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. № 4. P. 314–320.
31. Hennequin C., Bossard N., Servagi-Vernat S. *et al.* Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013 // <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.03.021>.
32. Канаев С.В., Новиков С.Н. Роль радионуклидной визуализации путей лимфооттока при определении показаний к облучению парастеральных лимфоузлов у больных раком молочной железы // *Вопросы онкологии.* 2015. Т. 61. № 5. С. 737–744.
33. Mamounas E.P., Anderson S.J., Dignam J.J. *et al.* Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27 // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 32. P. 3960–3966.
34. Recht A., Somerfield M.R., Edge S.B. Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update summary // *J. Oncol. Pract.* 2016. Vol. 12. № 12. P. 1258–1261.
35. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U. *et al.* Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 15. P. 1796–1804.
36. Marks L.B., Prosnitz L.R. Reducing local therapy in patients responding to preoperative systemic therapy: are we outsmarting ourselves // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 6. P. 491–493.
37. White J., Mamounas E. Locoregional radiotherapy in patients with breast cancer responding to neoadjuvant chemotherapy: a paradigm for treatment individualization // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 6. P. 494–495.
38. Fisher E.R., Dignam J., Tan-Chiu E. *et al.* Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17 // *Cancer.* 1999. Vol. 86. № 3. P. 429–438.
39. Hughes L.L., Wang M., Page D.L. *et al.* Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 32. P. 5319–5324.

40. Motwani S.B., Goyal S., Moran M.S. *et al.* Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: a comparison with ECOG Study 5194 // *Cancer*. 2011. Vol. 117. № 6. P. 1156–1162.
41. Goyal S., Vicini F., Beitsch D. *et al.* Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and accelerated partial breast irradiation: comparison of the Mammosite Registry trial with Intergroup Study E5194 // *Cancer*. 2011. Vol. 117. № 6. P. 1149–1155.
42. McCormick B., Winter K., Hudis C. *et al.* RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. № 7. P. 709–715.
43. Morrow M., Van Zee K.J., Solin L. *et al.* Society of Surgical Oncology – American Society for Radiation Oncology – American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole breast irradiation in ductal carcinoma in situ // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. № 33. P. 4040–4046.
44. Van Zee K.J., Subhedar P., Olcese C. *et al.* Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years // *Ann. Surg.* 2015. Vol. 262. № 4. P. 623–631.
45. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C., McGale P., Taylor C. et al.* Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2010. Vol. 41. P. 162–177.
46. Nilsson C., Valachis A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies // *Radiother. Oncol.* 2015. Vol. 114. № 1. P. 50–55.
47. Moran M.S., Zhao S., Ma S., Kirova Y.M. Radiation boost for ductal carcinoma in situ after whole-breast radiation therapy (WBRT) improves local control: analysis from 10 Pooled Academic Institutions // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2016. Vol. 96. P. S144.
48. Kim K., Jung S.Y., Shin K.H. *et al.* Recurrence outcomes after omission of postoperative radiotherapy following breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast: a multicenter, retrospective study in Korea (KROG 16-02) // *Breast Cancer Res. Treat.* 2017. Vol. 162. № 1. P. 77–83.
49. Silverstein M.J., Lagios M.D. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2010. Vol. 41. P. 193–196.
50. Fyles A.W., McCreedy D.R., Manchul L.A. *et al.* Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. P. 963–970.
51. Zhang J. Correlation of radiotherapy with the prognosis of elderly patients with hormone receptor-positive breast cancer according to immunohistochemical subtyping. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019 // <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1268>.
52. Sjöström M., Lundstedt D., Hartman L. *et al.* Response to radiotherapy after breast-conserving surgery in different breast cancer subtypes in the Swedish Breast Cancer Group 91 radiotherapy randomized clinical trial // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. № 28. P. 3222–3229.
53. Torres-Roca J.F., Fulp W.J., Caudell J.J. *et al.* Integration of a radiosensitivity molecular signature into the assessment of local recurrence risk in breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015. Vol. 93. № 3. P. 631–638.
54. Wadsten C., Whitworth P.W., Patel R. *et al.* Risk stratification in early-stage luminal breast cancer patients treated with and without RT. Annual meeting ASCO, Chicago, 2019 // <https://meetinglibrary.asco.org/record/177213/abstract>.
55. Tullberg A.S., Puttonen H.A.J., Holmberg E. *et al.* A high ratio of CD8/FOXP3 predicts an unfavorable response to postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery: Results from the randomized SweBCG91RT trial. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019 // <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/2000>.
56. Mouabbi J.A., Chand M., Sakhi R. *et al.* Improvement of survival with radiation therapy in early stage triple negative breast cancer patients with high level of tumor infiltrating lymphocytes. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019 // <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/7946/presentation/1264>.

The Increase of Effectiveness of Postoperative Radiation Therapy for Early Breast Cancer

D.A. Vershinina¹, V.V. Semiglazov^{1,2}, S.N. Novikov, PhD²

¹ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Diana A. Vershinina, di.vershinina90@yandex.ru

Remote radiation therapy is an extremely important component of the complex treatment of patients with invasive and non-invasive forms of breast cancer. The article analyzes the effectiveness of various options and modes of radiation therapy used in breast cancer. In addition, individual markers that have potential value in assessing the prognosis and determination of the sensitivity of the tumor to different modes of radiation therapy are considered.

Key words: breast cancer, remote beam radiation therapy, hypofractionative radiation therapy, partial radiation therapy



Отдаленные результаты адъювантного применения трастузумаба при раннем HER2-позитивном раке молочной железы

В.Ф. Семиглазов, д.м.н., проф., Р.В. Донских, к.м.н., А.И. Целуйко

Адрес для переписки: Владимир Федорович Семиглазов, vsemiglazov@mail.ru

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Донских Р.В., Целуйко А.И. Отдаленные результаты адъювантного применения трастузумаба при раннем HER2-позитивном раке молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 42–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-42-45

У 15–20% пациентов с ранним (операбельным) раком молочной железы (РМЖ) опухоли характеризуются сверхэкспрессией HER2-рецептора. Применение анти-HER2 таргетного препарата трастузумаба признано стандартом лечения таких больных. Долгосрочное наблюдение за пациентами с HER2+ РМЖ крайне важно для лучшего понимания истинной пользы препарата. Отдаленные результаты (спустя десять лет) применения трастузумаба в среднем в течение года показали значимое снижение риска рецидива заболевания (относительный риск 0,75–0,80) и абсолютное улучшение показателей безрецидивной выживаемости на 6–8% по сравнению с аналогичными показателями контрольных групп (групп наблюдения).

Ключевые слова: ранний HER2-позитивный рак молочной железы, адъювантная анти-HER2-терапия, трастузумаб

Введение

У 15–20% пациентов с ранним (операбельным) раком молочной железы (РМЖ) опухоли характеризуются сверхэкспрессией или амплификацией HER2-рецептора. В настоящее время применение анти-HER2 таргетного препарата трастузумаба признано стандартом лечения таких больных. Как показали результаты четырех крупных рандомизированных исследований (HERA, BCIRG 006, NCCTG

N9831, NSABP P-31), проведенных в 2000-х гг., при среднем периоде наблюдения четыре-пять лет трастузумаб демонстрирует наиболее выраженный эффект в снижении риска рецидива и смерти у пациентов с таким подтипом РМЖ [1–7]. В первоначальных клинических исследованиях эффективность лечения сравнивали в двух группах – группе трастузумаба, применявшегося в течение года, и контрольной группе – без тра-

стузумаба. В исследовании HERA (HERceptin Adjuvant trial) пациенты были рандомизированы на три группы – контрольную, группу трастузумаба, назначавшегося в течение года, и группу трастузумаба, использовавшегося в течение двух лет. Согласно полученным данным, применение трастузумаба на протяжении года считается стандартом адъювантного лечения РМЖ.

Длительное (десять лет и более) наблюдение за пациентами с HER2-позитивным РМЖ важно для лучшего понимания истинной пользы трастузумаба и его отсроченного влияния на сердечно-сосудистую систему.

Результаты

В исследовании HERA [1, 4, 7] представлены отдаленные результаты адъювантного применения трастузумаба в течение одного и двух лет со средним сроком наблюдения за пациентами 11 лет. После 11-летнего периода наблюдения выяснилось, что на фоне применения в течение года



адъювантного трастузумаба в дополнение к стандартной терапии, включавшей химиотерапию (антрациклины + таксаны), достоверно улучшался исход заболевания у пациентов с HER2+ ранним (операбельным) РМЖ. При добавлении трастузумаба к стандартной терапии относительный риск (ОР) заболевания и смерти снижались на 24%. В отличие от группы наблюдения (контроль) в группе больных, получавших трастузумаб в течение года, показатель десятилетней безрецидивной выживаемости увеличился на 6,8%. Как только стало известно о высокой эффективности трастузумаба, половина пациентов из группы наблюдения перешла в основную группу (эффект crossover). Поэтому абсолютная польза трастузумаба осталась неоцененной. Фактически анализ селективной группы (crossover) показал 21%-ное снижение риска рецидива и соответственно улучшения десятилетней безрецидивной выживаемости. Эти показатели были схожи с таковыми в основной группе [7].

Подгрупповой анализ с учетом гормонально-рецепторного статуса выявил две важные закономерности. Во-первых, несмотря на сверхэкспрессию HER2-онкогена, статус гормональных рецепторов остается сильной детерминантой исхода заболевания, с большей частотой рецидивов и смертельных исходов у женщин с эстроген-рецептор-негативным (ER-) РМЖ даже после 11-летнего периода наблюдения. Более того, данные исследования NERA продемонстрировали разное время рецидивирования, первоначально более высокую частоту событий (рецидив, метастазирование, смерть) у пациентов с ER- РМЖ по сравнению с пациентками с ER+ РМЖ, хотя данные события аккумулируются к десятому году после рандомизации. Во всех органных локализациях отдаленных метастазов преобладал ER-/HER2+ РМЖ, за исключением метастазов в скелете.

Во-вторых, доказательств, подтверждающих, что эффективность трастузумаба зависит только от

гормонально-рецепторного статуса первичной опухоли, нет. Польза трастузумаба заметна и при оценке общей выживаемости с более низким ОР при использовании препарата в течение года по сравнению с группой наблюдения (контроля) в когортах ER- (ОР 0,70) и ER+ (ОР 0,81).

Несмотря на увеличивающуюся тенденцию среди пациентов с ER-позитивным РМЖ более позднего (отсроченного) рецидивирования по сравнению с пациентами с ER-негативным РМЖ, установленный ОР безрецидивной выживаемости стабилизируется к четвертому году наблюдения в обеих рецепторных когортах, что свидетельствует о существенном и перманентном влиянии адъювантного трастузумаба на микрометастазы РМЖ [7].

В исследовании BCIRG 006 3222 пациента с HER2-положительным РМЖ на ранней стадии были рандомизированы на три группы. Больным назначали доксорубин и циклофосфамид с последующим добавлением доцетаксела каждые три недели (AC-T) и AC-T плюс 52 недели трастузумаба или доцетаксел и карбоплатин плюс 52 недели трастузумаба. Основной конечной точкой исследования служила безрецидивная выживаемость, вторичными – общая выживаемость и безопасность. При среднем периоде наблюдения 10,3 года отмечалось значимое увеличение общей выживаемости в обеих группах трастузумаба по сравнению с группой только адъювантной химиотерапии ($p < 0,001$) [2]. В объединенном клиническом испытании NCCTG N9831 и NSABP B-31 [6] была предпринята попытка сравнить особенности рецидивирования ER+/HER2+ опухолей и ER-/HER2+ опухолей у больных ранним (операбельным) РМЖ, получавших адъювантную химиотерапию в комбинации с трастузумабом. В целом пациенты с ER+/HER2+ РМЖ характеризовались более высокой десятилетней безрецидивной выживаемостью по сравнению

с пациентами с ER-/HER2+ РМЖ (73,8 против 69,2%; $p < 0,001$). Период до возникновения рецидива у пациентов с ER-/HER2+ РМЖ был непродолжительным (в среднем 1,9 года), у пациентов с ER+/HER2+ РМЖ он составил 2,9 года ($p < 0,001$). При этом отмечалась схожая «пропорциональная» польза трастузумаба при ER+/HER2+ (ОР 0,46) и ER-/HER2+ опухолях (ОР 0,47; $p < 0,001$) [3, 5, 6].

У больных ER+/HER2+ РМЖ, получавших кроме химиотерапии адъювантный трастузумаб, десятилетняя безрецидивная выживаемость достигла 77,7%. У пациентов с такими же опухолями (ER-/HER2+), которым назначалась только адъювантная химиотерапия (без трастузумаба), аналогичный показатель составил лишь 59,2%.

Обсуждение

В исследованиях последних нескольких лет сравнивали стандартное 12-месячное адъювантное лечение трастузумабом, шестимесячное (PHARE, Persephore), трехмесячное (SOLD, Short-HER) и более короткое лечение (FinHER) [8–10].

Согласно трехлетней оценке, эффективность лечения в указанных исследованиях, за исключением финского, немного уступала таковой «классической» 12-месячной терапии трастузумабом (если судить по критерию non-inferiority – не меньшая эффективность).

Потенциальные стратегии для улучшения отдаленных результатов лечения пациентов с ранним HER2+ РМЖ должны включать двойную анти-HER2-терапию. Результаты недавнего исследования APHINITY показали статистически достоверную, но клинически умеренную пользу от добавления пертузумаба к трастузумабу и химиотерапии [11].

Последующие клинические испытания должны фокусироваться на биомаркерах с целью идентификации пациентов с HER2+ РМЖ, нуждающихся в более или менее интенсивной терапии.

Как показывают результаты ряда клинических испытаний, у ряда пациентов с HER2+ РМЖ возможны хорошие исходы при менее интенсивной терапии [12]. Так, в исследовании АРТ женщины с HER2+ РМЖ без регионарных метастазов (Pw0), получавшие адъювантное лечение паклитакселом 12 недель и трастузумабом в течение года, характеризовались высокой трехлетней безрецидивной выживаемостью (98,7%), не уступавшей таковой в прошлых стандартах (АС×4 → паклитаксел 80 мг/м² × 12 + трастузумаб) [13]. Кроме того, в исследовании NeoSphere на фоне неоадъювантной терапии трастузумабом в комбинации с пертузумабом (без химиотерапии) в 16,8% случаев наблюдался полный патоморфологический ответ (pCR) [14, 15]. Из сказанного следует, что некоторые пациенты с HER2+ РМЖ могут получить одну таргетную терапию. Сегодня возможности идентификации маркеров ответа на анти-HER2-терапию, кроме сверхэкспрессии HER2+ (HER2 enrich), весьма ограничены. Один из многообещающих иммунологических подходов к поиску предиктивных маркеров – наличие выраженной инфильтрации опухоли лимфоцитами (TILs), а также присутствие специфической популяции Т-клеток в первичной опухоли [12]. В исследовании NeoSphere пациенты с HER2+ опухолями с низкими уровнями экспрессии иммунных контрольных

точек PD-1 (OR 0,34; p = 0,0044) или STAT1 (OR 0,14; p = 0,004) чаще, чем пациенты с высоким уровнем этих иммуномодулирующих маркеров, достигали полного патоморфологического ответа (pCR) [15–17].

Для обеспечения благополучия пациентов с ранним HER2-положительным РМЖ крайне важна дальнейшая разработка лучших предикторов, включая иммунологические маркеры, с помощью которых можно предсказать ответ на лечение.

Заключение

Результаты крупномасштабных клинических исследований адъювантного применения трастузумаба при раннем (операбельном) HER2-положительном РМЖ с долгосрочным периодом наблюдения (свыше десяти лет) должны быть доведены до сведения врачей и пациентов. Тем более что российские онкологические центры принимали активное участие в ряде проектов, посвященных оценке эффективности анти-HER2-терапии (HERA, PHARE, NOAH, CLEOPATRA, NeoSphere) [18–21]. Метаанализ результатов адъювантного применения трастузумаба со средним периодом наблюдения свыше десяти лет показал значимое сокращение риска рецидива заболевания при добавлении к послеоперационной химиотерапии адъювантного трастузумаба в течение года у пациентов с ранним HER2-положительным

РМЖ. Положительные результаты остаются стабильными не только в первые пять лет, но и последующие годы. Возможно, польза от применения адъювантного трастузумаба в течение года недооценена из-за того, что от 30 до 50% пациентов контрольных групп (только химиотерапия) перешли в группу трастузумаба (эффект crossover) [7].

Пропорциональная (относительная) польза трастузумаба не зависит от состояния регионарных лимфоузлов (N0 или N+), гормонально-рецепторного статуса, хотя абсолютный выигрыш таргетного лечения связан с индивидуальным риском рецидива после стандартной терапии.

В целом длительный срок наблюдения за пациентами с HER2-положительным РМЖ подтверждает, что дополнительная таргетная анти-HER2-терапия способствует многолетнему излечению заболевания у большинства больных ранним HER2-положительным РМЖ.

Результаты недавнего исследования двойной блокады онкогена HER2 (клиническое испытание ATHINITE) [14] с помощью адъювантного трастузумаба и пертузумаба показали дальнейшее нарастание возможностей контроля заболевания, особенно у пациентов с ER-негативными опухолями с метастазами в лимфатических узлах. Остается актуальным поиск предиктивных маркеров, предсказывающих высокую чувствительность к анти-HER2-терапии. ☺

Литература

1. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 16. P. 1659–1672.
2. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 14. P. 1273–1283.
3. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31 // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 25. P. 3366–3373.
4. Gianni L., Dafni U., Gelber R.D. et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial // Lancet Oncol. 2011. Vol. 12. № 3. P. 236–244.
5. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 16. P. 1673–1684.

6. Chumsri S., Li Z., Serie D.J. et al. Incidence of late relapses in patients with HER2-positive breast cancer receiving adjuvant trastuzumab: combined analysis of NCCTG N9831 (Alliance) and NRG Oncology/NSABP B-31 // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 37. № 35. P. 3425–3435.
7. Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial // Lancet. 2017. Vol. 389. № 10075. P. 1195–1205.
8. Joensuu H., Bono P., Kataja V. et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with vinorelbine, with either docetaxel or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 34. P. 5685–5692.
9. Pivot X., Romieu G., Debled M. et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 8. P. 741–748.
10. Earl H.M., Hiller L., Vallier A.-L. et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. Suppl. 15. P. 506.
11. Von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E. et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 2. P. 122–131.
12. Stanton S.E., Davidson N.E. Breast cancer: what lies beyond APHINITY for HER2-positive breast cancer? // Nat. Rev. Clin. Oncol. 2017. Vol. 14. № 12. P. 715–716.
13. Burstein H.J., Temin S., Anderson H. et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 21. P. 2255–2269.
14. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. № 6. P. 791–800.
15. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9712. P. 377–384.
16. Bianchini G., Gianni L. The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 2. P. e58–68.
17. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 1. P. 25–32.
18. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 8. P. 724–734.
19. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Лечение рака молочной железы: клиничко-биологическое обоснование. М.: СИМК, 2017.
20. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Семиглазов В.В. и др. Иммунология рака молочной железы. М.: СИМК, 2019.
21. Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф. и др. Международные рекомендации по лечению раннего рака молочной железы. М.: СИМК, 2020.

End Results Adjuvant Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer

V.F. Semiglazov, PhD, Prof., R.V. Donskikh, PhD, A.I. Tseluyko

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Vladimir F. Semiglazov, vseiglazov@mail.ru

15–20% of patients with early breast cancer have tumors that over expression the HER2 receptor. The use of trastuzumab is now the standart of care for these patients. Long-term follow up of patient with HER2-positive breast cancer is important to better understand the true impact and the benefits of trastuzumab. After a median follow-up of 10 years 1 year of trastuzumab significantly reduce the risk of a disease-free survive event (HR 0.75–0.80), an absolute benefit of 6–8% compared with the observation group.

Key words: early HER2-positive breast cancer, adjuvant anti-HER2-therapy, trastuzumab



Иммунология и иммунотерапия рака молочной железы

В.Ф. Семиглазов, д.м.н., проф., А.И. Целуйко, Р.В. Донских, к.м.н.,
В.О. Смирнова, к.м.н., А.С. Артемьева, к.м.н., П.В. Криворотько, д.м.н.

Адрес для переписки: Владимир Федорович Семиглазов, vsemiglazov@mail.ru

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Донских Р.В. и др. Иммунология и иммунотерапия рака молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 46–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-46-51

Исторически рак молочной железы (РМЖ) долгое время считался низкоиммуногенной опухолью. Тем не менее накопленные данные о роли иммунных клеток, ассоциированных с опухолью молочной железы, а также результаты исследований эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета (check-point inhibitors), таких как анти-PD-1 и анти-PD-L1, при метастатическом РМЖ способствовали пересмотру этой точки зрения. В настоящее время ингибиторы PD-L1, в частности атезолизумаб, изучаются у больных РМЖ и уже представлены обнадеживающие результаты. Чтобы назначить адекватную иммуномодулирующую терапию правильным пациентам, необходимы биомаркеры, которые могли бы предсказывать ответ на проводимую терапию.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммунотерапия, атезолизумаб, пембролизумаб

Введение

Роль опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) при раке молочной железы (РМЖ) подробно изучалась на протяжении последнего десятилетия. Результаты множества исследований продемонстрировали взаимосвязь между высокими уровнями TILs при постановке диагноза и лучшим ответом на химиотерапию [1–3], а также лучшим прогнозом при адъювантной химиотерапии [4, 5], особенно при трижды негативном и HER2-позитивном РМЖ. Лишь в нескольких исследованиях оценивали TILs в резидуальной опухоли после неoadъювантной химиотерапии (НАС) и их прогностическую значимость.

Прогностическое значение TILs

А. Наму и соавт. [6] оценивали связь между уровнями TILs (до, во время и после неoadъювантной химиотерапии) и ответом на лечение, а также их прогностическое значение у 175 пациентов с HER2-позитивным РМЖ. Образцы опухоли, полученные при трепанбиопсии до лечения, и хирургические препараты после неoadъювантной терапии оценивали на предмет мононуклеарного клеточного инфильтрата (в том числе лимфоциты и плазматические клетки, за исключением полиморфноядерных лейкоцитов), согласно рекомендациям международной группы TILs Working Group [7]. Чтобы убедиться, что

инфильтрат мононуклеарных клеток, считающийся TILs, относится к лимфоцитам, А. Наму и соавт. [6] провели CD3⁺-иммуоокрашивание выборочно из 20 хирургических препаратов, что в значительной мере коррелировало с уровнями неокрашенных. Исходная медиана уровня TILs составила 25% (размах – 2–70%). Исходные уровни TILs у пациентов с большими размерами (> 5 мм) метастазов в лимфатических узлах были выше, чем у всех пациентов с метастазами (36,8 vs 22,9%; $p = 0,02$).

После химиотерапии средний процент TILs снизился до 10 (1–90). В целом уровень TILs уменьшился у 136 (78%) пациентов, не изменился у 18 (10%), увеличился у 21 (12%) больного. Разнообразие показателей TILs в высокой степени ассоциировалось с достижением pCR ($p < 10^{-5}$). При этом максимальное снижение уровня TILs чаще наблюдалось при достижении полного патоморфологического ответа (pCR). В одномерном анализе исходные уровни TILs не были связаны с достижением pCR. Никакие исходные характеристики пациента или опухоли статистически значимо не ассоциировались с уровнем TILs, наблюдаемым после неoadъювантной химиотерапии. В то же время уровень инфильтрации



TILs существенно коррелировал с параметрами опухоли после неoadьювантной химиотерапии и был выше в опухолях с агрессивными свойствами (отсутствие pCR, высокий класс RCB, высокий митотический индекс и значительная резидуальная опухоль клеточность ($p < 0,001$), вовлечение лимфатических узлов ($p = 0,054$), наличие более крупных (> 5 мм) метастазов в лимфатических узлах ($p = 0,001$)).

Связь между большей частотой достижения pCR и значительным снижением уровня TILs после неoadьювантной химиотерапии, которую обнаружили А. Наму и соавт. [6], была также установлена Н.Р. Али и соавт. [8], которые первыми указали на взаимосвязь между высокой плотностью лимфоцитов и относительной химиорезистентностью. S. Ladoire и соавт. [9] предположили, что более высокая частота pCR может быть обусловлена исчезновением FOXP3+ Т-лимфоцитов.

Интересно, что М.В. Диеци и соавт. получили противоположные результаты [10]. Показано, что при трижды негативном раке высокий уровень TILs в резидуальной опухоли ассоциируется с отсутствием метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов. Вероятно, значение TILs может быть неодинаковым при разных подтипах РМЖ. При трижды негативном РМЖ исходные уровни TILs коррелируют с pCR [3, 11], в то время как при HER2-позитивном раке данный эффект неоднозначен [7, 12–14].

Нелинейная ассоциация между уровнями TILs и достижением pCR показана в исследованиях NeoSPHERE [12] и NeoALTTO. В исследовании А. Наму и соавт. [6] исходный уровень TILs не ассоциировался с pCR, что соответствовало результатам исследований NeoSPHERE [12], NeoALTTO [7] и Gepar Septo [13]. При этом он коррелировал с ответом на химиотерапию в исследованиях GeparQuattro и GeparQuinto [14]. По мнению исследователей, полноценная характеристика

лимфоцитарной инфильтрации, присутствующей в резидуальной опухоли и определяемой подгруппами TILs, в дальнейшем будет способствовать пониманию механизмов химиорезистентности и противоопухолевой иммунной активности. Кроме того, иммунное окрашивание PD-1, PD-L1, CTLA4 способно предоставить лечебно-диагностическую информацию для определения пациентов, у которых наиболее вероятен эффект от лечения с восстановлением чувствительности к противоопухолевой терапии.

Поиск предиктивных биомаркеров иммунотерапии HER2-позитивного РМЖ

Амплификация гена HER2 наблюдается приблизительно у 20% пациентов с РМЖ и ассоциируется с низкой выживаемостью. В настоящее время предиктивных биомаркеров, подходящих для клинической практики у пациентов с HER2+ РМЖ, нет. Хелпер Т-лимфоцитов 1-го типа (Th1) необходим для активации противоопухолевых цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) для клиренса и воздействия на опухоль. При этом для развития CTL-опосредованного противоопухолевого ответа необходимо также наличие фактора интерферона гамма, секретируемого Th1-клетками. Как известно, трастузумаб может индуцировать антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, осуществляемую клетками – естественными киллерами (NK, natural killer cells). В этом механизме активированные трастузумабом NK-клетки могут подталкивать Th1-клетки, стимулируя их дифференциацию и созревание. Более того, опосредованная NK-клетками антителозависимая цитотоксичность может усилить проницаемость мембран опухолевых клеток через образование пор, индуцированных перфоринами, секретируемыми NK-клетками.

Как показали результаты исследования NOAH, увеличение бессобытийной выживаемости

при добавлении трастузумаба к химиотерапии таксанами и антрациклинами связано не только с достижением полного патоморфологического регресса, но и с иммунологическим механизмом действия этого моноклонального антитела [15].

Иммуногистохимическая экспрессия PD-L1

PD-L1 является внеклеточным протеином. Он тормозит иммунные ответы, связывая два своих рецептора – PD-1 и B7-1.

В исследовании NeoSphere продемонстрирован вклад иммунной системы в вероятность ответа на различные виды терапии. В частности, экспрессия иммунной контрольной точки PD-L1 имеет значение в развитии резистентности ко всем схемам, используемым в исследовании, и на эту резистентность также влияет экспрессия генов, связанных с MHC1 и ингибирующих антителозависимую клеточную цитотоксичность.

При многофакторном анализе высокая экспрессия метабелков PD-L1, MHC1 и IF-I коррелировала с резистентностью (низкие уровни pCR) к режимам TH, HP и TP, тогда как высокая экспрессия PD-1, STAT1 и MHC2 была связана с более высокой частотой pCR. В однофакторном анализе данные маркеры также ассоциировались с частотой pCR, но такая взаимосвязь оказалась более выраженной на многофакторной модели.

В настоящее время экспрессия белка PD-L1 изучается в качестве прогностического маркера при назначении препаратов пембролизумаб, атезолизумаб, направленных на PD-1/PD-L1, в некоторых клинических ситуациях. Следует отметить, что в испытании NeoSphere только в небольшом количестве образцов показана экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках. Данное наблюдение и выраженная взаимосвязь между экспрессией PD-L1 и TIL согласуются с концепцией о том, что иммуносупрессивные



Таблица 1. Активность комбинации наб-паклитаксела и атезолизумаба при трижды негативном РМЖ (резюме лучшего общего ответа (ORR) по RECIST v1.1)

Лучший ответ	Первая линия (n = 9)	Вторая линия (n = 8)	Третья линия (n = 7)	Все пациенты (n = 24)
Подтвержден лучший общий ответ (95% ДИ)	66,7%	25%	28,6%	41,7%
Лучший общий ответ (95% ДИ)	88,9%	75,0%	42,9%	70,8%
Полный ответ	11,1%	0	0	4,2%
Частичный ответ	77,8%	75,0%	42,9%	66,7%
Стабилизация	11,1%	25,0%	28,6%	20,8%
Прогрессирование	0	0	28,6%	8,3 %

Примечание. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

Таблица 2. Иммунные чекпойнт-ингибиторы в монотерапии распространенного РМЖ

Молекулярный подтип	Лекарственный препарат	Ответ на лечение, %	Отбор чекпойнт-ингибиторов
Трижды негативный	Пембролизумаб	18,5	PDL1+
	Атезолизумаб	19,0	PDL1+
	Авелумаб	8,6	All
ER+/HER2-	Пембролизумаб	12,0	PDL1+
	Авелумаб	2,8	All
HER2+	Авелумаб	3,8	All

сигнальные пути могут быть индуцированы по механизму отрицательной обратной связи в большей степени, чем напрямую управляемыми самими опухолевыми клетками [12].

Иммунология трижды негативного РМЖ

Что приводит к повышению частоты инфильтрации иммунокомпетентными клетками опухоли при трижды негативном РМЖ по сравнению с другими биологическими подтипами?

Одним из потенциальных механизмов иммуногенности трижды негативного РМЖ является генетическая нестабильность, а также высокая частота мутаций. Мутантные гены способны кодировать белки, которые воспринимаются иммунной системой как измененные. Пептидные эпитопы, содержащие мутацию и представленные Т-клетками в главном комплексе гистосовместимости, могут восприниматься как более чужеродные, чем немутированные последовательности.

При трижды негативном РМЖ чаще, чем при других подтипах, наблюдаются хромосомная неста-

бильность и потенциально более высокая частота мутаций [16]. При изучении свыше 300 опухолей РМЖ, хотя хромосомная нестабильность – фактор худшего прогноза для большинства подтипов, при трижды негативном РМЖ это явление не оказывало клинически значимого эффекта. Комбинация ингибиторов контрольных точек атезолизумаба и наб-паклитаксела продемонстрировала высокую эффективность при трижды негативном РМЖ (табл. 1).

Поскольку трижды негативный РМЖ представляется биологическим подтипом, наиболее часто ассоциированным с наличием TILs, были проведены клинические исследования целесообразности применения иммунных чекпойнт (контрольно-пропускных) ингибиторов в качестве потенциально эффективного лечебного подхода. Иммунные чекпойнт-протеины экспрессируются на нормальных клетках, клетках системы врожденного иммунитета и лимфоцитах. Т-клетка при взаимодействии через белковый рецептор иммунного чекпойнта (например,

PD-1) с соответствующим рецептором на антиген-презентирующих клетках (АПК) или опухолевой клетке (в частности, PD-L1) подвергается инактивации. Иммунные чекпойнт-ингибиторы в монотерапии распространенного РМЖ представлены в табл. 2 [1].

В настоящее время продолжается ряд исследований, в которых оценивается вклад анти-PD-L1-терапии в комбинации с химиотерапией при метастатическом РМЖ. Так, в одном из исследований [17] объективный ответ зарегистрирован у 24 (42%) пациентов с метастатическим трижды негативным РМЖ на фоне терапии анти-PD-L1 (атезолизумаб) в комбинации с наб-паклитакселом. Комбинация эрибулина с анти-PD-1 у 39 пациентов, предлеченных по поводу метастатического трижды негативного РМЖ, вызвала ответ в 33% случаев [18]. До сих пор остается неясным, связана ли эта синергия между анти-PD-L1 и химиотерапией с прямым воздействием на рост опухоли или предположительными иммуномодулирующими аспектами химиотерапии [19].



В 2014 г. были представлены предварительные данные исследования первой фазы анти-PD-L1-моноклонального антитела MPDL3280A в лечении метастатического трижды негативного РМЖ. В настоящее время L. Emens и соавт. провели лечение 27 пациентов с PD-L1-позитивным трижды негативным РМЖ с использованием атезолизумаба.

Атезолизумаб (atezo; MPDL3280A) – гуманизированное анти-PD-L1-антитело, ингибирующее присоединение PD-L1 к PD-1 и B7.1, но оставляющее сцепление PD-L2/PD-1 интактным. Трижды негативный РМЖ характеризуется высокими уровнями инфильтрирующих опухоль иммунных клеток, увеличенной экспрессией PD-L1 и высокой частотой мутаций, что может генерировать иммуногенные неоантигены, делая их привлекательными для PD-L1-таргетной терапии атезолизумабом. Монотерапия с использованием атезолизумаба показала устойчивые ответы при метастатическом трижды негативном РМЖ [20]. Кроме того, атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом продемонстрировал многообещающую толерантность и активность при метастатическом трижды негативном РМЖ. Собственно наб-паклитаксел характеризуется высокой противоопухолевой активностью, что может обеспечить благоприятные изменения иммунного микроокружения опухоли.

Впервые за многие годы удалось превзойти эффективность действующей стандартной терапии трижды негативного РМЖ, мелкоклеточного рака легкого, уротелиального рака. Атезолизумаб стал первым зарегистрированным в России препаратом для первой линии терапии метастатического трижды негативного РМЖ. Решение о регистрации препарата принято на основании данных клинического исследования III фазы IMpassion131, проведенного D. Miles и соавт.

совместно со специалистами НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова [17]. В исследование были включены 902 пациента с метнораспространенным или метастатическим трижды негативным РМЖ. Больные были рандомизированы на две группы – группу атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом и группу плацебо и наб-паклитаксела. В группе атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом отмечалось достоверное снижение риска прогрессирования или смерти на 38%, а также клинически значимое увеличение общей выживаемости (25 vs 15,5 месяца) по сравнению с монотерапией наб-паклитакселом у пациентов с экспрессией PD-L1 > 1%.

Трижды негативный РМЖ трудно поддается лечению. Только в 20–30% случаев наблюдается ответ на неоадьювантную химиотерапию. В то же время у пациентов, не ответивших на лечение, исход заболевания остается неблагоприятным. Подключение иммунной системы в перспективе ассоциируется с оптимальной персонализированной противоопухолевой терапией. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что иммунотерапия, основанная на использовании ингибиторов контрольных точек, может стать терапевтическим выбором для пациентов с трижды негативным РМЖ. Так, наличие CD8+ Т-клеток можно считать ключевым компонентом цитотоксической ветви адаптивного иммунного ответа, ассоциированного с хорошим клиническим исходом у пациентов с трижды негативным РМЖ. В частности, выраженная инвазия и инфильтрация CD8+ Т-клетками в опухоли коррелируют с хорошим исходом. Вместе с тем некоторые опухоли аккумулируют CD8+ Т-клетки в связанной с опухолью строме, но со слабой инфильтрацией в опухолевом эпителии. Пациенты с такими опухолями характеризуются неблагоприятным исходом.

Обсуждение

Потенциальная чувствительность каждого вида рака к иммуноонкологическому воздействию зависит от способности опухоли к запуску ответа иммунной системы (то есть от ее иммуногенности).

Рак характеризуется накоплением генетических мутаций, многие из которых приводят к экспрессии специфичных антигенов опухоли, способных связываться с белковыми молекулами класса I основного комплекса гистосовместимости (МНС) на поверхности раковой клетки. Эти комплексы (антиген – МНС) могут быть распознаны цитотоксическими CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитами через антиген-представляющие или дендритные клетки. Только после активации CD8+-лимфоциты могут создать иммунный ответ против опухоли. В результате опухоли с высокой концентрацией соматических мутаций становятся более восприимчивы к иммуноонкологическому воздействию, чем опухоли с низкой скоростью мутаций. Концентрация соматических мутаций заметно различается как между типами опухолей, так и внутри индивидуального типа опухоли: частота мутаций может различаться более чем в 1000 раз между опухолями с самой высокой и самой низкой частотой мутаций.

В сфере иммунотерапии получено официальное одобрение на применение ингибиторов PD-1 и PD-L1 (пембролизумаб, атезолизумаб) для лечения ряда злокачественных новообразований. Формируется важная концепция о том, что опухолевые антигены должны быть представлены лимфоцитам-киллерам антиген-представляющими дендритными клетками специализированной линии. Такое подмножество дендритных клеток могут представлять антигены «секонд хенд», полученные из других клеток, таких как опухолевые клетки первичного и CD8 Т-клеточного ответа.

R. Sanchez-Paulete и соавт. [21] уже описали главных «игроков» подобной кросс-презентации на



клеточном и молекулярном уровнях и проанализировали, как они влияют на активность различных видов противоопухолевой терапии, в частности химио- и радиотерапии, посредством иммуногенной клеточной гибели (апоптоза) и кросс-прайминга. Такое количество терапевтических механизмов, включая ингибиторы контрольных точек и адаптивную Т-клеточную терапию, необходимо для того, чтобы иммунотерапия работала. Возможность уничтожения опухоли связана с активацией 1-го типа иммунного ответа. При 1-м типе иммунного ответа CD4 Т-хелперы, Th1-лимфоциты секретируют цитокины – интерферон гамма и фактор некроза опухоли альфа, которые активируют и усиливают литическую функцию CD8 Т-лимфоцитов. Цитокины, вырабатываемые Т-клетками 1-го типа, улучшают экспрессию молекул на АПК, что позволяет им более эффективно презентировать (поставлять) иммуногенные протеины. CD8 Т-клетки являются цитотоксическими, и после присоединения к клетке-мишени и взаимодействия с антигенными пептидами, содержащими главный комплекс гистосовместимости, запускают процессы старения клетки-мишени (вплоть до апоптоза) или

напрямую осуществляют лизис клетки за счет последовательных ферментных реакций.

При РМЖ могут секретироваться вещества, влияющие на АПК и нарушающие процесс «обучения» Т-клеток, что приводит к их превращению в клетки 2-го, но не 1-го типа [22]. Большинство антигенов, выделяющихся при РМЖ, – собственные протеины. Это та группа антигенов, которая с наибольшей частотой стимулирует Т-клетки на развитие регуляторного иммунного ответа 2-го типа [23], обеспечивающего беспрепятственный рост опухоли. Кроме того, в 30–50% случаев РМЖ отмечается повышенная экспрессия рецептора лиганда программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) на поверхности клеточных мембран [24]. При связи PD-L1 с белком программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) на поверхности Т-клетки происходит инактивация лимфоцита. Это лишь малая часть механизмов, предотвращающих быстрый иммунный ответ 1-го типа при РМЖ.

В популяционных исследованиях инфильтрирующих опухоль лимфоцитов установлено, что заболевание является иммуногенным, а при трижды негативном РМЖ и HER2+ РМЖ наблюдается наибольший эффект эндогенного

иммунного ответа. Первые исследования иммуномодулирующей терапии четко указывают на то, что эти опухоли чувствительны к новому классу иммуноонкологических препаратов, ранее продемонстрировавших эффективность в лечении опухолей с известной иммуногенностью, таких как меланома. Данное наблюдение призвано помочь осуществить быстрый переход от клинического исследования к стандарту терапии при некоторых подтипах РМЖ.

Заключение

Комбинирование традиционных химиотерапевтических агентов и ингибиторов контрольных точек иммунитета, таких как атезолизумаб и пембролизумаб, должно повысить частоту ответа на лечение. У пациентов с низкой Т-клеточной инфильтрацией при использовании вакцины до или одновременно с ингибиторами чекпойнта может наблюдаться дополнительный эффект. Расширение знаний о структуре и функции иммунной микросреды опухоли, а также понимание, почему одни виды РМЖ более иммуногенные, другие менее иммуногенные, позволят ускорить клиническое применение иммуномодулирующих препаратов у пациентов с РМЖ. ☺

Литература

1. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Семиглазов В.В. и др. Иммунология рака молочной железы. М.: СИМК, 2019.
2. Denkert C., Loibl S., Noske A. et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 1. P. 105–113.
3. Denkert C., von Minckwitz G., Braje J. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 9. P. 983–991.
4. Dieci M.V., Mathieu M.C., Guarneri V. et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 8. P. 1698–1704.
5. Loi S., Michiels S., Salgado R. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial // Ann. Oncol. 2014. Vol. 25. № 8. P. 1544–1550.
6. Hamy A., Pierga J., Sabalia A. et al. Stromal lymphocyte infiltration after neoadjuvant chemotherapy is associated with aggressive residual disease and lower disease-free survival in HER2-positive breast cancer // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28. № 9. P. 2233–2240.
7. Salgado R., Denkert C., Demaria S. et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 2. P. 259–271.



8. Ali H.R., Chlon L., Pharoah P.D. et al. Patterns of immune infiltration in breast cancer and their clinical implications: a gene-expression-based retrospective study // PLoS Med. 2016. Vol. 13. № 12. P. e1002194.
9. Ladoire S., Amould L., Apetoh L. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy of breast carcinoma is associated with the disappearance of tumor-infiltrating foxp3+ regulatory T cells // Clin. Cancer Res. 2008. Vol. 14. № 8. P. 2413–2420.
10. Dieci M.V., Criscitiello C., Goubar A. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study // Ann. Oncol. 2014. Vol. 25. № 3. P. 611–618.
11. West N.R., Kost S.E., Martin S.D. et al. Tumor-infiltrating FOXP3(+) lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in oestrogen receptor-negative breast cancer // Br. J. Cancer. 2013. Vol. 108. № 1. P. 155–162.
12. Bianchini G., Puzstai L., Pienkowski T. et al. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 12. P. 2429–2436.
13. Loibl S., Jackisch C., Schneeweiss A. et al. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III Geparepto trial // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28. № 3. P. 497–504.
14. Heppner B.I., Untch M., Denkert C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes: a predictive and prognostic biomarker in neoadjuvant treated HER2-positive breast cancer // Clin. Cancer Res. 2016. Vol. 22. № 23. P. 5747–5754.
15. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 377–384.
16. Smid M., Hoes M., Sieuwerts A.M. et al. Patterns and incidence of chromosomal instability and their prognostic relevance in breast cancer subtypes // Breast Cancer Res. Treat. 2011. Vol. 128. № 1. P. 23–30.
17. Miles D., Gligorov J., Andre F. et al. Primary results from Impassion131, double-blind placebo-controlled randomized phase 3 trial of paclitaxel ± atezolizumab as first-line therapy for inoperable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019.
18. Tolaney S., Kalinsky K., Kaklamani V. et al. Phase 1b/2 study to evaluate eribulin mesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer // Cancer Res. 2018. Vol. 78. Suppl. 4. Abstr. PD6-13.
19. Kersten K., Salvagno C., de Visser K.E. Exploiting the immunomodulatory properties of chemotherapeutic drugs to improve the success of cancer immunotherapy // Front. Immunol. 2015. Vol. 6. ID 516.
20. Emens L., Adams S., Loi S. et al. A phase III randomized trial of atezolizumab in combination with nab. paclitaxel as first line therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). San-Antonio Breast Cancer Symposium. 2015. OT1-01-06.
21. Sanchez-Paulete R., Teijeira A., Cueto F.J. et al. Antigen cross-presentation and T-cell cross-priming in cancer immunology and immunotherapy // Ann. Oncology. 2017. Vol. 28. Suppl. 12. P. xii 74.
22. Pedroza-Gonzalez A., Xu K., Wu T.C. et al. Thymic stromal lymphopoietin fosters human breast tumor growth by promoting type 2 inflammation // J. Exp. Med. 2011. Vol. 208. № 3. P. 479–490.
23. Melero I., Arina A., Murillo O. et al. Immunogenic cell death and crosspriming are reaching the clinical immunotherapy arena // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. № 8. P. 2385–2389.
24. Adams S., Diamond J.R., Hamilton E.P. et al. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. Suppl. Abstr. 1009.

Immunology and Immunotherapy of Breast Cancer

V.F. Semiglazov, PhD, Prof., A.I. Tseluyko, R.V. Donskikh, PhD, V.O. Smirnova, PhD,
A.S. Artemyeva, PhD, P.V. Krivorotko, PhD

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Vladimir F. Semiglazov, vseiglazov@mail.ru

Historically, breast cancer has long been considered a low immunogenic tumor. Nevertheless, the accumulated data on the value of immune cells associated with breast tumors, as well as the results of studies on the effectiveness of immune check-point inhibitors such as anti-PD (L) 1 in metastatic breast cancer, have led to a revision of this point of view. PD-L1 inhibitors (in particular atezolizumab) are currently being studied in patients with breast cancer, and encouraging response rates to treatment have already been presented. In order to prescribe the right immunomodulating therapy to the right patients, biomarkers are needed that could predict the response to the therapy.

Key words: breast cancer, immunotherapy, atezolizumab, pembrolizumab



¹ Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

² Сибирский государственный медицинский университет

Опыт применения осимертиниба в рутинной клинической практике

Е.О. Родионов, к.м.н.^{1,2}, С.А. Тузиков, д.м.н., проф.^{1,2}, С.В. Миллер, д.м.н.¹, Л.В. Левонян¹, В.А. Маркович¹

Адрес для переписки: Евгений Олегович Родионов, rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Для цитирования: Родионов Е.О., Тузиков С.А., Миллер С.В. и др. Опыт применения осимертиниба в рутинной клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 52–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-52-56

Прогресс в изучении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) дал нам понять, как важно знать специфические характеристики каждой опухоли, ведь они могут оказать значительное влияние на прогноз и ответ на лечение, поэтому молекулярно-генетическое тестирование стало обязательным этапом в диагностике пациента и определяет выбор стратегии ведения больного. Проведение такого исследования позволяет выделить ту группу пациентов, которой показана таргетная терапия. Наиболее распространенным генетическим нарушением при НМРЛ является мутация гена эпидермального фактора роста (EGFR). В нашей стране среди всех больных распространенным НМРЛ мутация в гене EGFR определяется в 10% [1]. Первые ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) EGFR существенно изменили наши возможности в лечении этой группы пациентов, а сегодня мы уже используем ИТК EGFR третьего поколения. Однако в рутинной практике другие клинические характеристики также имеют большое значение. В данной статье приводится их обзор, который сопровождается клиническим примером.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, мутация гена эпидермального фактора роста, ингибиторы тирозинкиназы

Обзор

Парадигма ведения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) пережила революционный сдвиг с момента появления таргетной терапии. Поиск молекулярных мишеней в настоящее время включает в себя EGFR-мутацию, транслокацию ALK, мутацию ROS1, BRAF. К этому списку добавилось и определение PD-L1-экспрессии [2]. Однако в рутинной практике количество материала для проведения теста зачастую ограничено.

И если поиск генетических нарушений обычно идет от наиболее распространенной мутации к менее распространенной, так как они являются взаимоисключающими [3, 4], то с порядком определения экспрессии PD-L1 могут возникнуть вопросы. Исторически пациенты с EGFRm или ALK+ НМРЛ исключались из исследований иммунотерапевтических препаратов, поскольку их эффективность у этой группы была неясна. Однако недавно исследование II фазы, в котором оценивалась эффектив-

ность и безопасность пембролизумаба у пациентов с мутацией гена EGFR, ранее не получавших ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR, было остановлено из-за неэффективности лечения [5]. Кроме того, данные из исследований во второй/третьей линиях терапии показали, что частота ответа на иммунотерапию в монорежиме была существенно ниже у пациентов с EGFRm или ALK+ НМРЛ по сравнению с пациентами без соответствующих генетических нарушений (3,6 vs 23,3% соответственно) [6]. И в метаанализе исследований, сравнивавших иммунотерапевтические препараты в монорежиме (ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб) и доцетаксел, у предлеченных пациентов с мутацией гена EGFR не было различий по общей выживаемости [7]. Важно отметить, что мутации гена EGFR могут характеризоваться различной чувствительностью к таргетной терапии. Так, в частности, инсерции в 20-м экзоне характеризуются нечувствительностью к таргетной терапии. Мутация T790M известна как основной механизм резистентности к ИТК EGFR первого-второго поколения и изредка (около 5%) встречается у пациентов *de novo* [8]. В настоящее время широко изучаются и другие редкие мутации. Согласно действующим рекомендациям, препаратами выбора в случае выявления редких мутаций являются



осимертиниб и афатиниб [2]. Однако важно отметить, что в 95% случаев встречаются именно сенсibiliзирующие мутации – делеции в 19-м экзоне гена EGFR и мутация L858R в 21-м экзоне [8]. Если сравнить эти два типа мутаций, то у пациентов с делецией в 19-м экзоне отмечается наилучший прогноз [9]. Так, например, по данным ретроспективного анализа [9], у 388 пациентов медиана общей выживаемости (ОВ) составила 29,9 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 22,4–37,4) у пациентов с мутацией в 19-м экзоне и 20,6 месяца (95% ДИ 16,9–24,3) с мутацией в 21-м экзоне ($p=0,003$). Если взять пациентов на терапии ИТК EGFR, ответивших на лечение, то различия будут еще более существенными: медиана ОВ 36,4 месяца (95% ДИ 30,5–42,3) у пациентов с мутацией в 19-м экзоне и 22,9 месяца (95% ДИ 19,6–26,2) с мутацией в 21-м экзоне ($p=0,010$). Когорта включала 284 пациента [9]. Однако очень важно отметить, что, несмотря на различия, пользу от лечения ИТК EGFR получают обе группы: таргетная терапия позволяет достичь значительно большей частоты ответа, времени до прогрессирования (ВВП) и качества жизни, чем химиотерапия [10, 11]. В частности, пациенты, получавшие gefитиниб, имели преимущество по ВВП по сравнению с химиотерапией независимо от типа активирующей мутации [12]. Это же было отмечено и для осимертиниба при сравнении с ИТК EGFR первого поколения [13]. В последнее время в мире отмечается следующая тенденция: за счет старения населения увеличивается число пациентов старшей возрастной группы. В России средний возраст пациентов с диагнозом «рак легкого» – 65,8 года и более 50% случаев приходится на возраст 65 и старше [14]. У этих пациентов часто встречаются сопутствующие заболевания, хуже соматический статус и больше риск развития побочных эффектов [15, 16]. Влияет ли это на эффективность таргетной терапии?

В метаанализе 12 исследований на данных 4465 пациентов с мутацией гена EGFR изучалось влияние различных факторов на эффективность

лечения ИТК EGFR. Было показано, что возраст не влиял ни на показатель ВВП (группы пациентов < 65 vs ≥ 65 лет; относительный риск (ОР) 0,93; 95% ДИ 0,77–1,13; $p > 0,05$; анализ включал 11 исследований), ни на ОВ (ОР 0,97; 95% ДИ 0,70–1,35; $p > 0,05$; анализ включал 4 исследования) [10]. Еще в одной работе был проведен анализ безопасности и эффективности терапии осимертинибом у 77 пожилых пациентов с НМРЛ при наличии мутации T790M. Авторы выделили две группы пациентов: от 75 лет и старше (23%, $n=18$) и младше 75 лет (77%, $n=59$). Различий по частоте объективного ответа и ВВП между группами выявлено не было. В возрастной группе ≥ 75 лет чаще отмечались паронихии 2-й степени и выше (16,6 и 1,6% соответственно; $p=0,04$), но частота нежелательных явлений (НЯ) любой степени тяжести не различалась между группами, так же как и частота снижения дозы или отмены препарата по причине НЯ [17]. Рассмотрим также пациентов с плохим соматическим статусом. Эта группа часто исключается из клинических исследований, и в рутинной практике эти пациенты тоже часто рассматриваются как кандидаты на симптоматическое лечение. Однако терапию ИТК EGFR можно считать исключением, поскольку у пациентов с положительным статусом мутации даже с плохим соматическим статусом часто наблюдается драматическое улучшение состояния и ответ на лечение, так называемый эффект Лазаря, при этом данный класс препаратов обладает благоприятным профилем безопасности. Так, в исследовании gefитиниба II фазы у 30 пациентов с EGFRm+ НМРЛ, которым нельзя было назначить химиотерапию (плохой соматический статус или возраст ≥ 80 лет), объективный ответ отмечался у 66% пациентов и медиана ВВП составила 6,5 месяца. Улучшение соматического статуса было отмечено у 23 из 30 пациентов (79%; $p < 0,00005$), и у 68% из пациентов с исходным ECOG 3–4 после приема gefитиниба ECOG снизился до ≤ 1 [18]. В недавнем ретроспективном японском исследовании осимертиниба у 30 пациентов с мутацией T790M и плохим сомати-

ческим статусом также отмечалось улучшение состояния пациентов. У 24 (80%) пациентов исходно был ECOG 2, у 6 (20%) – ECOG 3. Частота объективного ответа составила 53%, медиана ВВП – 8,2 месяца. Различий между пациентами с соматическим статусом 2 и 3 по медиане ВВП не отмечено ($p=0,35$). У 19 (63%) пациентов отмечено улучшение соматического статуса, у 4/6 пациентов с соматическим статусом 3 ECOG снизился до ≤ 1 [19]. Безусловно, это исследования на небольшом количестве пациентов, но все же они позволяют составить какое-то представление об эффективности таргетной терапии для этой группы. Наличие метастазов в головном мозге – еще один фактор, который обращает на себя внимание при выборе стратегии ведения пациента с НМРЛ. Лечение и профилактика метастазирования в центральной нервной системе (ЦНС) представляют собой сложную задачу из-за ограниченной способности ИТК EGFR первого-второго поколения проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), как было показано в доклинических и клинических исследованиях. Соответственно на фоне таргетной терапии часто может отмечаться изолированное прогрессирование в ЦНС. Высокая частота метастазов в головном мозге у пациентов с мутацией гена EGFR может быть обусловлена не только ограниченной эффективностью ИТК EGFR из-за их фармакокинетических свойств, но и возрастающей вероятностью развития таких метастазов в связи с более длительным периодом жизни на фоне ИТК EGFR [20]. Осимертиниб является препаратом, который проникает через ГЭБ, в том числе у здоровых добровольцев. Препарат предотвращает или откладывает развитие метастазов в ЦНС, а также позволяет получать ответ на лечение, если метастазы в ЦНС были на момент начала терапии. Это очень важный аргумент для применения этого препарата в первой линии терапии как у пациентов с метастазами в ЦНС, так и без них [13, 20]. В настоящее время пока нет данных проспективных исследований, сравнивающих ИТК EGFR, проникающих



через ГЭБ, таких как осимертиниб, и лучевую терапию, однако при выборе подходов для пациентов с метастазами в головной мозг и мутацией гена EGFR можно ориентироваться на данные ретроспективных анализов. Ретроспективный анализ по применению стереотаксической радиохирургии до начала терапии ИТК EGFR первого поколения показал возможность такого подхода к ведению пациентов с метастазами в головном мозге [21]. В другом ретроспективном анализе оценивалась эффективность лечения 40 пациентов с НМРЛ и метастазами в головном мозге, получавших осимертиниб. Пациенты были разделены на три группы: пациенты с прогрессирующими метастазами в головном мозге, не получавшие лучевую терапию до начала терапии осимертинибом (n = 11, группа А), пациенты с прогрессирующими метастазами в головном мозге, получившие радиохирургическое лечение до начала терапии осимертинибом (n = 9, группа В), и пациенты со стабильными метастазами в головном мозге, не получавшие специальной терапии по поводу очагов в головном мозге до начала терапии осимертинибом (n = 20, группа С). Семь пациентов получили радиохирургическое лечение (Кибернож) в течение месяца до после начала терапии осимертинибом по поводу прогрессирующих метастазов в ЦНС. Не отмечалось статистически значимых различий в выживаемости без прогрессирования заболевания (p = 0,960), времени до неудачи терапии (p = 0,775) или общей выживаемости (p = 0,282) между тремя группами [22]. В случае объемных образований в головном мозге, симптомных или жизнеугрожающих метастазов может быть рекомендовано проведение локального лечения с помощью лучевой терапии или хирургии с последующим применением активного в ЦНС ИТК EGFR – осимертиниба. Для пациентов с симптомными олигометастазами можно начать лечение со стереотаксической радиохирургии (SRS). Пациенты с солитарными или множественными мелкими метастазами в головном мозге могут начать лечение с осимертиниба, и лучевая терапия может быть отменена или

отложена до признаков прогрессирования [23]. Полное облучение головного мозга можно оставить в резерве на случай, если метастазы рефрактерны к SRS и терапии ИТК EGFR, тем самым откладывая возникновение когнитивных нарушений, которые могут негативно сказаться на качестве жизни в целом длительно живущих на фоне таргетной терапии пациентов [24].

Клинический случай

Пациент М., 64 лет, отметил появление боли в области правого плечевого сустава (6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)) с ограничением подвижности, одышку при умеренной физической нагрузке, малопродуктивный кашель с мокротой белесоватого цвета, увеличение лимфоузлов шеи справа в конце декабря 2018 г. Курит около 40 лет по 0,5 пачки в день (индекс курения – 20). Данные рентгенографии органов грудной клетки от 14 января 2019 г.: периферическая опухоль верхней доли правого легкого, лимфаденопатия средостения. Пациент был направлен в областной онкологический диспансер, где проведено уточняющее обследование и выполнена трепанбиопсия надключичного лимфоузла под УЗ-навигацией, верифицирована аденокарцинома легкого.

В феврале 2019 г. обратился в НИИ онкологии Томского НИМЦ. Объективно: ECOG-статус 2; в шейно-надключичной области справа пальпируется конгломерат плотных, увеличенных до 4 см безболезненных лимфоузлов; ограничение движения в правом плечевом суставе (до 90°) за счет болевого синдрома; дыхание везикулярное, справа в верхних отделах несколько ослаблено, хрипы сухие в небольшом количестве; перкуторный звук легочный, симметричный. Неврологический статус – без особенностей.

По данным ультразвукового исследования лимфоузлов шеи, в шейно-надключичной области справа определяется конгломерат гипоехогенных лимфатических узлов размерами не менее 46 × 33 мм, слева аналогичные лимфатические узлы (три) до 31 × 19 мм.

При видеобронхоскопии визуализировалась перибронхиальная компрессия правого главного бронха, нижней трети трахеи.

По данным компьютерной томографии органов грудной полости, справа во втором сегменте расположена опухоль неправильной формы до 37 мм в наибольшем измерении; в области 3, 6, 10-го сегментов справа и 6-го сегмента слева определяются очаговые образования от 4 до 7 мм в диаметре; верхнее и среднее средостение занимал конгломерат увеличенных лимфатических узлов размерами 66 × 85 × 109 мм, инфильтрация с лимфатических узлов распространялась на стенку дуги аорты, трахеи, главных бронхов, легочной артерии.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, кортикально и субкортикально в структуре больших полушарий, обеих гемисферах мозжечка визуализировались многочисленные метастатические очаги размером 0,4–1,7 см с накоплением контрастного препарата, преимущественно на периферии.

Таким образом, установлен клинический диагноз: периферический рак верхней доли правого легкого с метастатическим поражением лимфоузлов средостения, шейно-надключичных лимфоузлов, поражением головного мозга cT4 N3 M1b, стадия IV. Гистологическое заключение: аденокарцинома легкого G3 (ICD-O code 8140/3). Материал направлен на молекулярно-генетическое исследование: наличие активирующих мутаций EGFR, транслокации гена ALK, транслокации ROS1. 20 февраля 2019 г. проведен курс химиотерапии – паклитаксел 350 мг/карбоплатин AUC5 450 мг. Перенес с нежелательными явлениями в виде астении 3-й степени, тошноты и артралгии 1-й степени. После получения положительного результата EGFR-мутации (L858R), с учетом тяжелой переносимости курса химиотерапии и метастатического поражения головного мозга пациенту назначена молекулярно-направленная терапия осимертинибом 80 мг/сут с 22 марта 2019 г. Через две недели после начала приема осимертиниба пациент отметил

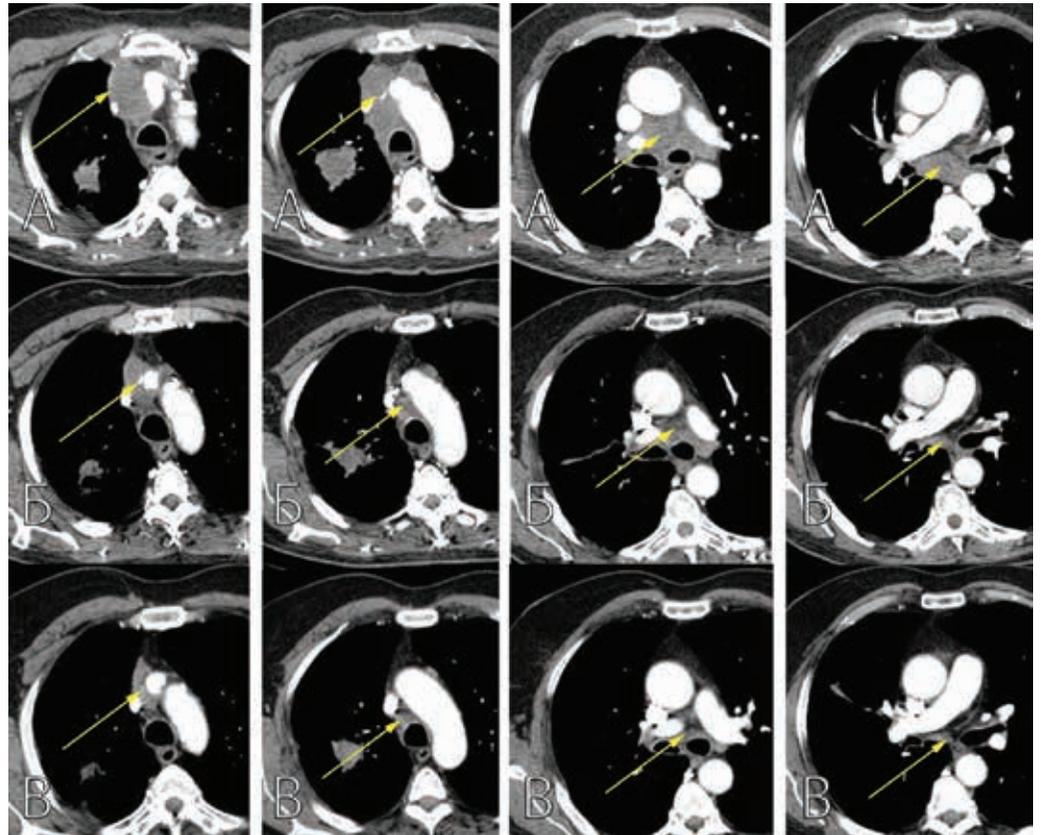


значительное улучшение самочувствия в виде уменьшения болевого синдрома, увеличения объема движения правой руки. При осмотре пациента через месяц: статус I по ECOG, уменьшение конгломерата лимфоузлов шейно-надключичной области, одышки и болевого синдрома (ВАШ 1–2 балла). Через два месяца после начала терапии – отсутствие жалоб, соматический статус ECOG 0. При контрольном обследовании в январе 2020 г. (десять месяцев на фоне таргетной терапии) отмечена положительная динамика:

- полная регрессия множественных метастазов головного мозга;
- уменьшение в размерах лимфоузлов в шейно-надключичной области справа до 10 × 6 мм (-78,3%);
- уменьшение конгломерата лимфатических узлов средостения с 109 × 85 × 66 мм до 39 × 20 × 19 мм (-64,2%) (рисунок);
- стабилизация размеров основного опухолевого очага (по RECIST 1.1).

Заключение

В заключение хочется отметить, что все пациенты с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ вне зависимости от клинических характеристик, а также молодые пациенты с плоскоклеточным НМРЛ должны проходить тестирование на мутацию гена EGFR [2]. Проведение такого исследования позволяет выделить группу пациентов, кому показана таргетная



Компьютерная томография пациента М. в динамике на фоне лечения (А – до начала терапии осимертинибом, Б – через два месяца от начала приема осимертиниба, В – через десять месяцев от начала приема осимертиниба. Стрелкой указаны конгломераты лимфатических узлов средостения)

терапия, и эта группа получит от нее наибольшее преимущество вне зависимости от других характеристик. Кроме того, это позво-

ляет избежать неэффективного расходования других препаратов, не работающих у пациентов этой группы. ☺

Литература

1. Tjulandin S., Imyanitov E., Moiseyenko V. et al. Prospective cohort study of clinical characteristics and management patterns for patients with non-small-cell lung cancer in the Russian Federation: EPICLIN-lung // Curr. Med. Res. Opin. 2015. Vol. 31. № 6. P. 1117–1127.
2. Клинические рекомендации. Рак легкого. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии // oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/rak_legkogo.pdf.
3. Gainor J.F., Varghese A.M., Ou S.H. et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer // Clin. Cancer Res. 2013. Vol. 19. № 15. P. 4273–4281.
4. Zhang X., Zhang S., Yang X. et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression // Mol. Cancer. 2010. Vol. 9. ID 188.
5. Lisberg A., Cummings A., Goldman J.W. et al. A Phase II study of pembrolizumab in EGFR-mutant, PD-L1+, tyrosine kinase inhibitor naïve patients with advanced NSCLC // J. Thorac. Oncol. 2018. Vol. 13. № 8. P. 1138–1145.
6. Gainor J.F., Shaw A.T., Sequist L.V. et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis // Clin. Cancer Res. 2016. Vol. 22. № 18. P. 4585–4593.
7. Lee C.K., Man J., Lord S. et al. Clinical and molecular characteristics associated with survival among patients treated with checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis // JAMA Oncol. 2018. Vol. 4. № 2. P. 210–216.



8. Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., Haber D. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer // Nat. Rev. Cancer. 2007. Vol. 7. № 3. P. 169–181.
9. Yoon H.-Y., Ryu J.-S., Sim Y.S. et al. Clinical significance of EGFR mutation types in lung adenocarcinoma: a multi-centre Korean study // PLoS One. 2020. Vol. 15. № 2. P. e0228925.
10. Buonerba C., Iaccarino S., Dolce P. et al. Predictors of outcomes in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer receiving EGFR tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis // Cancers (Basel). 2019. Vol. 11. № 9. P. 1259.
11. Lee C.K., Davies L., Wu Y.L. et al. Gefitinib or erlotinib vs chemotherapy for EGFR mutation-positive lung cancer: individual patient data meta-analysis of overall survival // J. Natl. Cancer Inst. 2017. Vol. 109. № 6.
12. Fukuoka M., Wu Y.-L., Thongprasert S. et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS) // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 21. P. 2866–2874.
13. Soria J.-C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 2. P. 113–125.
14. Злокачественные новообразования в России в 2018 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, 2019.
15. Barta J.A., Zinner R.G., Unger M. Lung cancer in the older patient // Clin. Geriatr. Med. 2017. Vol. 33. № 4. P. 563–577.
16. Takayuki N., Keiko T., Junji U. et al. Advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients: patient features and therapeutic management // Biomed. Res. Int. 2018.
17. Furuta H., Uemura T., Yoshida T. et al. Efficacy and safety data of osimertinib in elderly patients with NSCLC who harbor the EGFR T790M mutation after failure of initial EGFR-TKI treatment // Anticancer Res. 2018. Vol. 38. № 9. P. 5231–5237.
18. Inoue A., Kobayashi K., Usui K. et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 9. P. 1394–1400.
19. Nakashima K., Kimura M., Akamatsu H. et al. Osimertinib for patients with EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer and a poor performance status // Jpn. J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 49. № 7. P. 671–675.
20. Liam C.-K. Central nervous system activity of first-line osimertinib in epidermal growth factor receptor-mutant advanced non-small cell lung cancer // Ann. Transl. Med. 2019. Vol. 7. № 3. P. 61.
21. Magnuson W.J., Lester-Coll N.H., Wu A.J. et al. Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naïve epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: a retrospective multi-institutional analysis // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35. № 10. P. 1070–1077.
22. Xie L., Nagpal S., Wakelee H.A. et al. Osimertinib for EGFR-mutant lung cancer with brain metastases: results from a single-center retrospective study // Oncologist. 2019. Vol. 24. № 6. P. 836–843.
23. Bansal P., Rusthoven C., Bumber Y., Gan G.N. The role of local ablative therapy in oligometastatic non-small-cell lung cancer: hype or hope // Future Oncol. 2016. Vol. 12. № 23. P. 2713–2727.
24. Monaco E.A., Faraji A.H., Berkowitz O. et al. Leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy plus radiosurgery versus radiosurgery alone for metastatic lung cancer // Cancer. 2013. Vol. 119. № 1. P. 226–232.

The Experience of Osimertinib Use in Routine Clinical Practice

Ye.O. Rodionov, PhD^{1,2}, S.A. Tuzikov, PhD, Prof.^{1,2}, S.V. Miller, PhD¹, L.V. Levonyan¹, V.A. Markovich¹

¹ Research Institute of Oncology, FSBRI 'Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences'

² Siberian State Medical University

Contact person: Yevgeny O. Rodionov, rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

The progress in the study of non-small cell lung cancer (NSCLC) allowed us to understand how important it is to know the specific characteristics of each tumor, because they can have significant impact on the prognosis and response to treatment, that is why the molecular genetic testing has become the obligatory stage in the diagnosis of a patient and determines the selection of management strategy for the patient. Conducting such a study allows to identify the group of patients who are recommended the targeted therapy. The most common genetic disorder in NSCLC is the mutation of the epidermal growth factor (EGFR) gene. In our country, among all patients with common NSCLC, the mutation in the EGFR gene is determined in 10% [1]. The first tyrosine kinase inhibitors (TKI) of EGFR significantly changed our ability to treat this group of patients, and today we are already using the third-generation TKI EGFR. However, in routine practice, other clinical characteristics are as well important. This article provides the overview of them, which is accompanied by a clinical example.

Key words: non-small cell lung cancer, epidermal growth factor gene mutation, tyrosine kinase inhibitors



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





¹ Башкирский
государственный
медицинский
университет

² Республиканский
клинический
онкологический
диспансер, г. Уфа

Клинический случай лечения распространенной меланомы вульвы

К.В. Меньшиков, к.м.н.^{1,2}, А.В. Султанбаев, к.м.н.², А.В. Пушкарев²,
И.А. Меньшикова, к.м.н.¹, Д.О. Липатов¹, К.Т. Ахметгареева¹

Адрес для переписки: Константин Викторович Меньшиков, kmenshikov80@bk.ru

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Пушкарев А.В. и др. Клинический случай лечения распространенной меланомы вульвы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 58–64.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-58-64

Злокачественные опухоли женских наружных половых органов редко встречающаяся патология. Менее 10% всех злокачественных опухолей наружных половых органов у женщин приходится на такие нозологии, как меланома, саркома, рак из клеток Меркеля, рак бартолиновой железы. Меланомы женских наружных половых органов локализуются главным образом на вульве и влагалище. Меланома вульвы – второй по распространенности после плоскоклеточного рака тип злокачественных опухолей женских половых органов. По данным различных авторов, на меланому приходится до 7–10% всех злокачественных новообразований вульвы. В настоящее время таргетная терапия генерализованной меланомы признана наиболее эффективным методом. Одним из важных факторов, влияющих на выбор терапии распространенной меланомы, является BRAF-мутация. Частота встречаемости мутации в гене BRAF при меланоме составляет от 30–40 до 70%. Ингибиторы киназ BRAF/MEK относятся к основным компонентам лечения распространенной меланомы при наличии в опухоли мутации в гене BRAF V600. В статье приведен клинический случай лечения генерализованной меланомы вульвы. Пациентке проведено хирургическое лечение в объеме вульвэктомии, пахово-бедренной лимфаденэктомии слева, широкого иссечения метастатической опухоли мягких тканей поясничной области с пластикой дефекта местными тканями и свободным кожным лоскутом. Выявлена активирующая мутация в экзоне гена BRAF типа V600E. После прогрессирования заболевания пациентке проводилась терапия препаратами дабрафениб 150 мг два раза в сутки, траметиниб 2 мг один раз в сутки. После 18 месяцев терапии отмечалось прогрессирование заболевания. Приведенный клинический случай демонстрирует возможности таргетной терапии генерализованной меланомы.

Ключевые слова: меланома, BRAF-мутация, хирургическое лечение, таргетная терапия, редкие опухоли вульвы

Актуальность

Злокачественные опухоли женских наружных половых органов не самая распространенная патология. Заболеваемость злокачественными опухолями вульвы в Российской Федерации, по данным различных авторов, в среднем не превышает двух случаев на 100 тыс. населения. В России в 2018 г. выявлено всего 2068 пациенток со злокачественными новообразованиями вульвы. Пик заболеваемости приходился на возраст 75–79 лет. Удельный вес составил 0,61%.

Менее 10% всех злокачественных опухолей наружных половых органов у женщин связано с такими нозологиями, как меланома, саркома, рак из клеток Меркеля, рак бартолиновой железы.

Меланомы женских наружных половых органов локализуются главным образом на вульве и влагалище – 95 и 3% соответственно. Меланома вульвы – второй по распространенности после плоскоклеточного рака тип злокачественных опухолей женских половых органов. На меланому, по данным различных авторов, приходится до 7–10% всех злокачественных новообразований вульвы. Эта локализация встречается у женщин всех возрастов, пик заболеваемости приходится на возраст 70 лет [1, 2]. Более 90% случаев меланомы вульвы регистрируются у светлокотых женщин [2].



Некоторые авторы разделяют меланому вульвы на два отдельных вида – меланому кожи и слизистой оболочки. По локализации меланома распределяется следующим образом: большие половые губы – 5%, малые половые губы – 11%, обе половые губы – 5%, клитор – 26% [3, 4]. Встречаются как пигментные, так и беспигментные формы – 73 и 27% соответственно. Сателлиты отмечаются в 20% наблюдений. Пятилетняя выживаемость при меланоме вульвы всех стадий составляет 21,7–54%.

Факторы, влияющие на прогноз, схожи с факторами при меланоме кожи. Толщина опухоли по Breslow, наличие изъязвления безусловно влияют на прогноз при меланоме вульвы. По данным многих авторов, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов относится к наиболее неблагоприятным прогностическим факторам [5–7].

В исследовании SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) с участием 644 пациенток общая пятилетняя выживаемость составила 61% [8]. Пожилой возраст, наличие местнораспространенной опухоли, толщина по Breslow, регионарные метастазы являлись независимыми неблагоприятными прогностическими факторами.

Одним из важных факторов, влияющих на выбор терапии распространенной меланомы, считается BRAF-мутация (serine/threonine-protein kinase B-Raf). Частота встречаемости мутации в гене BRAF при меланоме варьируется от 30–40 до 70%. Самой частой разновидностью BRAF-мутации является V600E – замена валина глутамином в 600-м кодоне – до 94% случаев, по данным разных авторов. Реже встречается мутация V600K (5–10%), еще реже мутации V600D и V600R (рис. 1) [9, 10].

В настоящее время таргетная терапия генерализованной меланомы признана наиболее эффективным методом. Зарегистрированы несколько препаратов ингибиторов BRAF/МЕК. Препараты этой группы применяются для неоперабельной или метастатической

меланомы, содержащей мутации в киназном домене, BRAF V600E и BRAF V600E или V600K [11, 12]. В исследовании BREAK-3 – Тафинлар vs дакарбазин (DTIC) в первой линии терапии метастатической меланомы продемонстрирована эффективность таргетной терапии (рис. 2) [11].

Результаты рандомизированных исследований показали, что двойное ингибирование сигнального пути MAPK, которое достигается

при одновременном использовании ингибиторов BRAF и МЕК, обладает более высокой эффективностью по сравнению с ингибитором BRAF в монорежиме [13–15]. Исследование COMBI-V (дабрафениб + траметиниб vs монотерапия вемурафенибом) продемонстрировало лучшие результаты в группе комбинированной терапии по сравнению с группой вемурафениба без ингибитора МЕК (рис. 3) [16].

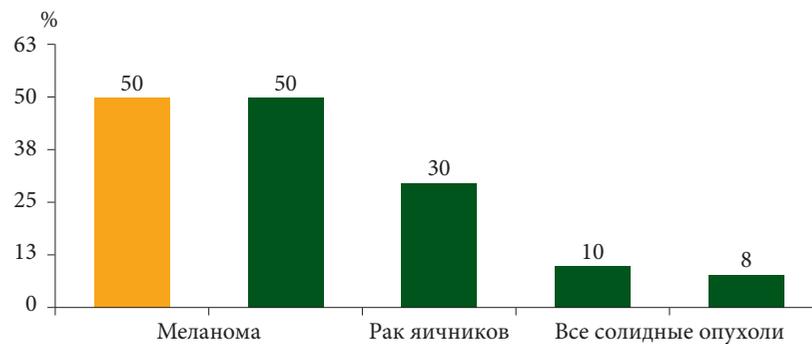


Рис. 1. Частота BRAF-мутаций при злокачественных опухолях

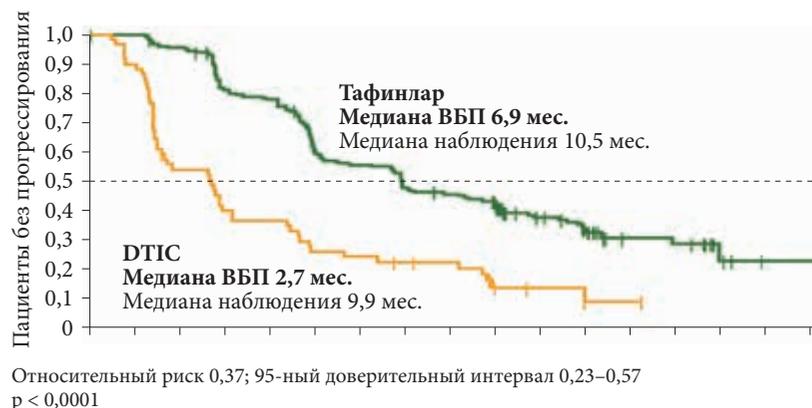


Рис. 2. Исследование BREAK-3: медиана ВВП на фоне терапии Тафинларом составила 6,9 месяца

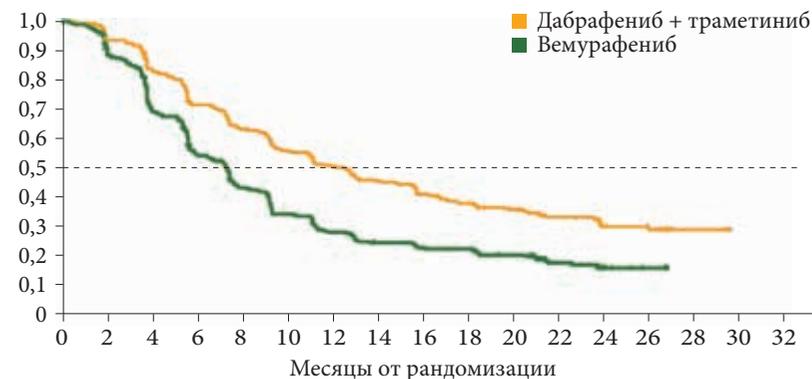


Рис. 3. COMBI-V (дабрафениб + траметиниб): выживаемость без прогрессирования



Рис. 4. Два опухолевидных образования в области левой большой половой губы



Рис. 5. Образование до 6 мм, аналогичное образование до 4 мм

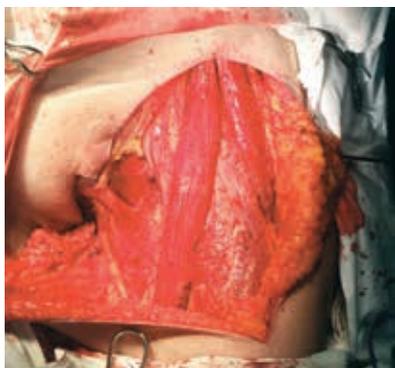


Рис. 6. Вид послеоперационной раны после вульвэктомии с пахово-бедренной лимфаденэктомией

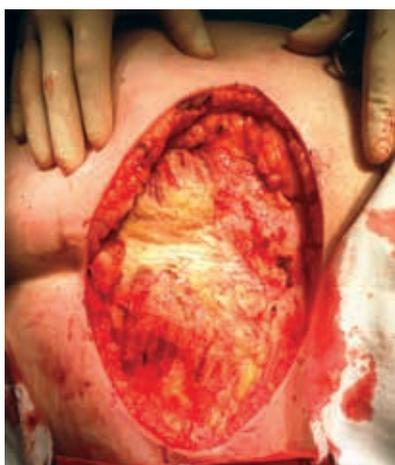


Рис. 7. Вид послеоперационной раны после иссечения метастатической опухоли мягких тканей спины

прогностическая роль отводится толщине опухоли по Breslow, уровню инвазии по Кларку и изъязвлениям.

Распределение по стадиям было следующим:

- T1AN2M1 – одна пациентка;
- T1BN0M0 – две пациентки;
- T2N0M0 – одна пациентка;
- T2N0M1 – одна пациентка;
- T3N1M0 – две пациентки.

Клиническое наблюдение

Пациентка Х., 59 лет, поступила в отделение оперативной онкогинекологии РКОД МЗ РБ 2 сентября 2017 г. При поступлении – жалобы на наличие опухоли мягких тканей поясничной области. Рост образования в течение шести месяцев. При цитологическом исследовании обнаружен метастаз меланомы.

Клинически на момент начала лечения выявлено на вульве, в области левой большой половой губы неправильной формы два опухолевидных образования – 6 и 4 мм (рис. 4 и 5). Результат цитологического исследования – меланома.

В мягких тканях поясничной области на уровне крестца – плотное опухолевидное образование до 5 × 6 см с участками прорастания кожи. В левой паховой области два увеличенных подвижных лимфоузла до 2 см в наибольшем измерении. Цитологически в лимфоузле метастаз меланомы.

14 сентября 2017 г. под интубационным наркозом проведена комбинированная операция: вульвэктомия, пахово-бедренная лимфаденэктомия слева, широкое иссечение метастатической опухоли мягких тканей поясничной области с пластикой дефекта местными тканями и свободным кожным лоскутом (рис. 6 и 7).

При гистологическом исследовании выявлена меланома вульвы. Метастазы в паховые лимфоузлы, мягкие ткани поясничной области. При ИГХ-исследовании в клетках опухоли установлена экспрессия HMB45, мелани-

Таким образом, ингибиторы киназ BRAF/MEK являются основными компонентами лечения распространенной меланомы при наличии в опухоли мутации в гене BRAF V600. Опухолевый материал, предпочтительно метастатического происхождения, должен быть исследован на наличие мутации BRAF V600 [17–20].

В отсутствие мутации BRAF V600 рекомендуется определение мутаций NRAS, с-KIT (для меланомы слизистой оболочки и акрально-лентигинозной меланомы кожи), GNA11 и GNAQ (для увеальной меланомы).

Цель исследования – проанализировать и описать редкий случай терапии генерализованной меланомы вульвы.

Материал и методы

По данным Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ, в период с 2014 по 2019 г. с диагнозом «меланома вульвы» наблюдались семь пациенток. Медиана возраста составила 54,3 года (+13,2–16,5). Стадирование проводилось согласно TNM/AJCC (8-е издание Классификации злокачественных опухолей 2017 г.). Данная система стадирования предназначена для кожных меланом, ведущая



на А. Не обнаружена экспрессия p53, виментина, цитокератина 5, EMA, BerEp4. Стадия заболевания по TNM/AJCC – T1AN2M1.

Заживление послеоперационных ран проходило с некоторыми сложностями, рана в поясничной области с вторичным натяжением (рис. 8 и 9).

С ноября 2017 г. отмечалось прогрессирование заболевания. При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ КТ)/GE Discovery 610, с использованием РФП 18F – ФДГ, выявлен распространенный процесс (рис. 10).

При молекулярно-генетическом исследовании методом ПЦП с высокоразрешающим плавлением, прямым секвенированием, выполненным на приборах PCR Biorad CFX и ABI 3500, образца опухоли обнаружена активирующая мутация в экзоне гена BRAF типа V600E (с. 1799T>A) (NM_004333). При исследовании полученного образца ДНК не зафиксировано активирующих мутаций в 2-м и 3-м экзонах гена NRAS (NM_002542). Не выявлено также активирующих мутаций в исследуемых экзонах гена KIT (NM_001093772).

Согласно клиническим рекомендациям, в связи с наличием активирующих мутаций BRAF пациентке начата таргетная терапия препаратами дабрафениб 150 мг два раза в сутки, траметиниб 2 мг один раз в сутки.

Эффективность проводимой терапии оценивали методом ПЭТ КТ – GE Discovery 610 с использованием РФП 18F – ФДГ с 12-недельным интервалом.

Безопасность проводимого лечения контролировалась физикальными осмотрами, оценкой клинических анализов (гематологический, биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи). Осмотр с клиническими анализами проводился один раз в две недели. На ЭКГ в 12 стандартных отведениях оценивался интервал QT. ЭКГ проводилась с че-

тырехнедельным интервалом. Нежелательные явления оценивали по шкале СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 5.0.

Результаты и обсуждение

Во время проводимой терапии комбинацией «дабрафениб и траметиниб» отмечались следующие нежелательные явления: пирексия, слабость, кожная токсичность, гиперкератоз, алопеция, ладонно-подошвенный синдром.

Распределение нежелательных явлений по степени выраженности представлено в таблице.

Зафиксировано два эпизода нежелательных явлений, потребовавших хирургического лечения.

На пятый месяц терапии на коже спины зарегистрирован рост экзофитной опухоли (рис. 11). Опухоль иссечена в пределах здоровых тканей. Морфологически – плоскоклеточный рак.

Аналогичная опухоль кожи нижней трети правой голени удалена на 11-м месяце терапии. Морфологическое заключение идентично предыдущему.

Длина интервала QT на ЭКГ в 12 стандартных отведениях не превышала 480 мс. Фракция выброса левого желудочка на момент начала лечения – 59%. Во время лечения данный показатель не снижался. Клинических признаков кардиотоксичности во время лечения не наблюдалось.

Дважды за период лечения пациентке проводилось офтальмологическое обследование. Офтальмологической токсичности не выявлено.

Динамика уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на фоне терапии оценивалась ежемесячно. Уровень ЛДГ на момент начала терапии составил 1044 ЕД/мл, отмечался самый низкий уровень на девятом месяце терапии – 275 ЕД/мл, рост с 17-го месяца до 870 ЕД/мл, на момент зарегистрированного прогрессирования – 1428 ЕД/мл (рис. 12).

Нежелательные явления корректировались в соответствии с кли-



Рис. 8. Заживление раны поясничной области на десятые сутки вторичным натяжением. Частичный некроз кожного лоскута



Рис. 9. Послеоперационная рана на десятые сутки. Заживление первичным натяжением



Рис. 10. ПЭТ КТ. Генерализация заболевания



Степень выраженности нежелательных явлений

Нежелательное явление	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень	5-я степень
Пирексия		+			
Слабость		+			
Кожная токсичность			+		
Гиперкератоз			+		
Алопеция	+				
Ладонно-подошвенный синдром		+			



Рис. 11. Плоскоклеточный рак кожи спины на фоне проявлений кожной токсичности

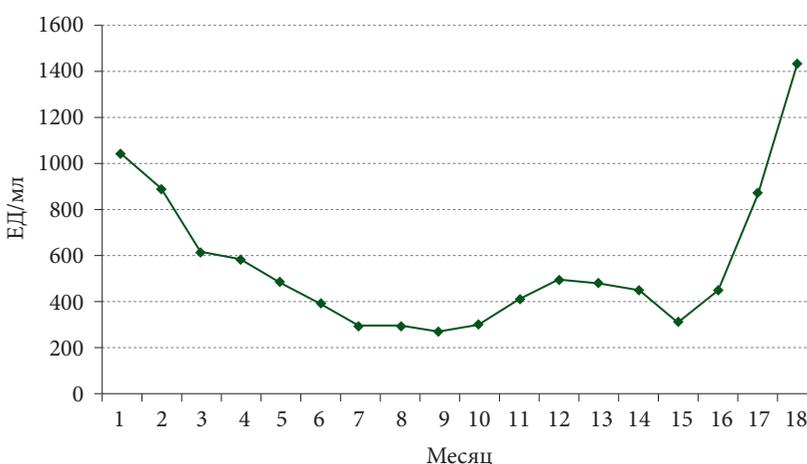


Рис. 12. Динамика уровня ЛДГ во время терапии

ническими рекомендациями. Кожная токсичность купировалась с помощью антигистаминных препаратов и увлажняющих кремов.

При первом эпизоде лихорадки 1-й степени, отмеченном на третьей неделе приема дабрафениба и траметиниба, исклю-

чена инфекционная этиология. Длительность эпизода – семь суток. Максимальная температура тела – 38,7 °С. Купировалась на фоне применения парацетамола 500 мг два раза в сутки.

Алопеция 1-й степени и слабость 2-й степени не потребовали медикаментозной коррекции.

За период лечения редукции доз и пропусков приема препаратов не отмечалось.

Прогрессирование заболевания зарегистрировано после 18 месяцев терапии. Данные контрольной ПЭТ КТ: массивное поражение мягких тканей туловища, новые очаги в костях, паренхиматозных и полых органах брюшной полости. По данным фиброгастроскопии, выявлены метастазы меланомы в слизистой оболочке желудка. Результаты морфологического исследования биоптата подтвердили метастатический процесс. Пациентка умерла на фоне генерализации заболевания.

Выводы

Таргетная терапия ингибиторами BRAF-мутации увеличила продолжительность жизни пациентки с диссеминированной меланомой вульвы с мутацией BRAF V600. ☺

Литература

1. Коржевская Е.В., Кузнецов В.В. Редкие опухоли вульвы (болезнь Педжета, меланома вульвы, саркома вульвы у взрослых, метастатические опухоли) // Практическая онкология. 2006. Т. 7. № 4. С. 221–227.
2. Creasman W.T., Phillips J.L., Menck H.R. A survey of hospital management practices for vulvar melanoma // J. Am. Coll. Surg. 1998. Vol. 188. № 6. P. 670–675.
3. Хейнштейн В.А., Шелехова К.В. Меланомы с веретенноклеточной морфологией: особенности морфологии и биологического поведения // Медицина и образование в Сибири. 2015. № 3. С. 82.
4. Wechter M.E., Gruber S.B., Haefner H.P. et al. A report of 20 cases and review of the literature // J. Am. Acad. Dermatol. 2004. Vol. 50. № 4. P. 554–562.
5. Abramova L., Parekh J., Irvin W.P. et al. Sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: presentation of six cases and a literature review // Ann. Surg. Oncol. 2002. Vol. 9. № 9. P. 840–846.
6. Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base Report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society // Cancer. 1998. Vol. 83. № 8. P. 1664–1678.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Тафинлар® + Мекинист®
(дабрафениб) (траметиниб)

ПРЕВОСХОДЯ ОЖИДАНИЯ

ГОДЫ



ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ С МУТАЦИЕЙ BRAF V600 КОМБИНАЦИЕЙ ТАФИНЛАР® И МЕКИНИСТ® ПОЗВОЛЯЕТ:

- ◆ При применении в адьювантном режиме у больных III стадии после полной резекции опухоли увеличить 3-летнюю общую выживаемость до 86%¹
- ◆ При применении в 1-й линии терапии метастатической меланомы у больных с благоприятным прогнозом* увеличить 5-летнюю общую выживаемость до 55%²

Реклама

РФ ЛП-002274 от 12.10.2018; РУ ЛП-002945 от 24.11.2016

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ПРИМЕЧАНИЕ: Примечание: перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению При одновременном назначении дабрафениба траметинибом ознакомьтесь с соответствующими инструкциями. **ТАФИНЛАР®** Дабрафениб, капсулы 50 мг, 75 мг. Регистрационный номер: ЛП-002274. **МЕКИНИСТ®** Траметиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,5 мг, 2,0 мг. Регистрационный номер: ЛП-002945.

ПОКАЗАНИЯ: • Нерезектабельная или метастатическая меланوما: Тафинлар® и Мекинист® в монотерапии* и/или их комбинация для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. * Препарат Мекинист® не эффективен в монотерапии у пациентов с прогрессированием на фоне предшествующей терапии ингибиторами BRAF. • Распространенный немелкоклеточный рак легкого: препарат Тафинлар® в комбинации с препаратом траметиниб показан для адьювантной терапии у пациентов после тотальной резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** • Взрослые: Тафинлар®: Рекомендуемая доза при применении в монотерапии или в комбинации траметинибом составляет 150 мг/р/д. Мекинист®: Рекомендуемая доза при применении в виде монотерапии или в комбинации с дабрафенибом составляет 2 мг/1 р/д. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Беременность и период грудного вскармливания. • Детский возраст до 18 лет. *Только для препарата Тафинлар®: Повышенная чувствительность к дабрафенибу или другим компонентам, входящим в состав препарата. Противопоказано применение у пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого с «диким» типом гена BRAF в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Только для препарата Мекинист®: Ожесточение вен сетчатки (ОВС). Повышенная чувствительность траметинибу или другим компонентам препарата. **СПЕЦИАЛЬНЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** • Лихорадка, возникающая на фоне терапии, может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией. Требуется мониторинг уровня креатинина сыворотки и функции почек при тяжелой лихорадке и непосредственно после ее разрешения. • Кровотечение: отмечались геморрагические явления, в том числе, обширные кровоизлияния как при монотерапии, так при комбинированном лечении. *Только для препарата Тафинлар®: Плоскоклеточный рак кожи и первичная меланوما: осмотр кожи до начала лечения, в период лечения и через 6 месяцев после его прекращения или до начала другой противоопухолевой терапии. • Внеочередные вторичные/рецидивирующие злокачественные новообразования: контроль в соответствии с клинической необходимостью в течение 6 месяцев после прекращения лечения дабрафенибом или до начала другой противоопухолевой терапии. • Панкреатит: боль в животе неясного генеза требует проведения обследования, включая измерение активности сывороточной амилазы и липазы. *Увеит: контроль офтальмологических симптомов в период лечения. *Только для препарата Мекинист®: «Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)/Дисфункция левого желудочка: Всем пациентам должна проводиться оценка ФВЛЖ до начала и в период проведения лечения. *Ухудшение зрения: Не рекомендуется применение у пациентов с окклюзией вен сетчатки (ОВС) в анамнезе. Необходима консультация офтальмолога перед началом лечения и периодически во время его проведения. При выявлении патологии сетчатки следует немедленно прекратить лечение и обратиться к специалисту. При выявлении ОВС лечение необходимо отменить. * Тромбоз глубоких вен (ТГВ)/Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА): При возникновении ТГВ или ТЭЛА следует немедленно обратиться в соответствующее лечебное учреждение. • Колит и перфорация органов желудочно-кишечного тракта: Следует с осторожностью проводить лечение препаратом Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом у пациентов с факторами риска развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта. При появлении симптомов колита или перфорации органов желудочно-кишечного тракта пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. **РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ:** • Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом: Необходимо использовать эффективные методы контрацепции в период лечения и в течение 4 недель после прекращения терапии дабрафенибом и, по меньшей мере, в течение 4 месяцев после применения последней дозы траметиниба. Дабрафениб может снижать эффективность гормональных контрацептивов, следует пользоваться альтернативными методами контрацепции. • Тафинлар®: Существует риск необратимого нарушения сперматогенеза. • Мекинист®: Может оказывать неблагоприятное влияние. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Монотерапия дабрафенибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. • Очень часто: паллиаума, снижение аппетита, головная боль, кашель, тошнота, рвота, диарея, проявления со стороны кожи (сыпь, гиперкератоз), алопеция, синдром ладони о-подозженной эритродизестезии, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, астения, озноб, утомляемость, лихорадка. Монотерапия траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: Очень часто: артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту, сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, алопеция, утомляемость, периферические отеки, лихорадка. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: • Очень часто: инфекция мочевыводящих путей, нейтропения, назофарингит, снижение аппетита, головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, сухость кожи, зуд, сыпь, акнеформный дерматит, артралгия, миалгия, боль в конечностях, повышенная утомляемость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого: • Очень часто: нейтропения, гипонатриемия, головная боль, головокружение, кровотечение, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, диарея, ухудшение аппетита, запор, эритема, сухость кожных покровов, сыпь, зуд, гиперкератоз (в том числе гиперкератоз, актинический гиперкератоз, себорейный кератоз, фолликулярный кератоз), мышечный спазм, артралгия, миалгия, лихорадка, астения (в том числе повышенная утомляемость и ухудшение самочувствия), отек, повышенная утомляемость, озноб, увеличение активности ЩФ (щелочной фосфатазы). Полный список нежелательных реакций указан в полных инструкциях по применению. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** • Только для препарата Тафинлар®: * Требуется осторожность при одновременном применении с мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4, с препаратами, изменяющими pH желудка. • Дабрафениб может индуцировать CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT и P-гликопротеин. *Только для препарата Мекинист®: Лекарственные взаимодействия неизвестны. **Новartis Фарма АГ, Швейцария.**

* Нормальный уровень ЛДГ и не более трех очагов метастазирования.
1. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. J Clin Oncol. DOI:18.01219; 2. Long et al, J Clin Oncol. 2018 Mar;36(7):667-673.

1207169/TafMek/A4/07.2019/1

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.



ООО «Новartis Фарма». 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72/3.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru



7. Ragnarsson-Olding B.K., Nilsson B.R., Kanter-Lewensohn L.R. et al. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: predictors of survival // Cancer. 1999. Vol. 86. № 7. P. 1285–1293.
8. Sugiyama V.E., Chan J.K., Shin J.Y. et al. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients // Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 110. № 2. Pt. 1. P. 296–301.
9. Forbes S.A., Tang G., Bindal N. et al. COSMIC (The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer): a resource to investigate acquired mutations in human cancer // Nucleic Acids Res. 2010. Vol. 38. P. D652–657.
10. Bauer J., Büttner P., Murali R. et al. BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor, and the degree of solar elastosis at the primary tumor site // Pigment Cell Melanoma Res. 2011. Vol. 24. № 2. P. 345–351.
11. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9839. P. 358–365.
12. Andrews M., Behren A., Chionh F. et al. BRAF inhibitor-driven tumor proliferation in a KRAS-mutated colon carcinoma is not overcome by MEK1/2 inhibition // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 35. P. e448–e451.
13. Anker C., Ribas A., Grossmann A. et al. Severe liver and skin toxicity after radiation and vemurafenib in metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 17. P. e283–e287.
14. Ascierto P., Minor D., Ribas A. et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAFi dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 26. P. 3205–3211.
15. Das Thakur M., Salangsang F., Landman A. et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance // Nature. 2013. Vol. 494. № 7436. P. 251–256.
16. Robert C. LBA4 Oral presentation ESMO 2015. Data cutoff: March 2015.
17. Hauschild A., Grob J., Demidov L. et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM) // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. Suppl. Abstr. 9013.
18. Long G., Stroyakovsky D., Gogas H. et al. COMBI-d: a randomized, double-blinded, phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and trametinib placebo as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. Suppl. Abstr. 9011.
19. Sosman J., Kim K., Schuchter L. et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 8. P. 707–714.
20. Zimmer L., Livingstone E., Hillen U. et al. Panniculitis with arthralgia in patients with melanoma treated with selective BRAF inhibitors and its management // Arch. Dermatol. 2012. Vol. 148. № 3. P. 357–361.

A Clinical Case for the Treatment of Advanced Vulvar Melanoma

K.V. Menshikov, PhD^{1,2}, A.V. Sultanbayev, PhD², A.V. Pushkarev², I.A. Menshikova, PhD¹, D.O. Lipatov¹, K.T. Akhmetgareyeva¹

¹ Bashkir State Medical University

² Republican Clinical Oncology Center, Ufa

Contact person: Konstantin V. Menshikov, kmenshikov80@bk.ru

Malignant tumors of female external genitals are rare pathology. Less than 10% of all malignant tumors of the external woman genitals are accounted for melanoma, sarcoma, cancer from Merkel cells, and Bartholin cancer. External genital melanoma is localized on vulva and vagina. Vulvar melanoma is common type of malignant tumor after squamous cancer. By the authors, about 7–10% of cases neoplasms of the vulva are accounted for melanoma. Nowadays target therapy of generalized melanoma is the most successful treatment. BRAF mutation is the one of important factor that can help to choice tactics of treatment. The frequency of mutation in the BRAF gene in melanoma ranges from 30–40% to 70%. BRAF/MEK kinase inhibitors are the main components of the treatment of advanced melanoma in the presence of a mutation in the BRAF V600 gene in the tumor. In this article, we present clinical case of treatment of advanced vulvar melanoma. Patient had got vulvectomy, left inguinal-femoral lymphadenectomy, wide excision of a metastatic tumor of the soft tissues of the lumbar region with plastic defect local tissues and a free skin flap. An activating mutation in the exon of the BRAF gene type V600E was detected. After disease progression, patient was treated by dabrafenib 150 mg. 2 twice daily, trametinib 2 mg. once a day. Disease progression is recorded after 18 months of therapy. This clinical case demonstrates the possibilities of targeted therapy for advanced melanoma.

Key words: melanoma, BRAF mutation, surgical treatment, targeted therapy, rare vulvar tumors

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

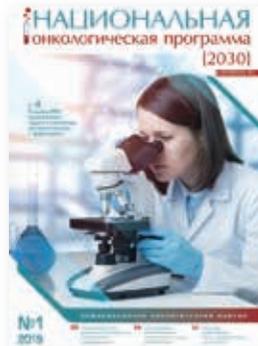
(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Журнал для организаторов здравоохранения



Реклама

ПРЕПАРАТ ТАГРИССО® В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ EGFRm+ pNМРЛ БЕСПРЕЦЕДЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ВВП И ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ¹



Статистически и клинически значимое увеличение
медианы общей выживаемости более 3-х лет

38,6 vs 31,8 МЕС.

при применении
гефитиниба/эрлотииниба
($p=0,0462$)¹

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТАГРИССО®²:

- Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 гена EGFR) у взрослых пациентов.
- Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов.

1. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):1-10. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тагриссо® (осимертиниб), ЛП-004492 от 11.05.2018 с изменениями от 10.02.2020. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3f641f31-0704-409eb8a6-ae67b3bb2d0&# [дата обращения 29.05.2020]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата Тагриссо®

Регистрационный номер: ЛП-004492. Международное непатентованное название: осимертиниб. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, протинкиназы ингибитор. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит действующее вещество: осимертинибу мезилат 47,7 мг, что соответствует осимертинибу 40 мг. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 80 мг содержит действующее вещество: осимертинибу мезилат 95,4 мг, что соответствует осимертинибу 80 мг. **Показания к применению:** Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов. Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к осимертинибу или любому из компонентов препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе. Нарушение функции печени тяжелой степени. Дети и подростки в возрасте до 18 лет [данные отсутствуют]. Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Тагриссо. **Способ применения и дозы:** До назначения препарата Тагриссо следует подтвердить статус мутации в гене EGFR в образцах ткани опухоли или в свободно циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) опухоли, выделенной из плазмы крови, с помощью валидированного теста: делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 (в случае терапии первой линии), мутация T790M (в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR). **Доза:** Рекомендуемая доза осимертиниба – 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития непримемливой токсичности. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. **Способ применения:** Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки. С осторожностью: интерстициальное заболевание легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозитин, зифранор, модифинил), нарушение функции почек тяжелой степени. **Побочное действие:** Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо отражает опыт его применения у 1142 пациентов с мутацией в гене EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в двух рандомизированных исследованиях III фазы (первая линия терапии в исследованиях FLAURA и AURA 3), двух исследованиях, проводимых в одной группе (второй или последующие линии терапии в исследованиях AURA 4x и AURA 2) и в одном исследовании I фазы (первая или последующие линии терапии в исследованиях AURA 1). Большинство нежелательных реакций были I или 2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (49%) и сыпь (47%). Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести составили 9,7% и 0,9%, соответственно. У 2,1% пациентов, получивших препарат Тагриссо в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 4,3% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций. Определение частоты побочных реакций: очень часто [≥1/10], часто [от ≥1/100 до <1/10], нечасто [от ≥1/1000 до <1/100], редко [от ≥1/10,000 до <1/1,000], очень редко (<1/10,000), неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным). **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях FLAURA и AURA (AURA 3, AURA 4x, AURA 2 и AURA 1):** Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – интерстициально-подобные легочные (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,5%). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,2%), очень часто – стоматит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%). Нарушения со стороны

органов зрения: нечасто – кератит (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%). Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – сыпь (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,9%), очень часто – сухость кожи (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%), очень часто – паронихия (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%), очень часто – зуд (частота нежелательных реакций 3-4 степени – 4,1%). Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA (степень определяли по CTCAE): Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициально-подобные легочные – любая степень – 3,9%, степень 3 и выше – 1,1%. Нарушения со стороны органов зрения: кератит – любая степень – 0,4%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 2,2%, стоматит – любая степень – 29%, степень 3 и выше – 0,7%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 1,1%, сухость кожи – любая степень – 36%, степень 3 и выше – 0,4%, паронихия – любая степень – 35%, степень 3 и выше – 0,4%, зуд – любая степень – 17%, степень 3 и выше – 0,4%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,1%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 31%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 72%, степень 3 и выше – 0,4%, снижение количества лимфоцитов – любая степень – 63%, степень 3 и выше – 5,6%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 3,0%. **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AURA 3 (степень определяли по CTCAE):** Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициально-подобные легочные – любая степень – 3,6%, степень 3 и выше – 0,4%. Нарушения со стороны органов зрения: кератит – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 1,1%, стоматит – любая степень – 15%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 34%, степень 3 и выше – 0,7%, сухость кожи – любая степень – 23%, степень 3 и выше – 0%, паронихия – любая степень – 22%, степень 3 и выше – 0%, зуд – любая степень – 13%, степень 3 и выше – 0%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,4%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 46%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 61%, степень 3 и выше – 1,1%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 27%, степень 3 и выше – 2,2%. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников).** Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Дополнительная информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенкаФармасьютикалз», Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, ул. 30, тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 99. TAG_RU-6714. Дата одобрения: 10.03.2020. Дата истечения: 10.03.2022.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомиться, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.



ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru



Реклама
ИКС/07/36-06/05/2020