

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

онкология, гематология
и радиология №1, 2017

№

6

Эволюция подходов
к лечению HR+/HER2-
метастатического рака
молочной железы

20

Как управлять
переносимостью
терапии
ипилимумабом

24

Простые и сложные
вопросы диагностики
нейроэндокринных
опухолей

30



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ПЕРВЫЙ ИНГИБИТОР CDK 4/6 МЕНЯЕТ СТАНДАРТЫ* ТЕРАПИИ HR+/HER2- мРМЖ

PALOMA-3: рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, (N=521)³

Пре-/перименопауза**	✓	ИБРАНСА® в комбинации с фулвестрантом УДВАИВАЕТ ВБП³ у женщин с HR+/HER2- мРМЖ, при прогрессировании на фоне гормонотерапии (в том числе при прогрессии во время или < 12 месяцев после завершения адъювантной гормонотерапии) ³
Постменопауза	✓	
Терапия первой линии	✓	
Последующие линии терапии	✓	
Метастазы во внутренние органы	✓	
Метастазы в кости	✓	

*NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

комбинации палбоциклиб + фулвестрант присвоен наивысший уровень рекомендаций (категория 1)²

мРМЖ = метастатический рак молочной железы; ВБП = выживаемость без прогрессирования

** PALOMA-3: все женщины в перименопаузе получали гозерелин в течение всего исследования³

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИБРАНСА®

Регистрационный номер: ЛП-003878. **Международное непатентованное название:** палбоциклиб. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** 1 капсула содержит активное вещество палбоциклиб 75мг, 100мг, 125мг. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор протенинтинрозинкиназы. **Код АТХ:** L01XE33. **Показания к применению:** Препарат Ибранса в сочетании с фулвестрантом показан для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), после предшествующей гормональной терапии. **Противопоказания:** - повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата; - умеренное или тяжелое нарушение функции печени (общий билирубин > 1,5 × ВГН при любом уровне активности АСТ) (применение при данных состояниях не изучалось); - тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин) (применение при данном состоянии не изучалось); - необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось); - беременность и период грудного вскармливания (находящийся и строго контролируемых исследований не проводился); - детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **С осторожностью:** Препарат Ибранса следует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы. **Способ применения и дозы:** препарат Ибранса следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя проглатывать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) таким образом, полный цикл составляет 28 дней) в сочетании с фулвестрантом в дозе

500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Перед началом и во время лечения препаратом Ибранса в сочетании с фулвестрантом женщины в перименопаузе должны пройти курс лечения агонистом релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ) в соответствии с локальной клинической практикой. **Модификация дозы:** Модификация дозы препарата Ибранса рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в таблицах 1, 2 и 3 (также см. разделы «Особые указания» и «Побочные действия»). **Перед применением необходимо внимательно изучить инструкцию по применению. Побочные действия:** Следующие побочные явления отмечались: очень часто (≥ 1/10) и часто (≥ 1/100 и < 1/10): очень часто – инфекция, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; пониженный аппетит; головная боль; стоматит; тошнота, диарея, рвота, запор; утомляемость; сыпь; alopecia; часто – нечеткость зрения, увеличение слезотечения, сухость глаз; дисгевзия; носовое кровотечение, сухость кожных покровов, общая слабость, гипертермия. **Передозировка:** Антитод палбоциклиба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом Ибранса должна включать общую поддерживающую терапию. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 2 года. **Полная информация** представлена в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003878 от 5.10.2016).

Список литературы:

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ИБРАНСА®.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer Version 1.2016, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf, Accessed March 2016.
3. Cristofani M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-14 3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439.

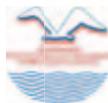
IX Съезд онкологов России

14–16 июня 2017 г.

Конгресс–холл, ул. Заки Валиди, д. 2, г. Уфа,
Республика Башкортостан, Россия



AOR Ассоциация
Онкологов
России



Федеральный
научно-исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Блохина



Уважаемые коллеги!

14–16 июня 2017 года в Уфе состоится IX Съезд онкологов России

Организаторы

- Ассоциация онкологов России
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина
- Министерство здравоохранения Республики Башкортостан
- Ассоциация онкологов Приволжского федерального округа

Президент съезда

Давыдов Михаил Иванович
Председатель правления Ассоциации онкологов России, директор ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России, академик РАН, профессор

Научная программа

Организационные вопросы в онкологии

- Национальная противораковая программа
- Организация онкологической помощи населению РФ
- Финансирование онкологической помощи
- Образовательные программы в онкологии
- Государственно–частное партнерство
- Канцер–регистры
- Лекарственное обеспечение
- Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь
- Добровольное медицинское страхование и программы разделения рисков
- Юридические аспекты функционирования онкологических учреждений

Профилактика, диагностика и лечение опухолей различной локализации

- Нейроонкология
- Опухоли головы и шеи
- Опухоли торакальной локализации
- Опухоли абдоминальной локализации
- Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны
- Онкопроктология
- Нейроэндокринные опухоли
- Онкоурология
- Опухоли молочной железы
- Онкогинекология
- Опухоли костей и мягких тканей
- Онкогематология
- Интенсивная терапия и реанимация
- Онкопедиатрия
- Реабилитация и паллиативная помощь
- Онкоиммунология
- Фундаментальные вопросы онкологии

Регистрационный взнос

Для членов Ассоциации онкологов России участие бесплатное. Для остальных участников предусмотрен регистрационный взнос, сумма и способы оплаты которого указаны на сайте съезда www.aor2017.ru

Предварительная бесплатная регистрация на сайте www.aor2017.ru обязательна для всех участников!

Участники, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение бейджа участника, сертификата и комплекта официальных материалов съезда (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.), а также присутствие на всех заседаниях и симпозиумах.
E-mail: accsom@aor2017.ru

Тезисы

Тезисы для публикации необходимо подать не позднее 1 марта 2017 г. через сайт www.aor2017.ru, правила оформления размещены на сайте. Публикация тезисов бесплатная. Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Научный комитет съезда оставляет за собой право отклонить поданные работы. Тезисы не редактируются.
E-mail: accsom@aor2017.ru

Размещение в гостинице

Информация о гостиницах г. Уфы после 1 февраля 2017 г. будет размещена на сайте съезда www.aor2017.ru. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Выставка

В рамках работы съезда пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, диагностического, терапевтического и лабораторного оборудования, хирургического инструментария, оборудования для медицинских помещений и операционных, продуктов лечебного питания и др.

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Телефон/факс: (495) 660–6004, Телефон: (495) 517–7055

E-mail: commerce@aor2017.ru

Макарова Татьяна Владимировна

Организационная поддержка

ООО «Медицинское
маркетинговое агентство»

Информационная поддержка

Издательство «Династия»



www.aor2017.ru



КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO «МЕЛАНОМА»

8 апреля 2017, Москва | Кортъярд Марриотт Москва Центр

Регистрация открыта на сайте RosOncoWeb до 31 марта 2017
www.rosoncoweb.ru

Эффективная
фармакотерапия. 6/2017.
Онкология, гематология
и радиология. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор
член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь
докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА
докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ
докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС
докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН
докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН
докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ
докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ
докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ
докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ
докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления
«Онкология, гематология и радиология»**
А.М. ГАРИН (раздел «Онкология»),
И.Л. ДАВЫДКИН (раздел «Гематология»),
Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА,
Н.С. БЕСОВА, М.Б. БЫЧКОВ, С.Л. ГУТОРОВ,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ,
В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

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

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

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

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 10 000 экз.
Выходит 6 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedpr.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.umedpr.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Клиническая эффективность

- М.В. КОПП, И.А. КОРОЛЕВА, А.А. НИЖЕГОРОДЦЕВА,
А.В. БАЛАНДИНА, Е.В. МАКАРОВА-ГОРБАЧЕВА
Пертузумаб: рекордная выживаемость при HER2-положительном
метастатическом раке молочной железы 6

Обзор

- Н.В. ДЕНЬГИНА
Особые показания к адъювантной лучевой терапии
при раке молочной железы T2N1M0 после радикальной мастэктомии 12

Мнение эксперта

- М.В. КОПП
Клиническое мышление и клинические рекомендации:
где золотая середина в терапии метастатического рака молочной железы 16

Медицинский форум

- Прорыв в терапии HR+/HER2- метастатического рака молочной железы 20
Иммуноонкология – новая эра в лечении меланомы 24
Нейроэндокринные опухоли глазами врача и пациента 30

Effective Pharmacotherapy. 2017.
Issue 6. Oncology, Hematology
& Radiology. Issue 1

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

A.M. GARIN (Section Oncology),

I.L. DAVYDKIN (Section Hematology),

B.Ya. ALEXEYEV,

Ye.V. ARTAMONOVA,

N.S. BESOVA,

M.B. BYCHKOV,

S.L. GUTOV,

A.A. MESHCHERYAKOV,

I.G. RUSAKOV,

V.F. SEMIGLAZOV,

A.G. TURKINA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

A. KOCHETKOVA,

(a.kochetkova@medforum-agency.ru)

Contents

Clinical Studies

- M.V. KOPP, I.A. KOROLEVA, A.A. NIZHEGORODTSEVA,
A.V. BALANDINA, Ye.V. MAKAROVA-GORBACHEVA
Pertuzumab: Record Survival in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer 6

Review

- N.V. DENGINA
Special Indications for Adjuvant Radiotherapy
in Breast Cancer T2N1M0 after Radical Mastectomy 12

Expert Opinion

- M.V. KOPP
Clinical Thinking and Clinical Recommendations:
Where the Golden Mean in Drug Therapy of Metastatic Breast Cancer 16

Medical Forum

- A Breakthrough in Therapy of HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer 20
Immunoncology – a New Era in the Treatment of Melanoma 24
Neuroendocrine Tumors Viewed by Doctor and Patient 30



4-Я ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МНИОИ ИМ. П.А. ГЕРЦЕНА

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

24–25 ноября 2017 года в Москве пройдет 4-я Всероссийская научно-практическая конференция «Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии. Современные тенденции, проблемы и перспективы». К участию приглашаются врачи анестезиологи-реаниматологи, онкологи, хирурги, врачи функциональной диагностики и все заинтересованные специалисты.

ПРОГРАММНЫЕ ВОПРОСЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Особенности периоперационного ведения онкологических больных
- Технологии ускоренного восстановления в онкохирургии
- Инфекция в онкохирургии
- Проблемы обезболивания в онкологии
- Обеспечение специальных методов лечения в онкологии
- Обеспечение онкологических пациентов высокого риска

Участие в конференции для врачей бесплатное.
На сайте открыта предварительная регистрация.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ: REONCO.RU

КОНТАКТЫ

ПО ВОПРОСАМ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

Дмитрий Плешков, тел. +7(926)610-91-79, pleshkov@reonco.ru

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ И СПОНСОРСТВА:

Ольга Салтыкова, тел. +7(916)378-83-37, saltykova@reonco.ru

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР





¹ Медицинский университет «Ревиз», г. Самара

² Областной клинический онкологический диспансер, г. Самара

Пертузумаб: рекордная выживаемость при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы

М.В. Копп¹, И.А. Королева¹, А.А. Нижегородцева²,
А.В. Баландина², Е.В. Макарова-Горбачева²

Адрес для переписки: Михаил Валериевич Копп, mvkopp@mail.ru

Проанализирован клинический случай длительного эффективного применения комбинации «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» у пациентки с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы (РМЖ) (клиническое исследование WO20698 CLEOPATRA). На фоне указанной терапии наблюдался регресс метастазов в печени на 62%. Продолжительность терапии составила 79 месяцев без признаков прогрессирования и с хорошим качеством жизни. Выживаемость без прогрессирования увеличилась на 6,1 месяца (относительный риск (ОР) 0,62; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,75; $p < 0,001$). Достигнут рекордный выигрыш в общей выживаемости – 15,7 месяца (ОР 0,68; 95% ДИ 0,56–0,84; $p = 0,0002$). Режим «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» рекомендован для первой линии терапии HER2-положительного метастатического или местно-распространенного неоперабельного РМЖ.

Ключевые слова: пертузумаб, трастузумаб, метастатический рак молочной железы

Введение

В течение последних десятилетий терапия рака молочной железы (РМЖ) претерпела существенные изменения. Определение уровня экспрессии в опухоли рецепторов эстрогенов, рецепторов прогестерона и рецептора HER2 стало рутинной практикой во всех российских онкологических центрах. Гиперэкспрессия HER2 в опухоли выявляется у 20–25% больных РМЖ. Планирование противоопухолевого лечения начинается с определения подтипа РМЖ.

До начала эры таргетной терапии больные HER2-положительным метастатическим РМЖ составляли группу крайне неблагоприятного

прогноза. Появление сначала таргетного препарата трастузумаба, затем лапатиниба, а главное – возможность использования этих препаратов в рутинной практике коренным образом изменили судьбу больных HER2-положительным РМЖ [1–3]. Добавление к химиотерапии первой линии трастузумаба позволило значительно увеличить выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость при метастатическом HER2-положительном РМЖ [4]. Теперь пациентки с метастатическим РМЖ могут успешно получать одну линию терапии в течение нескольких лет.

К сожалению, часть больных не отвечает на терапию трастузумабом или

перестает отвечать на нее спустя время после начала терапии. Примерно у 15% больных HER2-положительным РМЖ отмечается первичная или приобретенная резистентность к трастузумабу [5]. Научный поиск в этой области привел к разработке еще одного анти-HER2-препарата – пертузумаба. Пертузумаб является гуманизированным моноклональным антителом, связывается с внеклеточным доменом II рецептора HER2 опухоли и препятствует димеризации (образованию пар) рецепторов. Пертузумаб и трастузумаб имеют разные точки приложения на рецепторе HER2.

Семейство рецепторов эпидермального фактора роста хорошо изучено. В него входят четыре трансмембранных тирозинкиназных рецептора: EGFR (erB1), HER2 (erB2), HER3 (erB3) и HER4 (erB4). HER2 отличается от других рецепторов семейства тем, что для его активации не требуется соединения с лигандом. Во внеклеточном домене рецептора HER2 различают четыре части с различными функциями. Пертузумаб блокирует субдомен II, который необходим для димеризации с другими рецепторами семейства erB, а трастузумаб блокирует субдомен IV. Все рецепторы эпидермального фактора роста активны только в виде димеров, причем могут образовываться не только гомодимеры (например, HER2/HER2), но и более активные гетеродимеры. Наиболее активным гетеродимером является HER2/HER3. Считается, что именно образование таких пар рецепторов способствует развитию резистентности к трастузумабу.



Исследования трастузумаба и пертузумаба

В исследовании второй фазы монотерапия пертузумабом при метастатическом РМЖ оказалась эффективной после прогрессирования на фоне трастузумаба [6]. Понимание механизма действия пертузумаба позволяет предположить, что пертузумаб и трастузумаб должны использоваться одновременно для блокирования различных субдоменов рецептора HER2 и прерывания нескольких сигнальных путей. В исследовании второй фазы больные метастатическим РМЖ после прогрессирования на фоне трастузумаба получали комбинацию пертузумаба и трастузумаба. Новая комбинация продемонстрировала высокую эффективность и благоприятный профиль токсичности [7].

Эффективность комбинации пертузумаба и трастузумаба изучали в международном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы WO20698 CLEOPATRA [8]. Эффективность терапии первой линии HER2-положительного метастатического РМЖ в режиме «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» сравнивали с таковой комбинации «трастузумаб + доцетаксел». В исследовании участвовали 808 пациенток с HER2-положительным метастатическим РМЖ, ранее не получавших лечения по поводу метастатической болезни. Первичной целью исследования стала выживаемость без прогрессирования по независимой оценке экспертов, дополнительными целями – общая выживаемость и профиль безопасности. Средний возраст больных составил 54 года (27–89 лет). У 48% пациенток опухоль была эстроген- и/или прогестерон-положительной. Неоадъювантную или адъювантную терапию ранее получили 47% больных. Следует отметить, что лишь 10,5% пациенток ранее получили адъювантные режимы, содержавшие трастузумаб. С того момента прошло более 12 месяцев. У 78% больных имели место висцеральные метастазы.

Пертузумаб назначали в нагрузочной дозе 840 мг, затем по 420 мг один раз в три недели, трастузумаб – в стандартном режиме: нагрузочная доза 8 мг/кг, затем по 6 мг/кг

один раз в три недели. Доцетаксел в дозе 75 мг/м² вводили также один раз в три недели. Была предусмотрена эскалация дозы доцетаксела до 100 мг/м² при отсутствии выраженной гематологической токсичности. После минимум шести (или более до достижения максимального ответа) циклов доцетаксела в отсутствие прогрессирования пациентки продолжали получать только таргетную терапию в режиме «пертузумаб + трастузумаб» или «плацебо + трастузумаб». Уже первый промежуточный анализ при медиане наблюдения 19,3 месяца продемонстрировал высокую эффективность новой комбинации. Объективный ответ (полный + частичный) был достигнут у 80,2% больных в группе двух анти-HER2-препаратов и у 69,3% больных группы «плацебо + трастузумаб» (p = 0,001). По оценке независимых экспертов, медиана выживаемости без прогрессирования в группе больных, получавших комбинацию «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел», достигла 18,5 месяца. В группе трастузумаба и доцетаксела аналогичный показатель составил 12,4 месяца (относительный риск (ОР) 0,62; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,75; p < 0,001). Таким образом, первичная цель исследования была достигнута. В подгруппе больных, которые ранее не получали трастузумаб, различие в показателях медианы выживаемости без прогрессирования было

еще значительнее – 21,6 и 12,6 месяца соответственно (ОР 0,6; 95% ДИ 0,43–0,83).

Второй промежуточный анализ был проведен при медиане наблюдения 29,7 месяца в основной группе и 30,1 месяца – в контрольной [9]. Второй промежуточный анализ продемонстрировал впечатляющее преимущество нового режима. Отношение рисков смерти от прогрессирования РМЖ составило 0,66 (p = 0,0008). В связи с этим был проведен кроссовер и больные группы плацебо перевели на более эффективную терапию комбинацией пертузумаба и трастузумаба.

В 2014 г. был представлен финальный анализ данных об общей выживаемости при медиане наблюдения 50 месяцев [10]. Медиана общей выживаемости в группе пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела составила 56,5 месяца, в группе плацебо, трастузумаба и доцетаксела – 40,8 месяца (ОР 0,68; 95% ДИ 0,56–0,84; p = 0,0002) (рис. 1). На основании данных исследования CLEOPATRA комбинация «трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел» была рекомендована в качестве первой линии терапии метастатического HER2-положительного РМЖ. Наиболее частыми (частота выше 25% или разница между группами, превышающая 5%) нежелательными явлениями, зарегистрированными в группе пертузумаба, были диарея, сыпь, воспаление слизистых оболочек, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, зуд, фебрильная

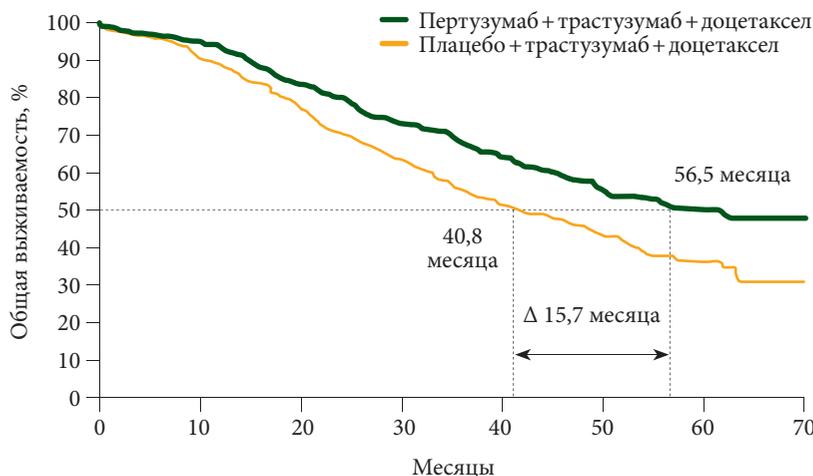


Рис. 1. Медиана общей выживаемости (при медиане наблюдения 50 месяцев)



нейтропения, сухость кожи, мышечные спазмы.

Был проведен подгрупповой анализ в зависимости от возраста пациенток (< 65 лет и ≥ 65 лет) [11]. Интересно, что в подгруппе больных в возрасте 65 лет и старше, которых в исследовании было 15,7%, отмечалась очень высокая эффективность исследуемой комбинации. Более пожилые больные получили в среднем шесть циклов терапии доцетакселом против восьми циклов у больных моложе 65 лет. Объективный ответ у пациенток в возрасте 65 лет и старше зафиксирован в 84% случаев в группе пертузумаба и 75,9% случаев в группе плацебо. Объективный ответ у пациенток моложе 65 лет имел место в 79,5% случаев в группе пертузумаба и 68% случаев в группе плацебо. Медиана выживаемости без прогрессирования для больных в возрасте 65 лет и старше составила 21,6 месяца в группе пертузумаба и 10,4 месяца в группе плацебо

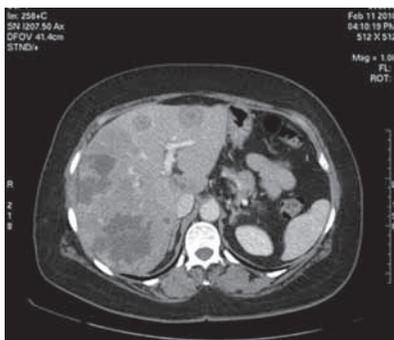


Рис. 2. Множественные метастазы в печени (компьютерная томография, февраль 2010 г.)

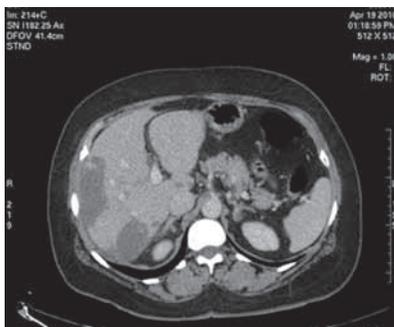


Рис. 3. Уменьшение размеров метастазов в печени (компьютерная томография, апрель 2010 г., через девять недель после начала терапии)

(ОР 0,52; 95% ДИ 0,31–0,86). У пациенток моложе 65 лет аналогичный показатель достиг 17,2 месяца в группе пертузумаба и 12,5 месяца в группе плацебо (ОР 0,65; 95% ДИ 0,53–0,80). Интерпретировать полученные данные следует осторожно, поскольку подгруппа пожилых больных была относительно невелика, у них реже отмечались висцеральные метастазы, не так много больных ранее получали трастузумаб. Тем не менее для клинической практики важно, что проведение шести циклов с использованием комбинации «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» оказалось высокоэффективным. Частота развития нежелательных явлений у пожилых пациенток была несколько выше, чаще развивались диарея, периферическая нейропатия. В то же время влияния на функцию сердечной мышцы не зарегистрировано.

Данные исследования CLEOPATRA показывают, что комбинация «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» наиболее эффективна в первой линии терапии HER2-положительного метастатического РМЖ.

Клинический случай

Больная Б. 1952 г. р. Диагноз: рак левой молочной железы T4bN1M0, состояние после комплексного лечения в 2008 г. Прогрессирование в 2009 г. Метастатическое поражение костей и печени (IV клиническая группа).

В марте 2008 г. выявлен рак левой молочной железы T4bN1M0. Гистологическое заключение (трепанбиопсия) – инфильтрирующий рак молочной железы. При иммуногистохимическом исследовании рецепторы эстрогенов – 7, рецепторы прогестерона – 4, HER2-«3+». Было проведено комплексное лечение: четыре цикла неоадьювантной химиотерапии по схеме FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфамид), радикальная мастэктомия по Маддену слева, послеоперационная лучевая терапия (40–46 Гр), четыре цикла адьювантной химиотерапии по схеме FAC (суммарная доза доксорубина – 326 мг/м²). Гистологическое исследование послеоперационного материала: инфильтрирующий протоковый рак, первая степень лечебного патоморфоза.

Метастаз в одном из 16 лимфоузлов. Адьювантная химиотерапия завершена в ноябре 2008 г. В декабре 2008 г. пациентка начала получать тамоксифен 20 мг/сут.

Прогрессирование заболевания в декабре 2009 г. Выявлен метастаз в правом тазобедренном суставе. Проведена лучевая терапия 25 Гр (по 5 Гр) на эту область. В январе 2010 г. обнаружены метастазы в печени. В феврале 2010 г., по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, в печени (рис. 2) определены множественные метастатические очаги. Наибольшие из них в S7 – 7 × 6 см, S5/S8 – 6,5 × 4,2 см, S8 – 3,7 × 2,9 см, S3 – 3,1 × 2,2 см, S1 – 4 × 2,3 см. Кроме того, были обнаружены множественные метастазы в костях таза.

С февраля 2010 г. больная стала участницей исследования CLEOPATRA. Пациентке проведено шесть циклов химиотерапии в сочетании с таргетной терапией: пертузумаб назначали в нагрузочной дозе 840 мг, затем по 420 мг один раз в три недели, трастузумаб в нагрузочной дозе 8 мг/кг, затем по 6 мг/кг один раз в три недели, доцетаксел в дозе 75 мг/м² один раз в три недели. Эскалация дозы доцетаксела не проводилась. При первой оценке через девять недель от начала терапии (после трех циклов) отмечался частичный ответ очагов в печени, очаги уменьшились на 31,6% по критериям RECIST (рис. 3). При оценке ответа на терапию через 18 недель от ее начала эффект продолжал нарастать и регресс измеряемых очагов печени составил 40,3% по сравнению с размерами очагов до лечения. После проведения шести циклов, с июня 2010 г., больная перестала получать доцетаксел и получала только таргетную терапию «пертузумаб + трастузумаб» один раз в три недели. Размеры метастатических очагов печени продолжали уменьшаться. Через 27 недель от начала терапии регресс составил 51%. При проведении компьютерной томографии через 36 недель от начала лечения регресс очагов составил 62,9%: в S7 – 2,9 × 1,6 см, S5/S8 – 5,2 × 2,9 см, S8 – 0,9 × 0,5 см. Очаги в S3 и S1 перестали определяться (рис. 4). В костях таза сохранялась стабилизация. При



этом полностью отсутствовал болевой синдром.

Достигнутый в октябре 2010 г. частичный ответ сохраняется по настоящее время (рис. 5). Длительность первой линии терапии на данный момент составляет 79 месяцев. Состояние пациентки в течение терапии удовлетворительное (ECOG 1). Нежелательные явления были связаны только с терапией доцетакселом – нейтропения 3–4-й степени, тошнота 2-й степени, алопеция 2-й степени. С момента окончания терапии доцетакселом нежелательных явлений, связанных с применением трастузумаба или пертузумаба, не зарегистрировано. Гематологической и негематологической токсичности не зафиксировано. Масса тела пациентки остается стабильной. Больная ведет активный образ жизни. Показатели качества жизни, оцениваемые по опроснику FACT-B, стабильны в течение шести лет.

Обсуждение

Рассмотренный клинический случай иллюстрирует высокую эффективность комбинации «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» в первой линии терапии метастатического HER2-положительного РМЖ. У пациентки имели место множественные висцеральные метастазы, распространенность метастатического процесса послужила показанием к проведению агрессивной химиотерапии в сочетании с таргетной терапией. У больной был определен суррогатный подтип опухоли – люминальный В (HER2-положительный). Стандартной терапией на момент включения пациентки в исследование считалась комбинация таксанов и трастузумаба. Добавление трастузумаба к доцетакселу в исследовании M77001 позволило добиться увеличения частоты общего ответа до 61% по сравнению с 34% в группе монотерапии доцетакселом ($p=0,0002$) [4]. Статистически значимым стал выигрыш медианы времени до прогрессирования заболевания: 11,7 месяца в группе трастузумаба и доцетаксела по сравнению с 6,1 месяца в группе доцетаксела ($p=0,0001$). Медиана общей выживаемости в группе трастузумаба и доцетаксела составила 31,2 месяца против 22,7 месяца в группе доцетаксела

($p=0,0325$). Причем в случае прогрессирования процесса больным группы монотерапии доцетакселом назначали трастузумаб. Из 92 больных, получавших трастузумаб и доцетаксел, общий объективный эффект наблюдался у 62% больных с общей выживаемостью 31,2 месяца. Трехлетний рубеж пережили 30,4% пациенток. Первичной целью исследования CLEOPATRA была выживаемость без прогрессирования по оценке независимых экспертов. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимый выигрыш в выживаемости без прогрессирования. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе пертузумаба была на 6,1 месяца больше, чем в группе плацебо, – 18,5 и 12,4 месяца соответственно (ОР 0,62; 95% ДИ 0,51–0,75; $p<0,001$). Что касается рассмотренного клинического случая, выживаемость без прогрессирования или продолжительность первой линии терапии составила уже 79 месяцев, то есть метастатический РМЖ с висцеральными метастазами стал действительно хроническим заболеванием.

Возраст больной на момент начала терапии составлял 57 лет, у нее не было выявлено каких-либо противопоказаний к проведению химиотерапии. Пациентка относилась к группе больных моложе 65 лет. Частота объективного ответа при назначении пертузумаба у таких больных достигала 79,5%. Частота достижения объективного ответа у больных моложе 65 лет контрольной группы (трастузумаб и доцетаксел) также была достаточно высокой – 68%. Комбинация продемонстрировала высочайшую частоту объективного ответа. Он был получен у каждого из четырех из пяти больных. В момент, когда пациентка получила шесть циклов комбинации «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел», регресс измеряемых метастатических очагов в печени по критериям RECIST составил 40,3%. Такую выраженную регрессию исследователи расценили как максимально возможную. При последующих оценках степень выраженности клинического ответа возрастала после того, как химиотерапия доцетакселом была завершена и больная продолжала получать толь-

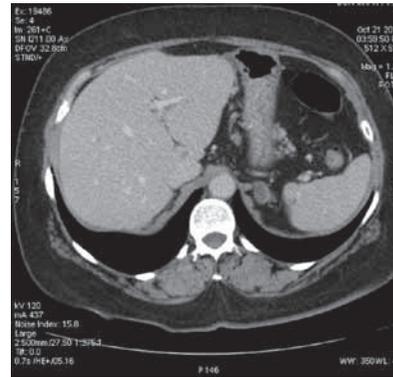


Рис. 4. Максимальное уменьшение размеров метастазов в печени (компьютерная томография, октябрь 2010 г., через 36 недель после начала терапии)

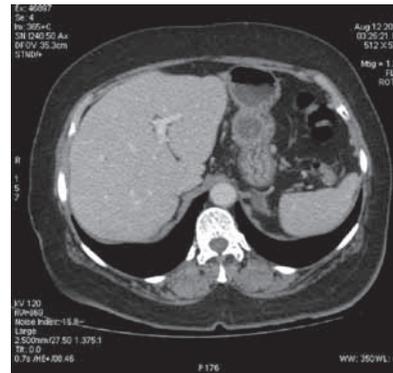


Рис. 5. Эффект терапии сохраняется (компьютерная томография, август 2016 г., через 338 недель после начала терапии)

ко таргетную терапию. Максимальное уменьшение очагов было достигнуто через 36 недель от начала терапии и составило 62%.

Ряд режимов химиотерапии при метастатическом РМЖ позволяет добиться высокого уровня объективного ответа и увеличения выживаемости без прогрессирования. Но увеличение частоты объективного ответа и выживаемости без прогрессирования зачастую не приводит к увеличению общей выживаемости. В исследовании CLEOPATRA медиана общей выживаемости составила 56,5 месяца. Был получен уникальный рекордный выигрыш в медиане общей выживаемости – 15,7 месяца ($p=0,0002$). Профиль токсичности режима «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» удовлетворительный. Уникальность, несомненно, заключается в том, что

ОНКОЛОГИЯ



после минимум шести циклов с доцетакселом больная переходит на терапию двумя таргетными препаратами, которые не вызывают тяжелой гематологической токсичности, тошноты, алопеции. Режим терапии позволяет больным длительно вести привычный образ жизни, качество жизни не снижается.

Данные исследования CLEOPATRA послужили основанием для регистрации комбинации пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела в США, Европе и России в качестве режима первой

линии терапии метастатического или местно-распространенного неоперабельного HER2-положительного РМЖ. В России комбинация из двух препаратов пертузумаба и трастузумаба зарегистрирована под названием Бейодайм.

Заключение

На фоне применения комбинации «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» в исследовании CLEOPATRA были достигнуты рекордная выживаемость без прогрессирования

и общая выживаемость. Продолжительность жизни пациентки с момента начала лечения составила 79 месяцев без признаков прогрессирования заболевания. Удовлетворительная переносимость, отсутствие серьезных нежелательных явлений, хорошее качество жизни позволяют проводить длительную непрерывную терапию. Применение режима «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» делает HER2-положительный метастатический РМЖ действительно хроническим заболеванием. ☺

Литература

1. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // Science. 1987. Vol. 235. № 4785. P. 177–182.
2. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer // Science. 1989. Vol. 244. № 4905. P. 707–712.
3. Hudis C.A. Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 1. P. 39–51.
4. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 19. P. 4265–4274.
5. Nahata R., Esteve F.J. HER2 therapy: molecular mechanisms of trastuzumab resistance // Breast Cancer Res. 2006. Vol. 8. № 6. P. 215.
6. Cortés J., Fumoleau P., Bianchi G.V. et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 14. P. 1594–1600.
7. Baselga J., Gelmon K.A., Verma S. et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 7. P. 1138–1144.
8. Baselga J., Cortés J., Kim S.B. et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 2. P. 109–119.
9. Swain S.M., Kim S.B., Cortes J. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 6. P. 461–471.
10. Swain S., Kim S.B., Cortes J. et al. Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) // ESMO. 2014. Abstr. 3500 PR.
11. Miles D., Baselga J., Amadori D. et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA) // Breast Cancer Res. Treat. 2013. Vol. 142. № 1. P. 89–99.

Pertuzumab: Record Survival in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

M.V. Kopp¹, I.A. Koroleva¹, A.A. Nizhegorodtseva², A.V. Balandina², Ye.V. Makarova-Gorbacheva²

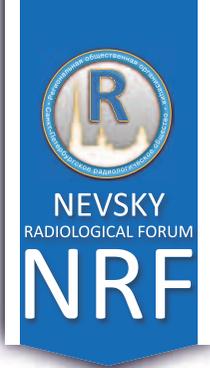
¹ Medical University 'Reaviz', Samara

² Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary

Contact person: Mikhail Valeryevich Kopp, mvkopp@mail.ru

Here we describe a clinical case of efficient long-term use of the combination of 'pertuzumab + trastuzumab + docetaxel' in patient with HER2-positive metastatic breast cancer in clinical trial WO20698 CLEOPATRA. A regression of liver metastasis was 62%. Now duration of therapy is 79 months without signs of progression and with a good quality of life. In trial CLEOPATRA regimen 'pertuzumab + trastuzumab + docetaxel' gave benefit in survival without progression 6.1 months (HR 0.62; 95% CI 0.51–0.75; p < 0.001). Made a record benefit in overall survival – 15.7 months (HR 0.68; 95% CI 0.56–0.84; p = 0.0002). Combination pertuzumab + trastuzumab + docetaxel is recommended for 1st line therapy for HER2-positive metastatic or advanced inoperable breast cancer.

Key words: pertuzumab, trastuzumab, metastatic breast cancer



ДЕВИЗ ФОРУМА: "УЧИТЬСЯ СЕГОДНЯ – ЛИДИРОВАТЬ ЗАВТРА!"

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе конгресса «Невский радиологический форум – 2017», который традиционно пройдет на берегах Невы – в Санкт-Петербурге 21–23 апреля 2017 года. Конгресс в очередной раз разместится в просторных павильонах конгрессно-выставочного центра «ЭКСПОФОРУМ», который так понравился большинству участников последнего форума. КВЦ «ЭКСПОФОРУМ» построен по образцу ведущих мировых площадок и специально предназначен для проведения форумов, конгрессов, выставок мирового уровня и способен удовлетворить все запросы его участников, а также компаний-производителей медицинской техники, контрастных веществ, фирм, выпускающих сопутствующие товары для лучевой диагностики.

Невский радиологический форум остается площадкой передовых идей, инноваций, демонстраций передовых достижений лучевой диагностики в нашей стране, ближнем зарубежье. Очередной форум будет сконцентрирован на обучении, для чего в рамках конгресса пройдет несколько школ по актуальным вопросам лучевой диагностики в различных областях клинической медицины. Будут приглашены ведущие спикеры из нашей страны и из других стран, имеющие наибольший опыт в данном направлении.

Наша специальность не только стремительно развивается, но и стремительно молодеет. В частности, с этим связан большой интерес к обучению и участию в нашем конгрессе. Программа форума будет аккредитована в рамках системы непрерывного медицинского образования (НМО), участие в которой позволит в последующем использовать в том числе накопленные баллы при подаче документов на квалификационную категорию по специальности.

В рамках конгресса предусмотрены практические мастер-классы на оборудовании для лучевой диагностики, предлагаемыми различными фирмами производителями.

Отдельное внимание будет уделено научной составляющей на конгрессе. Мы обращаемся ко всем заинтересованным исследователям нашей страны активно участвовать в этом. Присылайте тезисы ваших научных работ и после их анализа мы будем рады пригласить вас выступить с сообщением в рамках научной сессии. Мы с большим интересом ждем ваших идей!

Традиционно будут проведены «Библиотека клинических наблюдений», англоязычная сессия, секция для молодых ученых, которые позволяют получить опыт публичных выступлений для начинающих врачей-рентгенологов и аспирантов.

Немало интересного ожидает вас на этом конгрессе!

Вопросы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда, нейрорадиологии и прежде всего инсультов, воспалительных и опухолевых заболеваний головного мозга остаются в приоритете и по опыту предыдущих конгрессов более всего востребованы. Возможности гибридных информационных технологий также найдут отражение в повестке дня заседаний форума.

Приглашаем вас и ждем любых ваших предложений по совершенствованию работы IX конгресса «НРФ – 2017».

*С уважением,
президент IX конгресса «Невский радиологический форум – 2017»,
профессор В.А. Фокин,
президент РОО «Санкт-Петербургское радиологическое общество»,
профессор В.М. Черемисин*



Особые показания к адъювантной лучевой терапии при раке молочной железы T2N1M0 после радикальной мастэктомии

Н.В. Деньгина

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Деньгина, natalieden@hotmail.ru

В обзоре приведены данные исследований, демонстрирующие влияние различных факторов риска на выбор лучевой терапии при раке молочной железы T2N1M0. Следует рассмотреть возможность проведения лучевой терапии после радикальной мастэктомии при наличии как минимум двух из следующих факторов риска: возраст менее 40 лет, наличие позитивного или близкого (менее 1 мм) края резекции, экстранодальное распространение опухоли, низкая степень дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия, люминальный B или трижды негативный подтип рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантная лучевая терапия, радикальная мастэктомия

От локального или локорегионарного рецидива рака молочной железы (РМЖ) не застрахованы ни радикально пролеченные больные с местнораспространенным процессом, прошедшие длительную комплексную терапию, ни пациентки с небольшими опухолями и достаточно благоприятным прогнозом. По данным разных авторов, частота развития изолированных рецидивов в области грудной стенки или сопровождающихся поражением зон регионарного лимфооттока у пациенток с инвазивным РМЖ стадий I–IIA варьируется от 10 до 20% [1]. Такие больные заслуживают особого внимания, поскольку некоторым из них потребуются завершающая точка в виде послеоперационной лучевой терапии, на-

правленной прежде всего на снижение риска рецидива и улучшение отдаленных результатов лечения. Несмотря на то что специалисты, занимающиеся данной проблемой, руководствуются рекомендациями крупных мировых сообществ, основанными на результатах большого количества исследований наивысшего уровня достоверности, в спорных ситуациях, к которым безусловно относится стадия T2N1M0 после радикальной мастэктомии, нередко звучат диаметрально противоположные мнения.

Показано ли облучение пациенткам с первичной опухолью размером менее 5 см и ограниченным количеством пораженных лимфоузлов (от одного до трех) после мастэктомии? Или такое лечение должны

получать только больные с большим размером опухоли и более массивным метастатическим процессом в регионарных лимфоузлах? На какие факторы риска следует обращать более пристальное внимание при решении данного вопроса? Стоит ли в случае принятия положительного решения о лучевой терапии подвергать полномасштабному облучению все традиционно принятые зоны, или можно ограничиться отдельными? Специалисты достаточно часто задаются подобными вопросами.

Итак, РМЖ T2N1M0 после выполнения радикальной мастэктомии. 2007 г. стал переломным в плане отношения к адъювантному облучению для этой группы пациенток. Многие известные сообщества онкологов высказались в поддержку всестороннего рассмотрения возможности его назначения. С этим согласились и эксперты NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть), проанализировав данные многочисленных рандомизированных исследований. Специалисты предложили при наличии от одного до трех пораженных лимфоузлов «серьезно рассмотреть проведение лучевой терапии на грудную стенку, надключичную и подключичную области» [2]. Как показал опубликованный в 2016 г. анализ L.L. Frasier и соавт. [3], основанный на данных SEER, за последующие четыре года



ситуация действительно существенно изменилась. Авторы проанализировали почти 62,5 тысячи случаев РМЖ после мастэктомии. Все пациентки были разделены на три группы. В первую вошли больные с однозначным показанием к адьювантному облучению (опухоль ≥ 5 см, число пораженных лимфоузлов > 4), во вторую – пациентки без показаний (опухоль ≤ 5 см, отсутствие метастазов в лимфоузлах). Третью группу составили пациентки с опухолями ≤ 5 см и количеством выявленных метастатических лимфоузлов от одного до трех. Оказалось, что в этой когорте с 2007 по 2011 г. процент назначения послеоперационной лучевой терапии возрос с 26,9 до 40,5% (предположительно именно за счет больных со стадией T2N1M0). Ежегодный прирост составил от 2 до 9%. В двух других группах изменений не зафиксировано. Это говорит о том, что вопрос, не упускаем ли мы благополучную на первый взгляд группу пациенток после мастэктомии, вызывает беспокойство у специалистов во всем мире. На какие же факторы риска следует обращать особое внимание, принимая решение о назначении адьювантной лучевой терапии для снижения риска рецидива в области грудной стенки? Такие факторы риска, как размер первичной опухоли менее 5 см, мультифокальность и наличие внутрипротокового компонента, не ассоциированы с повышенным риском локального рецидива, равно как и количество пораженных лимфоузлов (один, два или три). Однако последний фактор неразрывно связан с таким показателем, как количество исследованных лимфоузлов. R.V. Iyer и соавт. показали, что в соответствии со статистической моделью для достижения 90% вероятности аккуратности стадирования и подтверждения статуса N1 у больной с T1 и пораженными одним, двумя или тремя лимфоузлами необходимо исследовать восемь, 15 или 20 лимфоузлов соответственно [4]. Если количество пораженных лимфоузлов менее восьми, то при обнаружении одного метастатического лимфоузла риск N2 составит 13%, двух – 55%, трех – до 93%. В подобных ситуаци-

ях следует задуматься об облучении подмышечной области. Как показали результаты недавних исследований, в отсутствие лимфодиссекции эффективность облучения подмышечной зоны сопоставима с эффективностью операции. Процент осложнений такой же или меньше [5]. О повышенном риске рецидива в области грудной стенки можно говорить при наличии следующих клинических, патоморфологических и иммуногистохимических факторов:

- молодой возраст. Еще в первой половине прошлого века многие исследователи отмечали: чем больная моложе, тем многократно выше риск развития рецидива. Так, D. Lewis и W.F.J. Rienhoff [6] установили, что в возрасте 20–29 лет риск составляет 67%, в возрасте 30–39 лет – 41%, в возрасте 40 лет и старше – 21–25%. Безусловно, возраст не всегда служит независимым предиктором повышенного риска рецидива в области грудной стенки, но в сочетании с другими факторами значительно увеличивает вероятность более раннего возвращения заболевания у определенной категории больных;
- экстракапсулярное распространение опухоли за пределы пораженного лимфатического узла. Его обнаружение повышает риск рецидива в области именно грудной стенки, но не подмышечной зоны. Значение имеет и количество лимфоузлов с зафиксированным экстранодальным распространением, хотя в целом его нельзя считать независимым предиктором локального рецидива. Необходимо сочетание этого фактора как минимум еще с одним, чтобы склонить чашу весов в сторону адьювантного облучения;
- край резекции. Обнаружение опухолевых клеток в линии резекции чревато локальной катастрофой при любой локализации опухоли, в том числе при РМЖ после радикальной мастэктомии, например при глубокой инвазии *fascia pectoralis*. P.T. Truong и соавт. [7] отмечали повышенный риск рецидива (20%) в области грудной стенки при позитивном

крае именно у спорной категории больных с T1–2 после радикальной мастэктомии. Сегодня понятие «близкий край резекции» уже практически не используется. Тем не менее утверждение «чем ближе края опухоли к краю резекции, тем выше риск локального рецидива» имеет место;

- низкая степень дифференцировки опухолевых клеток и наличие лимфоваскулярной инвазии. Достоверность этих двух факторов риска подтверждена при мультивариантном анализе [8]. Grade III опухоли служит независимым предиктором развития локального рецидива, а наличие лимфоваскулярной инвазии повышает этот риск в два раза (с 19% в ее отсутствие до 36%);
 - молекулярный подтип опухоли. Возможно, он наиболее значим в плане вероятности локального или локорегионарного рецидива из всех перечисленных, хотя пока ни одни официальные рекомендации не предлагают его строго учитывать. K.D. Voduc и соавт. оценивали риск рецидива в зависимости от биологической природы опухоли [9] и установили следующее. Если принять риск рецидива для наиболее благоприятного А подтипа за единицу, то для других биологических вариантов опухоли молочной железы при T1–2N1M0 и G3 после радикальной мастэктомии риск развития рецидива как в области грудной стенки, так и в зонах регионарных лимфоузлов значительно возрастает (причем статистически достоверно для большинства из них) (табл. 1). В итоге это выражается в определенных показателях риска десятилетнего локального рецидива (табл. 2).
- Маловероятно, что в случае HER2-положительных опухолей лучевая терапия эффективно предотвратит рецидив в отсутствие таргетной терапии трастузумабом. По крайней мере при люминальном В подтипе (в сочетании с экспрессией HER2-neu или без нее) показано облучение грудной стенки, а при трижды негативном раке – возможно, всех зон регионарных лимфоузлов.

Таблица 1. Зависимость риска рецидива для T1–2N1 после радикальной мастэктомии (грудная стенка и регионарные зоны) от молекулярного подтипа опухоли

Подтип	Грудная стенка		Регионарные зоны	
	отношение рисков	p	отношение рисков	p
Люминальный А	1,0	–	1,0	–
Люминальный В	1,7	0,011	2,7	9,1E–5
Люминальный HER2+	1,8	0,045	2,3	0,019
HER2+	1,5	0,17	2,5	0,011
Трижды негативный базальный	1,8	0,039	3,9	3,1E–5
Трижды негативный небазальный	1,4	0,27	1,3	0,57

Таблица 2. Высокий риск десятилетнего локального рецидива при T1–2N1 G3 после радикальной мастэктомии при разных молекулярных подтипах опухоли

Подтип	Грудная стенка (p = 0,014)	Регионарные зоны (p = 0,031)
Люминальный А	8%	9%
Люминальный В	22%	11%
Люминальный HER2+	12%	11%
HER2+	19%	8%
Трижды негативный – базальный и небазальный	23%	39%

Итак, в случае T2N1M0 после радикальной мастэктомии при наличии как минимум двух из указанных выше факторов риска (возраст менее 40 лет, наличие позитивного или близкого (менее 1 мм) края резекции, экстранодального распространения опухоли, низкой степени ее дифференцировки и лимфоваскулярной инвазии, а также при обнаружении люминального В или трижды негативного молекулярного подтипа рака молочной железы) следует облучить хотя бы грудную стенку для снижения риска локального рецидива. Вероятно, в большинстве клинических ситуаций этой областью можно ограничиться. Лучевая терапия на зоны регионарного лимфооттока чревата усугублением частоты и выраженности лимфостаза, развитием пневмофиброзов и сердечно-сосудистых осложнений. Подобный риск повышается при использовании 2-D-конвенционального облучения с более проблематичной стыковкой полей. Учитывая такую небезобидность лучевой терапии на регионарные зоны, при раннем раке подход к ее назначению должен быть максимально индивидуальным и взвешенным.

По мнению экспертов NCCN, если решение о лучевой терапии при T1–2N1 принято, следует проводить об-

лучение грудной стенки и надключичной области. С этим сложно не согласиться, особенно когда имеют место выявленная неадекватная подмышечная лимфодиссекция при количестве удаленных лимфоузлов менее восьми (необходимо рассмотреть возможность облучения подмышечной области), выраженная лимфоваскулярная инвазия, а также трижды негативный РМЖ.

Для подтверждения последнего предположения можно обратиться к результатам двух недавних работ. J. Wang и соавт. оценивали эффективность лечения 681 больной ранним тройным негативным РМЖ стадий I–II после радикальной мастэктомии и адъювантной химиотерапии в зависимости от добавления лучевой терапии в полном объеме (грудная стенка и зоны регионарного лимфооттока) либо без таковой. При этом основное внимание уделялось показателям пятилетней безрецидивной и пятилетней общей выживаемости. Средний период наблюдения при этом составил 86,5 месяца. Оказалось, что адъювантная лучевая терапия позволяет увеличить показатели безрецидивной выживаемости до 88,3% (против 74,6% в отсутствие таковой) и общей выживаемости до 90,4% (против

78,7%) без существенного увеличения токсичности [10].

T.J. Whelan и соавт. в подгруппе больших (как правило, с T1–2N1) после радикальной резекции с отрицательными рецепторами эстрогенов и прогестерона при облучении молочной железы и всех зон регионарных лимфоузлов установили тенденцию к лучшей общей выживаемости по сравнению с теми, у кого облучению подвергалась только молочная железа (81,3 против 73,9%) [11].

Вопрос о включении в облучаемые зоны парастернальной области остается одним из наиболее дискуссионных, несмотря на то что за последние три года появились результаты рандомизированных исследований, в частности EORTC 22922 и MA20, а также метаанализ 2013 г. Ни в одном из них не выявлено явных преимуществ добавления парастернального поля. Вероятно, поэтому рекомендации St. Gallen – 2015 не содержат прямых указаний на необходимость облучения данной зоны.

Наиболее подходящим для нашей клинической ситуации представляется исследование французских авторов [12]. Из 1334 больных после радикальной мастэктомии, включенных в исследование, почти 90% имели T1–2. Больных с N1 насчитывалось более половины. Пациентки были рандомизированы на группы в соответствии с возрастом, рецепторным статусом и лекарственным лечением. В контрольной группе облучали грудную стенку и надподключичную зону. В экспериментальной группе лучевая терапия проводилась дополнительно на парастернальные лимфоузлы. Анализ десятилетней общей выживаемости продемонстрировал статистически недостоверное преимущество – 3,3%. Причина скорее всего в том, что изначально авторы предполагали более значительный выигрыш – 10%. При этом анализ по подгруппам в зависимости от локализации опухоли (медиальный/центральный или латеральный квадрант), наличия или отсутствия пораженных подмышечных лимфоузлов (N1 или N0), проведения адъювантной химиотерапии либо



отказа от нее также не выявил достоверных преимуществ включения в зону облучения парастерального поля. Между тем при наличии медиальной или центральной локализации и N1 проведение парастерального облучения приводило к более существенной разнице в показателях выживаемости как среди тех, кто получал адъювантную химиотерапию, так и среди тех, кому она не проводилась.

Таким образом, расширение зон послеоперационного облучения с захватом надподключичной области в большей степени показано

пациенткам с трижды негативным РМЖ, особенно при условии неадекватного исследования подмышечных лимфоузлов (когда необходимо облучение подмышечной зоны), а также больным с выраженной лимфоваскулярной инвазией, даже при стадии Т3N0M0, как рекомендуют специалисты Американского колледжа радиологии (American College of Radiology). При локализации опухоли во внутреннем или центральном квадранте молочной железы и поражении подмышечных лимфоузлов, особенно в сочетании с другими факторами

риска, необходимо рассмотреть возможность облучения парастеральной области.

Итак, больные РМЖ Т2N1M0 после радикальной мастэктомии требуют индивидуального подхода. При наличии весомых факторов риска целесообразно облучение хотя бы грудной стенки, в ряде случаев надподключичных, а также парастеральных и подмышечных лимфоузлов. В некоторых ситуациях оставить данную категорию пациенток без облучения, не взвесив тщательно все аргументы «за» и «против», было бы опрометчиво. ☹️

Литература

1. Freedman G.M., Fowble B.L. Local recurrence after mastectomy or breast-conserving surgery and radiation // *Oncology* (Williston Park). 2000. Vol. 14. № 11. P. 1561–1581.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer Version 2007.
3. Frasier L.L., Holden S., Holden T. et al. Temporal trends in postmastectomy radiation therapy and breast reconstruction associated with changes in National Comprehensive Cancer Network Guidelines // *JAMA Oncol.* 2016. Vol. 2. № 1. P. 95–101.
4. Iyer R.V., Hanlon A., Fowble B. et al. Accuracy of the extent of axillary nodal positivity related to primary tumor size, number of involved nodes, and number of nodes examined // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. Vol. 47. № 5. P. 1177–1183.
5. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial // *Lancet.* 2014. Vol. 15. № 12. P. 1303–1310.
6. Lewis D., Rienhoff W.F.J. A study of the results of operations for the cure of cancer of the breast, performed at Johns Hopkins Hospital from 1889 to 1931 // *Ann. Surg.* 1932. Vol. 95. P. 336–344.
7. Truong P.T., Olivotto I.A., Speers C.H. et al. A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 58. № 3. P. 797–804.
8. O'Rourke S., Galea M.H., Morgan D. et al. Local recurrence after simple mastectomy // *Br. J. Surg.* 1994. Vol. 81. № 3. P. 386–389.
9. Voduc K.D., Cheang M.C., Tyldesley S. et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 10. P. 1684–1691.
10. Wang J., Shi M., Ling R. et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial // *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 100. № 2. P. 200–204.
11. Whelan T.J., Olivotto 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.
12. 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. Vol. 86. № 5. P. 860–866.

Special Indications for Adjuvant Radiotherapy in Breast Cancer T2N1M0 after Radical Mastectomy

N.V. Dengina

District Clinical Oncologic Dispensary, Ulyanovsk

Contact person: Natalya Vladimirovna Dengina, natalieden@hotmail.ru

The main goal of postoperative radiotherapy in breast cancer is the reducing of recurrence risk. The most controversial situation has always been with T2N1M0 patients after radical mastectomy. The following article is the review of studies performing the impact of various risk factors on choosing postoperative irradiation in such situations. Special consideration should be given to postmastectomy radiotherapy in the presence of at least two of the following risk factors: age less than 40 years, the presence of positive or close (less than 1 mm) margin, extranodal spread or lymphovascular invasion, G3 tumors, luminal B or, especially, triple negative subtype of breast cancer.

Key words: breast cancer, adjuvant radiotherapy, radical mastectomy

Онкология



Клиническое мышление и клинические рекомендации: где золотая середина в терапии метастатического рака молочной железы

М.В. Копп

Адрес для переписки: Михаил Валериевич Копп, mvkopp@mail.ru

В статье проанализированы важнейшие изменения, произошедшие в лекарственной терапии метастатического рака молочной железы за последние годы. Использование клинических рекомендаций не противоречит индивидуальному подходу к лечению рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, доказательная медицина, клинические рекомендации

Долгое время, вплоть до последней трети прошлого века, при определении тактики обследования и лечения врачи опирались на собственный опыт или мнение компетентных коллег. В 1970-х гг. был предложен новый критический подход, основанный на том, что используемый метод характеризуется доказанной максимальной эффективностью и минимальным риском. Этот подход, получивший название *evidence based medicine* (доказательная медицина), был признан определяющим стандартом в здравоохранении. Уровней доказательности пять. Максимальный I уровень соответствует доказательствам, полученным в результате метаанализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Самый низкий V уровень доказательности соответствует доказательствам, основанным на клинических случаях. Благодаря

клиническим исследованиям отношение к оценке шансов больного на терапевтический результат изменилось, появилось понятие «отношение рисков». Участие врачей в клинических исследованиях значительно повысило их профессиональный уровень.

В США, по крайней мере на официальном уровне, не существует такого понятия, как недоказательная медицина. В России доказательная медицина еще не заняла главенствующее положение. Бытует мнение, что только 20% российских врачей следуют принципам доказательной медицины. Многие врачи уверены, что у постсоветской медицины особый путь, лечить надо не болезнь, а больного, клиническое мышление прежде всего. Что касается клинических рекомендаций, они не учитывают национальные особенности. Как известно, истина посередине, но в данном случае ближе к клиническим рекомендациям.

Итак, что же изменилось за последние 10–15 лет в принципиальных подходах к терапии метастатического рака молочной железы (РМЖ)? Стало очевидно, что метастатический РМЖ – хроническое неизлечимое заболевание. Стремление радикально вылечить пациенток с метастатическим РМЖ в лучшем случае не достигает цели, в худшем сокращает продолжительность их жизни и резко снижает ее качество. При планировании терапии метастатического РМЖ следует в первую очередь стремиться к улучшению или сохранению качества жизни. Увеличение достаточно абстрактной для конкретной больной медианы общей выживаемости, к чему призывают многочисленные современные клинические исследования, должно быть на втором плане. Возможно, такое суждение кому-то покажется крамольным. Тем не менее мы хорошо оперируем понятием «соотношение „цена – качество“» при покупке автомобиля. Точно так же должно быть сбалансировано стремление любой ценой продлить жизнь со стремлением продлить ее качественную составляющую.

Революционные изменения во взглядах на лекарственное лечение метастатического РМЖ произошли, когда в клиническую практику триумфально стали входить таргетные, то есть целевые, препараты, которые синтезировались с вполне



определенной целью – заблокировать химические реакции в опухолевой клетке, характерные именно для нее. Затем пришло понимание, что по-настоящему таргетным является препарат тамоксифен, который начали применять еще в 1970-х гг. Ретроспективный анализ лечения больных метастатическим РМЖ позволил онкологам ответить на вопрос, почему больные РМЖ по-разному отвечают на терапию тамоксифеном.

Изменения в терапии РМЖ произошли благодаря разработке и внедрению доступных методик определения рецепторов стероидных гормонов и рецепторов эпидермального фактора роста. Внедрение современных технологий по сути означает индивидуализацию терапии по принципу «правильное лекарство – правильному пациенту». Индивидуализация терапии очень важна еще и потому, что, с одной стороны, появилось очень много эффективных препаратов, с другой – стоимость лечения одного больного возросла в десятки и сотни раз. Традиционная химиотерапия проводится в течение нескольких месяцев, редко – до года. Таргетные же воздействия могут продолжаться годы. Возникла проблема определения четких, достаточно узких показаний к назначению конкретного препарата.

Некоторые исследования, указывающие на оптимальный вид лечения, из-за высокой стоимости не могли проводиться в рутинной клинической практике. Назрела острая необходимость разработки и утверждения более доступных критериев отбора пациентов, действительно нуждающихся в сверхдорогом лечении, которое с большой долей вероятности растянется на годы. Тогда же стало понятно, что самое агрессивное лечение не всегда самое лучшее и часть больных онкологи «перелечивают».

Попытки научно обосновать группы прогноза при РМЖ предпринимались в течение многих лет. До сих пор остаются неоспоримыми факторы прогноза, такие как размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, возраст па-

циенток. С огромным энтузиазмом специалисты восприняли открытие молекулярно-генетических подтипов РМЖ, в корне изменившее подходы к терапии. Но широкого внедрения, даже в высокоразвитых странах, исследование молекулярно-генетического подтипа РМЖ не получило из-за высокой стоимости. Важным этапом на пути внедрения подхода с позиции доказательной медицины к лечению РМЖ любой стадии стало определение так называемых суррогатных подтипов РМЖ. Заметим, что определение суррогатных подтипов не требует значительных дополнительных материальных и временных затрат. Сегодня определение уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона, рецепторов эпидермального фактора роста второго типа (HER2) и маркера пролиферации Ki-67 доступно во всех регионах Российской Федерации. На основании результатов исследования экспрессии названных рецепторов и маркера Ki-67 определяют суррогатный подтип РМЖ (люминальный А, люминальный В, HER2-положительный (нелюминальный) и трижды негативный). Таким образом, уже на этапе первичного морфологического исследования опухоли можно выделить больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом, тех, кто нуждается в более агрессивном лечении.

Коренным образом изменилось отношение к гормонотерапии при гормонопозитивном РМЖ. Были конкретизированы оптимальные сроки и режимы. В последние годы было доказано, что продление адъювантной гормонотерапии тамоксифеном до десяти лет значительно уменьшает риск прогрессирования и риск развития рака противоположной молочной железы. Был изучен и внедрен режим адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы и режим переключения с тамоксифена на ингибиторы ароматазы. Специалисты продолжают изучать вопрос, связанный с увеличением продолжительности адъювантной гормонотерапии РМЖ до десяти лет.

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования, в котором участвовали 1918 пациенток с первично операбельным РМЖ. После проведения стандартной адъювантной гормонотерапии больные продолжали получать летрозол до десяти лет. Пациенткам контрольной группы назначали плацебо. Продление адъювантной терапии ингибиторами ароматазы до десяти лет способствовало значимому повышению показателей выживаемости без признаков заболевания и снижению частоты случаев контралатерального РМЖ в сравнении с плацебо (отношение рисков (ОР) для рецидива заболевания или развития контралатерального РМЖ 0,66; $p=0,01$). В то же время показатели общей выживаемости при использовании ингибиторов ароматазы не превышали аналогичных показателей в группе плацебо [1].

Очень важным с клинической точки зрения было внедрение понятия висцерального криза. Под ним понимают множественные метастатические поражения внутренних органов с клиническими или лабораторными признаками нарушения их функции, создающие угрозу жизни больного. Понятие «висцеральный криз» могло появиться только исходя из концепции определяющего значения качества жизни. Естественно, что в реальной практике мы оцениваем скорее не наличие, а отсутствие висцерального криза. Так, несколько (от одного до трех) метастазов малого размера в печени или легких, не прилегающих к крупным сосудам, явно свидетельствуют об отсутствии висцерального криза. В этом случае при гормоночувствительном метастатическом РМЖ предпочтение отдается гормонотерапии.

Сегодня доказана возможность проведения нескольких последовательных успешных линий гормональной терапии при РЭ-положительном метастатическом РМЖ. Длительная гормонотерапия позволяет не только добиться объективного ответа или длительной стабилизации заболевания, но и сохранить качество жизни боль-

Онкология



ных. Диссеминированный РМЖ является неизлечимым хроническим заболеванием, но, чем позднее возникнет необходимость перехода с гормонотерапии на цитотоксическую терапию (при развитии висцерального криза), тем длительнее будет период обычной жизни, без тяжелых нежелательных эффектов лекарственной противоопухолевой терапии.

Расширение спектра препаратов для гормонотерапии РМЖ – новая строка в «технологической карте» терапии диссеминированного РМЖ. В последние годы кроме давно используемых в гормонотерапии РМЖ тамоксифена и ингибиторов ароматазы успешно применяется фулвестрант. Это первый представитель нового класса стероидных антиэстрогенов, ингибирующих пролиферативные эффекты эстрогенов на чувствительные ткани. Препарат действует как высокоселективный антагонист эстрогенных рецепторов, полностью блокируя эффекты эстрогенов. В рандомизированном исследовании показано, что оптимальная доза фулвестранта – 500 мг. В отличие от фулвестранта 250 мг фулвестрант 500 мг снижал риск прогрессирования заболевания на 20% (ОР 0,80; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,68–0,94; $p=0,006$) [2]. Большой интерес представляет новый, недавно зарегистрированный высокоэффективный режим гормонотерапии диссеминированного РМЖ – «экземестан + эверолимус» после прогрессирования на фоне приема ингибиторов ароматазы. Данный режим достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования и частоту объективного ответа в сравнении с одним экземестаном у пациентов с РЭ-положительным HER2-отрицательным диссеминированным РМЖ после прогрессирования на фоне терапии ингибиторами ароматазы [3].

Последовательное применение трех-четырёх линий гормонотерапии стало в настоящее время реальностью. Именно успехи гормонотерапии в большей степени сделали диссеминированный РМЖ

хроническим медленно протекающим заболеванием.

Прекрасные успехи достигнуты в терапии HER2-положительного РМЖ. Совсем недавно выживаемость больных HER2-положительным РМЖ была удручающе низкой. Пациентки быстро умирали от прогрессирующих висцеральных и церебральных метастазов. В настоящее время возможен длительный контроль болезни. Анти-HER2-терапия началась с таргетного препарата трастузумаб. Трастузумаб позволил добиться значительного увеличения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Доступны результаты более чем 50 клинических исследований трастузумаба в лечении HER2-положительного диссеминированного РМЖ в комбинации с различными химиопрепаратами – паклитакселом, доцетакселом, капецитабином, винорелбином, гемцитабином или с комбинациями этих препаратов. Причем в большинстве случаев дополнение трастузумаба приводило к достоверному увеличению общего объективного ответа до 75–84%, времени до прогрессирования и общей выживаемости. Не вызывает сомнения, что режим лекарственной терапии HER2-положительного диссеминированного РМЖ должен включать анти-HER2-препарат.

На основании результатов исследования HERA трастузумаб в настоящее время применяется в качестве одногочной адьювантной терапии для HER2-положительно-го первично операбельного РМЖ. В исследовании HERA участвовали 5090 больных с регионарными (pN+) метастазами и без регионарных (pN0) метастазов. После среднего периода наблюдения (один год) относительная частота рецидива заболевания в группе трастузумаба снизилась на 44%, а абсолютное увеличение медианы безрецидивной выживаемости достигло 8,4% ($p<0,0001$) [4].

Вызывает интерес новая форма трастузумаба для подкожного введения в фиксированной дозе 600 мг. В неоадьювантном исследо-

вании III фазы NannaH сравнивали эффективность и безопасность подкожного введения препарата с таковыми стандартной формы внутривенного введения трастузумаба у пациенток с HER2-положительным РМЖ на ранних стадиях [5]. Подкожное введение трастузумаба занимает около пяти минут, а инфузия препарата в форме для внутривенного введения – более 30 минут. Таким образом, трастузумаб в виде подкожных инъекций является очень удобной для больных и персонала альтернативой внутривенной формы трастузумаба.

Принципиально важным моментом в терапии HER2-положительного РМЖ стало появление нового анти-HER2-таргетного препарата пертузумаба. Пертузумаб относится к ингибиторам димеризации HER2-рецепторов. Димеризация HER2 – это образование пар между HER2-рецептором и другими HER-рецепторами (EGFR/HER1, HER2, HER3, HER4), также находящимися на поверхности опухолевой клетки. Важно, что механизмы действия пертузумаба (на пары HER2 с другими HER-рецепторами) и трастузумаба (только на HER2) дополняют друг друга, поскольку оба препарата связываются с HER2-рецептором, но в разных областях. Целью применения пертузумаба в комбинации с трастузумабом и химиотерапией является максимальное блокирование сигнальных путей. Двойная блокада рецепторов HER2 трастузумабом и пертузумабом (в России два препарата выпускаются в одной упаковке под названием Бейодайм) высокоэффективна при метастатическом РМЖ.

В исследовании III фазы CLEOPATRA (CLinical Evaluation Of Pertuzumab and TRAstuzumab – Клиническая оценка пертузумаба и трастузумаба), посвященном оценке эффективности и переносимости комбинации «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел», добавление пертузумаба к трастузумабу и доцетакселу привело к рекордному увеличению выживаемости. Медиана общей выживаемости составила 56,5 месяца (95% ДИ 49,3 – не достигнута) в группе



пертузумаба и 40,8 месяца (95% ДИ 35,8–48,3) в группе без пертузумаба. Разница 15,7 месяца была статистически значимой (ОР 0,68; 95% ДИ 0,56–0,84; $p < 0,001$). Медиана выживаемости без прогрессирования была на 6,3 месяца больше при добавлении пертузумаба (ОР 0,68; 95% ДИ 0,58–0,80). Пертузумаб увеличивал продолжительность ответа на 7,7 месяца [6].

Множество проведенных клинических исследований, появление новых данных существенно расширили информационное поле практического врача. Сегодня невозможно представить, что знаний, которые врач получает при прохождении очередного цикла усовершенствования, хватит на пять лет. Потребность в получении новой информации способствовала развитию системы непрерывного профессионального образования. Кроме того, сегодня онкологи в повседневной работе могут опираться на клинические рекомендации профессиональных сообществ: Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), Российского общества онкомамологов

(РООМ), Ассоциации онкологов России (АОР). Изменения, которые авторитетные эксперты регулярно вносят в рекомендации, базируются на данных крупных рандомизированных клинических исследований и имеют высокий уровень доказательности. В настоящее время практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей RUSSCO, размещенные на сайте организации, доступны каждому российскому онкологу-химиотерапевту. Доступность алгоритмов терапии РМЖ для молодых специалистов – это путь внедрения принципов доказательной медицины в данной области. Сегодня мы имеем дело с «компьютерным» поколением не только молодых специалистов, но и пациентов. Все чаще больные при обсуждении плана лечения с врачом стремятся получить информацию об эффективности лечения и ссылку на доказательную базу. Неужели места клиническому мышлению не осталось? Осталось.

При метастатическом РМЖ мы вправе ожидать эффекта и в третьей, и в четвертой линии терапии.

В клинических рекомендациях, сформулированных по итогам многоцентровых рандомизированных исследований, говорится о первой или второй линии. Чаще в третьей линии рекомендуется или терапия на выбор лечащего врача (вот где требуется по-настоящему клиническое мышление!), или участие в клинических исследованиях, что для третьей и последующих линий терапии весьма проблематично. И так, диалектика, как всегда, торжествует. Простор для грамотного творчества остается.

Как видим, нет принципиального противоречия между традиционным российским «лечить не болезнь, а больного» и современным высокотехнологичным подходом. Этот подход является следствием клинических рекомендаций, в основе которых лежат результаты клинических исследований, и учитывает подтипы опухоли, индивидуальные особенности больных и многочисленные социальные факторы. Качество жизни – новый актуальный вектор в подходе к определению тактики терапии при метастатическом РМЖ. ☺

Литература

1. Goss P.E., Ingle J.N., Pritchard K.I. et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 3. P. 209–219.
2. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella L. et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 30. P. 4594–4600.
3. Baselga J., Campone M., Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 6. P. 520–529.
4. Piccart M.J., de Valeriola D., Dal Lago L. et al. Adjuvant chemotherapy in 2005: standards and beyond // Breast. 2005. Vol. 14. № 6. P. 439–445.
5. Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 9. P. 869–878.
6. Swain S.M., Clark E., Baselga J. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 20. P. 1964–1965.

Clinical Thinking and Clinical Recommendations: Where the Golden Mean in drug Therapy of Metastatic Breast Cancer

M.V. Kopp

Medical University 'Reaviz', Samara

Contact person: Mikhail Valeryevich Kopp, mvkopp@mail.ru

In the article analyzes major changes in drug therapy of metastatic breast cancer that occurred in recent years. The use of clinical recommendations does not contradict the individual breast cancer treatment.

Key words: breast cancer, evidence-based medicine, clinical recommendations

Онкология



Прорыв в терапии HR+/HER2-метастатического рака молочной железы

Сегодня рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований среди женщин. Метастатическая форма РМЖ (мРМЖ) – хроническое неизлечимое заболевание, неуклонно прогрессирующее и приводящее к смерти. Наиболее распространенным типом РМЖ считается гормоноположительный (HR+), отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-). Частота диагностирования этой формы рака достигает 70%.

Новым возможностям в терапии мРМЖ был посвящен сателлитный симпозиум компании «Пфайзер». Российские и зарубежные ученые обсудили современные подходы к лечению HR+/HER2-мРМЖ, направленные на увеличение контроля над заболеванием и повышение качества жизни.



К.м.н.
М.А. Фролова

Старший научный сотрудник отделения клинической онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», к.м.н. Мона Александровна ФРОЛОВА обозначила цели лечения больных метастатическим раком молочной железы (мРМЖ). Она подчеркнула, что главная задача – максимально увеличить продолжительность жизни пациенток, сохранив ее качество. Иными словами, важно уменьшить проявления симптомов заболевания и достичь долгого периода ремиссии с наименьшими побочными эффектами от терапии.

Эволюция терапевтических подходов к лечению HR+/HER2- мРМЖ

Основным видом лечения больных гормоночувствительным мРМЖ признана гормонотерапия. В соответствии с международными и российскими рекомендациями, даже при висцеральных метастазах предпочтительно последовательное назначение линий гормонотерапии. Химиотерапию назначают при наличии висцерального криза, жизнеугрожающих нарушений функций внутренних органов либо резистентности к гормонотерапии.

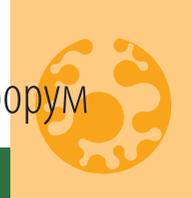
Следует отметить, что чувствительность к лечению определяется не распространенностью процесса и локализацией метастазов, а биологическими характеристиками опухоли. На ранней стадии прогрессирования болезни ее симптомы нередко отсутствуют, что делает нецелесообразным назначение токсичных методов лечения. На этом этапе обоснованно назначение гормонотерапии, позволяющей контролировать заболевание практически без побочных явлений. При гормонозависимом раке препараты гормонотерапии достоверно эффективны как при невисцеральных, так и при висцераль-

ных метастазах. Тем не менее многие врачи опасаются назначать гормонотерапию при наличии у больных висцеральных метастазов.

Результаты метаанализа шести рандомизированных исследований продемонстрировали отсутствие различий в показателях общей выживаемости больных, получавших химиотерапию и гормонотерапию, через 12 и 24 месяца¹.

За последние сорок лет в клиническую практику лечения РМЖ были внедрены гормональные препараты разных классов: антиэстрогены (тамоксифен, фулвестрант), ингибиторы фермента ароматазы (нестероидные и стероидные). Препарат тамоксифен, который начали применять с 1970-х гг., до сих пор остается одним из стандартов лечения больных ранним и мРМЖ. В 1990-е гг. на отечественном фармацевтическом рынке появились ингибиторы ароматазы, которые по химическому строению подразделяются на стероидные и нестероидные. Эти препараты, продемонстрировавшие эффективность в увеличении безрецидивной выживаемости пациенток с мРМЖ,

¹ Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. № 2. CD002747.



Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

продолжают успешно применяться в медицинской практике. Антиэстроген фулвестрант вначале использовали в субоптимальной дозе 250 мг. Дальнейшие исследования показали, что на фоне эскалации дозы до 500 мг показатели безрецидивной и общей выживаемости увеличиваются².

В то же время приходится констатировать, что гормонотерапия вышла на плато своих терапевтических возможностей. То есть максимальная эффективность первой линии – девять-десять, максимум 15 месяцев при использовании современных режимов, второй линии – пять-шесть месяцев.

Можно ли сегодня говорить о дальнейшем улучшении результатов лечения? Безусловно, можно. Последующее развитие методов гормонотерапии должно происходить по двум направлениям – преодоление резистентности к эндокринотерапии и повышение ее эффективности.

С начала 2000-х гг. активно проводятся клинические исследования, посвященные решению этих вопросов.

Так, в 2001 г. ученые L.H. Hartwell, R.T. Hunt, P.M. Nurse получили Нобелевскую премию за открытие роли циклин-зависимых киназ (CDK) в регуляции клеточного цикла. Как известно, CDK 4-го и 6-го типа инициируют клеточную пролиферацию от фазы роста (G1) до фаз, связанных с репликацией ДНК (S). Потеря контроля над клеточным циклом характерна для злокачественных новообразований, особенно гормонозависимых. При многих их видах происходит гиперактивация CDK 4/6, что влечет за собой усиление пролиферации и неконтролируемое деление опухолевой клетки. Решением проблемы стало создание селективного ингибитора CDK 4/6 палбоциклиба. Показано, что препарат способствует восстановлению контроля над клеточным циклом и блокирует рост опухоли. В ходе клинических испытаний были подтверждены высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности палбоциклиба. В апреле 2013 г. эксперты Управления за контролем качества

продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) назвали палбоциклиб терапией прорыва при РМЖ, а в феврале 2015 г. одобрили применение нового препарата Ибранса® (палбоциклиб) в комбинации с летрозолом в качестве первой линии системной терапии мРМЖ у женщин в постменопаузе. Осенью 2016 г. специалисты Комитета по лекарственным препаратам для человека Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) рекомендовали палбоциклиб в комбинации с ингибиторами ароматазы у больных в постменопаузе, не получавших ранее системного лечения по поводу мРМЖ, а также в комбинации с фулвестрантом у пациенток после предшествующей гормонотерапии с различным менопаузальным статусом. В октябре 2016 г. палбоциклиб был одобрен Минздравом России для лечения гормонозависимого метастатического или мРМЖ в комбинации с фулвестрантом после гормонотерапии.

Палбоциклиб – первый ингибитор CDK4/6 в терапии HR+/HER2- мРМЖ

Руководитель маммологического центра при Клинике университета Мюнхена, д.м.н., профессор Надя ХАРБЕК (Nadia HARBECK) представила консолидированные данные, касающиеся проведения регистрационных испытаний препарата Ибранса® (палбоциклиб), предназначенного для лечения мРМЖ. Основанием для государственной регистрации послужили успешные результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований. Речь, в частности, идет о двух исследованиях III фазы, в рамках которых изучались эффективность и безопасность палбоциклиба при мРМЖ.

PALOMA-2 – рандомизированное многоцентровое двойное слепое исследование III фазы, посвященное сравнительной оценке палбоциклиба в комбинации с летрозолом и летрозола в комбинации с плацебо в качестве терапии первой линии у женщин в постменопаузе с HR+/HER2- мРМЖ³.

Результаты клинического исследования PALOMA-2 показали, что прием препарата Ибранса® (палбоциклиб) в комбинации с летрозолом в качестве первой линии у женщин с распространенным или метастатическим эстроген-позитивным (ER+) в отсутствие гиперэкспрессии к HER2- РМЖ способствует значительному улучше-



Профессор, д.м.н.
Н. Харбек

нию выживаемости без прогрессирования наряду с благоприятным профилем безопасности.

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы PALOMA-3⁴, результаты ко-

² Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella L. et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial // J. Natl. Cancer Inst. 2014. Vol. 106. № 1.

³ Romero D. Breast cancer: PALOMA-2 – hope beyond the threshold // Nat. Rev. Clin. Oncol. 2017. Vol. 14. № 1.

⁴ Verma S., Bartlett C.H., Schnell P. et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: Detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3) // Oncologist. 2016. Vol. 21. № 10. P. 1165–1175.



Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»

торого послужили основанием для регистрации препарата Ибранса® (палбоциклиб) в России, сравнивали эффективность и безопасность палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом с таковыми фулвестранта в комбинации с плацебо у женщин с ER+/HER2- мРМЖ на фоне прогрессирования заболевания после предшествующей эндокринной терапии. В исследовании участвовала 521 больная с прогрессирующим на фоне предшествующей эндокринной терапии РМЖ. Пациентки в соотношении 2:1 были рандомизированы в группу палбоциклиба и фулвестранта и группу плацебо и фулвестранта. Главным критерием эффективности служила выживаемость без прогрессирования. Вторичными критериями были общая выживаемость, частота объективных ответов, частота клинического улучшения (ответ на лечение и стабилизация болезни), безопасность.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,5 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 9,2–11,0) в группе фулвестранта и палбоциклиба и 4,6 месяца (95% ДИ 3,5–5,6) в группе фулвестранта и плацебо (соотношение рисков 0,46; 95% ДИ 0,36–0,59; $p < 0,0001$). Тем самым было показано, что риск прогрессирования удалось снизить на 54% в группе больных, получавших комбинацию с палбоциклибом. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й или 4-й степени были нейтропения, анемия и лейкопения. При этом частота фебрильной нейтропении оказалась схожей в обеих группах (1%). Серьезные нежелательные явления 4-й степени (по всем причинам) зарегистрированы у 44 (13%) из 345 пациенток группы фулвестранта и палбоциклиба и 30 (17%) из 172 больных группы фулвестранта и плацебо. Смертельных исходов, связанных с токсическим

воздействием проводимого лечения, не зарегистрировано.

Качество жизни достоверно улучшилось в группе больных, получавших палбоциклиб. В том числе было отмечено уменьшение болевого синдрома, а также отсрочка его возникновения или усугубления.

Таким образом, терапия препаратом палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом является эффективной и безопасной для исследуемой категории пациенток с HR+/HER2- мРМЖ.

Профессор Н. Харбек отметила, что полученные данные о повышении качества жизни и безрецидивной выживаемости подтвердили эффективность включения палбоциклиба в схему лечения пациенток с HR+/HER2- мРМЖ. Клинические исследования палбоциклиба продолжают, в том числе у больных с ранними формами РМЖ высокого риска.



К.м.н.
Н.В. Жуков

Заведующий отделением клинической онкологии Федерального научно-клинического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ, руководитель отделения лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, к.м.н. Николай Владимирович ЖУКОВ рассказал о современных

Обзор клинических рекомендаций по терапии HR+/HER2- мРМЖ

методах эндокринной терапии мРМЖ. Он отметил необходимость соблюдения клинических рекомендаций по лечению РМЖ, где главной опцией инициального лечения больных гормонопозитивным РМЖ является эндокринотерапия. Между тем в реальной европейской практике до трети таких пациенток не получают гормонотерапию. Отступление от оптимального алгоритма лекарственного лечения значительно сокращает продолжительность жизни.

По мнению докладчика, эндокринная терапия должна назначаться больным с любым определяемым уровнем рецепторов эстрогенов и (или) прогестерона. Сегодня не существует молекулярных тестов, которые могли бы со 100%-ной вероятностью подтвердить, что конкретной пациентке не подходит эндокринная терапия или следует выбрать какой-либо конкретный из ее типов. При любом определяемом уровне экспрессии

рецепторов лучше назначить эндокринотерапию, поскольку она более эффективна и менее токсична, чем химиотерапия. Чтобы назначить любой вид эндокринной терапии кроме тамоксифена, нужно убедиться в наличии менопаузы у пациентки, а в отсутствие таковой искусственно инициировать ее.

Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), эндокринотерапия в качестве инициального лечения показана всем пациенткам с рецептор-позитивным РМЖ, кроме больных с жизнеугрожающим висцеральным поражением или быстрым висцеральным прогрессированием в течение одного-двух лет на фоне адьювантной терапии, поскольку это свидетельствует о гормонорезистентности⁵.

Висцеральный криз – выраженная органная дисфункция, определяемая

⁵ *Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 25. P. 3069–3103.*



Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

на основе симптомов, лабораторных нарушений и скорости прогрессирования заболевания. Висцеральный криз не является синонимом простого наличия висцеральных метастазов, а определяется степенью органических нарушений, свидетельствующих о клинической необходимости назначения лечения, позволяющего быстро достичь эффекта. Дальнейшее лечение при его неэффективности может оказаться нецелесообразным, поэтому предпочтительна химиотерапия⁶. При наличии висцеральных метастазов с относительно невысоким темпом роста у пациентки с нормальными лабораторными показателями, минимальными симптомами назначают эндокринную терапию.

Еще одним противопоказанием к назначению эндокринотерапии является рефрактерность к гормональным препаратам. Тем не менее в американских рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная всеобщая онкологическая сеть) подчеркивается необходимость проведения не менее трех попыток гормонотерапии пациенткам с рецептор-позитивным РМЖ с выявленной рефрактерностью. Первичная резистентность – рецидив в течение первых двух лет адъювантной терапии или прогрессирование в течение шести месяцев первой линии эндокринотерапии метастатической болезни. Вторичная (приобретенная) резистентность определяется в случае развития рецидива после двух лет адъювантной терапии или прогрессирования спустя более шести месяцев первой линии эндокринотерапии. Однако большинство современных исследований включает определенную долю больных с рефрактерностью к эндокринотерапии. В рамках субанализа эта когорта часто выигрывает от новых вариантов терапии не меньше, чем больные без рефрактерности.

Таким образом, эндокринная терапия может быть эффективна при HR+

РМЖ, в том числе у больных в пременопаузе (при условии выключения функции яичников), при низком, но определяемом уровне экспрессии рецепторов, при наличии висцеральных метастазов.

Сегодня подавляющее большинство больных получают разнообразную адъювантную эндокринотерапию, что необходимо учитывать при разработке тактики их лечения. В последние годы спектр препаратов для лечения рецептор-позитивного мРМЖ расширился. Кроме известных препаратов, таких как тамоксифен и ингибиторы ароматазы, появились еще более эффективные препараты.

По мнению зарубежных экспертов, значимым достижением в лечении люминального мРМЖ за последние два года стало появление нового класса агентов – ингибиторов CDK 4/6 (палбоциклиб) в комбинации с эндокринотерапией. Высокие дозы фулвестранта показали незначительное увеличение выживаемости без прогрессирования – всего на один месяц, но значимое увеличение общей выживаемости – на 4,1 месяца. Согласно результатам клинических исследований, комбинированная терапия фулвестрантом и палбоциклибом в первой линии увеличивает время прогрессирования роста опухоли, обеспечивает хороший ответ на прием препарата, улучшает качество жизни большинства пациенток.

Другой доступной опцией для комбинации с эндокринотерапией является эверолимус. Показано увеличение выживаемости без прогрессирования до шести месяцев без существенного увеличения показателей общей выживаемости и ценой значимой токсичности⁷.

По мнению большинства международных экспертов (NCCN), единственным вариантом гормонотерапии у больных с гормонозависимым мРМЖ, который удостоен первого уровня доказательности, явля-

ется комбинация палбоциклиба и фулвестранта.

В заключение Н.В. Жуков подчеркнул, что базовые установки, касающиеся лечения рецептор-позитивного РМЖ, усвоены не всеми и требуют постоянного повторения. Из-за отсутствия данных об увеличении общей выживаемости основным критерием выбора остается магнитуда выигрыша в выживаемости без прогрессирования, переносимости и уровне качества жизни.

Заключение

В настоящее время продолжают разрабатываться современные препараты для лечения мРМЖ с различными механизмами действия. Общими целями для противоопухолевой терапии являются замедление прогрессирования и минимизация симптомов заболевания, увеличение продолжительности и качества жизни больных.

Пероральный таргетный препарат Ибранса® (компания «Пфайзер») является первым в новом классе ингибиторов CDK 4/6 для лечения мРМЖ. Палбоциклиб, входящий в состав препарата, селективно ингибирует CDK 4/6, в результате чего восстанавливается контроль над клеточным циклом и блокируется пролиферация опухолевых клеток у больных с HR+/HER2- РМЖ.

Применение препарата Ибранса® существенно замедляет прогрессирование опухолевого процесса и увеличивает продолжительность жизни пациенток. Ибранса® является первым утвержденным FDA средством из нового класса противораковых средств – ингибиторов CDK 4/6. Препарат одобрен в Российской Федерации для лечения HR+/HER2- метнораспространенного или мРМЖ в комбинации с фулвестрантом после предшествующей гормональной терапии. ☺

⁶ Cardoso F, Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) // Breast. 2014. Vol. 23. № 5. P. 489–502.

⁷ Cardoso F, Costa A., Senkus E. et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3) // Breast. 2017. Vol. 31. P. 244–259.



Иммуноонкология – новая эра в лечении меланомы

Меланома кожи – злокачественная опухоль, которая может образоваться в любом возрасте. В последние десятилетия отмечается рост распространенности данного заболевания, и, несмотря на достижения фармакотерапии, его лечение остается крайне трудной задачей. Именно поэтому в рамках XX Российского онкологического конгресса 16 ноября 2016 г. состоялся интерактивный семинар, посвященный актуальным проблемам терапии меланомы, организованный компанией «Бристол-Майерс Сквибб» совместно с Ассоциацией специалистов по проблемам меланомы МЕЛАНОМА.ПРО. Российские и зарубежные специалисты под председательством д.м.н., профессора кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующего отделением биотерапии опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председателя экспертного комитета по меланоме Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) Льва Вадимовича ДЕМИДОВА обсудили эффективные методы иммунотерапии и таргетной терапии метастатической меланомы кожи, обменялись опытом применения современных иммунных препаратов.



Профессор
Я. Шахтер

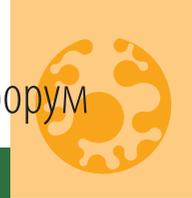
Ведущий онкодерматолог Израиля и клиник онкодерматологии Melanoma Unit, основатель Института исследований и лечения рака кожи им. Эллы Лемельбаум при медицинском центре «ШИБА», преподаватель медицинского факультета Тель-Авивского университета,

Лечение метастатической меланомы

профессор Яков ШАХТЕР (Jacob SCHACHTER) рассказал о современных методах лечения меланомы. Он отметил, что в последнее десятилетие произошла настоящая революция в лекарственной терапии онкологических заболеваний. В 2010 г. были предложены новые иммунные препараты для лечения злокачественных опухолей, в том числе метастатической меланомы, и методы таргетной терапии. Что же лучше – иммуно- или таргетная терапия? Иммунотерапия направлена на преодоление толерантности иммунной системы к опухоли, таргетная воздействует непосредственно на опухоль путем ингибирования сигнального пути клеточной пролиферации у пациентов со специфической мутацией.

Благодаря внедрению в 2009–2012 гг. в клиническую практику новых препаратов таргетной терапии у пациентов с меланомой IV стадии с метастазами в головной мозг и кости появилась надежда: эти препараты характеризовались высокой эффективностью и увеличением частоты ответов на лечение в течение нескольких дней. Так, сравнение эффективности вемурафениба и дакарбазина продемонстрировало существенное преимущество первого¹. В группе вемурафениба отмечалась более высокая частота выживаемости без прогрессирования по сравнению с группой дакарбазина. Полученные результаты послужили основанием для регистрации вемурафениба в качестве препарата для

¹ Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2507–2516.



Сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

лечения меланомы в США, Европе, Израиле, России.

Как известно, BRAF-мутация активирует каскад реакций, приводящих к неконтролируемой пролиферации клеток опухоли, блокаде апоптоза и активации ангиогенеза. Каскад реакций можно блокировать посредством таргетных препаратов – ингибиторов BRAF, MEK и др. Как показывают результаты клинических исследований, у больных метастатической меланомой таргетная терапия комбинацией дабрафениба и траметиниба (BRAF- и MEK-ингибиторы) эффективнее монотерапии дабрафенибом. При использовании комбинированной терапии общая выживаемость в течение трех лет у больных с нормальным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) достигает 50%². Однако следует учитывать, что при использовании таргетной терапии, особенно в монорежиме, в течение нескольких месяцев не исключено развитие резистентности. Это обусловлено тем, что в клетке существуют множество путей передачи сигнала к активации пролиферации, MAP-киназный путь не является единственным и может быть активирован другими перекрестными сигнальными путями.

Таким образом, при применении таргетных препаратов основной проблемой является стойкость ответа на терапию.

В норме при появлении опухолевых клеток иммунный надзор распознает их и уничтожает, однако на некотором этапе, когда опухоль начинает задействовать механизмы уклонения от иммунного надзора, достигается определенное равновесие. В дальнейшем вследствие избыточного роста опухолевые клетки могут полностью ускользнуть от действия иммунной системы, что приводит к прогрессированию. Понимание

того, как работает иммунная система, позволяет применять наиболее эффективные методы иммунотерапии для лечения рака разной локализации и стадий. В качестве примера Я. Шахтер привел программу TIL (Tumour-Infiltrating Lymphocytes). Протокол иммунотерапии TIL включает оценку лимфоцитарной инфильтрации в удаленных метастатических опухолевых очагах, выделение и культивирование этих клеток *in vitro*, их активацию и введение в организм больного вместе с высокими дозами интерлейкина 2. Докладчик отметил, что на сегодняшний день механизм действия иммунной системы хорошо изучен. Известны контрольные точки иммунного ответа, которые участвуют во взаимодействии антиген-презентирующих клеток и Т-клеток.

В момент активации Т-лимфоцитов идет сложное и комплексное взаимодействие рецепторов на поверхности антиген-презентирующих клеток и Т-лимфоцитов. Помимо передачи информации об антигене обязательно участие рецепторов – контрольных точек иммунитета. Существуют как активирующие, так и ингибирующие рецепторы. В настоящее время показано, что при блокировании ингибирующих рецепторов можно достичь активации противоопухолевого иммунитета.

Первым препаратом для иммунотерапии является моноклональное антитело, блокирующее CTLA-4-рецептор на поверхности Т-лимфоцитов, который в норме ингибирует активацию иммунитета.

Второе поколение препаратов направлено на другой рецептор Т-лимфоцитов – PD-1. При блокировании этих контрольных точек иммунная система активируется и борьба с опухолевыми клетками становится более эффективной.

В настоящее время иммунные препараты применяются и в качестве терапии первой линии. Кроме того, можно комбинировать различные методы лечения, например антитела к CTLA-4 с антителами к PD-1 – ипилимумаб и ниволумаб. Не исключено, что данная комбинация станет стандартной схемой лечения в ближайшие пять лет

Ипилимумаб, являющийся ингибитором CTLA-4, продемонстрировал хорошую эффективность у больных неоперабельной или метастатической меланомой и увеличил общую выживаемость. В исследовании III фазы MDX010-20 пациенты с метастатической меланомой были рандомизированы на три группы. Первая группа получала монотерапию ипилимумабом, вторая – ипилимумаб и вакцину GP-100, третья – только вакцину GP-100. Применение ипилимумаба в дозе 3 мг/кг способствовало достоверному увеличению медианы общей выживаемости по сравнению с применением вакцины – 10,0 и 10,1 против 6,4 месяца соответственно³.

В другом исследовании III фазы (CA184-024) при сравнении эффективности комбинации дакарбазина и ипилимумаба в дозе 10 мг/кг и комбинации дакарбазина и плацебо у пациентов с метастатической меланомой, ранее не получавших лечения, добавление ипилимумаба к стандартной химиотерапии приводило к продолжительному ответу на терапию – увеличению показателей одногодичной, двух-, трех- и четырехлетней общей выживаемости⁴.

² Long G.V., Weber J.S., Infante J.R. et al. Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 8. P. 871–878.

³ Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 8. P. 711–723.

⁴ Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2517–2526.



Недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США расширило перечень показаний для иммунных препаратов.

Теперь они применяются при злокачественных опухолях различной локализации, в том числе меланоме

Ипилимумаб оказывает положительный эффект в лечении меланомы и у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза. Так, стойкое положительное влияние на выживаемость продемонстрировано у больных с высоким уровнем лактатдегидрогеназы ЛДГ⁵.

По данным совокупного анализа 12 клинических исследований, около 22% пациентов достигли десятилетней выживаемости независимо от предшествующей терапии или наличия мутаций. Эти данные подтвердили возможность долгосрочного выживания при терапии ипилимумабом пациентов с метастатической меланомой⁶.

Не следует забывать, что каждый иммунный препарат может вызывать нежелательные явления. Так, совокупный анализ результатов всех исследований I и II фаз, а также III фазы (MDX010-20) показал, что побочные эффекты при использовании ипилимумаба наблюдались у 80–90% пациентов, 3–4-й степени тяжести – только у 25–50%⁷. Чаще отмечались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, колит) или кожи (сыпь,

зуд), преимущественно воспалительного характера.

Далее профессор Я. Шахтер рассмотрел механизм действия блокаторов рецепторов PD-1. Ниволумаб является моноклональным антителом, которое связывается с рецептором PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов и блокирует инактивирующее влияние этого рецептора на иммунный ответ. Опухолевые клетки, которые экспрессируют на своей поверхности лиганды к PD-1-рецептору – PD-L1 и PD-L2, не могут более ускользать от иммунного ответа. Трехлетняя выживаемость среди пациентов, ранее получавших ниволумаб, составила 30–40%. При этом данный эффект сохранялся на протяжении нескольких месяцев по окончании терапии.

В исследовании III фазы при сравнении эффективности монотерапии ниволумабом и дакарбазином у пациентов с мутацией BRAF дикого типа, ранее не получавших лечения, зафиксировано значительное улучшение показателей общей выживаемости в группе ниволумаба по сравнению с группой дакарбазина. Одногодичная общая выживаемость составила 70,7 и 46,3% соответственно, двухлетняя – 57,7 и 26,7%. Частота объективных ответов на терапию ниволумабом зарегистрирована в 40% случаев, дакарбазином – в 14%⁸.

Сказанное докладчик проиллюстрировал на конкретном примере (медицинский центр «ШИБА»). Пациент с меланомой, 76 лет. Пять лет назад получал лечение химиопрепаратами по поводу метастатической меланомы с метастазами в легкие, головной мозг, мягкие ткани.

Через два года после начала терапии ингибиторами PD-1 удалось достичь полной ремиссии заболевания. Лечение было прекращено. В настоящее время иммунные препараты применяются и в качестве терапии первой линии. Кроме того, можно комбинировать различные методы лечения, например антитела к CTLA-4 с антителами к PD-1 – ипилимумаб и ниволумаб. Не исключено, что данная комбинация станет стандартной схемой лечения в ближайшие пять лет.

Комбинированная терапия ниволумабом и ипилимумабом иногда приводит к развитию тяжелых токсических реакций, однако они нивелируются после ее отмены. При этом противоопухолевый эффект сохраняется на протяжении двух-трех лет.

В заключение профессор Я. Шахтер отметил, что недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) расширило перечень показаний для иммунных препаратов. Теперь они применяются при злокачественных опухолях различной локализации, в том числе имеется регистрация ипилимумаба в адъювантном режиме при меланоме. Терапия ипилимумабом обеспечивает высокую частоту ответа и повышает общую выживаемость пациентов. При иммуноопосредованных нежелательных явлениях следует применять патогенетический подход, а не симптоматический. Важно также, чтобы пациенты научились распознавать нежелательные явления на каждом этапе иммунотерапии и вовремя сообщали об этом врачу.

⁵ Lebbé C., McDermott D.F., Robert C. et al. Ipilimumab improves survival in previously treated advanced melanoma patients with poor prognosis factors: subgroup analyses from a phase III trial // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21. Suppl. 8. P. 401. Abstr. 13240.

⁶ Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 3. № 17. P. 1889–1894.

⁷ Ibrahim R., Berman D., DePril V. et al. Ipilimumab safety profile: summary of findings from completed trials in advanced melanoma // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. Suppl. Abstr. 8583.

⁸ Robert C., Long G.V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 4. P. 320–330.



Сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

Факторы, определяющие эффективность лечения ипилимумабом (презентация клинического случая)

Как отметила ведущий научный сотрудник отделения биотерапии опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (РОНЦ им. Н.Н. Блохина) Минздрава России, к.м.н. Галина Юрьевна ХАРКЕВИЧ, факторами, влияющими на эффективность иммунотерапии, являются функциональный статус (ECOG > 0), повышенный уровень ЛДГ, скорость прогрессирования заболевания и опухолевая нагрузка (более двух пораженных органов). Отсутствие неблагоприятных факторов на фоне применения ипилимумаба гарантирует длительный контроль над заболеванием и, возможно, излечение.

Докладчик рассмотрела клинический случай. Пациентка 1954 года рождения с сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, хроническая венозная недостаточность, лимфостаз в области правой нижней конечности, ожирение). В апреле 2012 г. больная была прооперирована по месту жительства – удалена меланома кожи правой голени (IIS стадия). Через несколько месяцев выявлены метастазы в паховых лимфоузлах, проведена паховая лимфаденэктомия справа. В январе 2013 г. отмечалось прогрессирование заболевания. Обнаружены множественные внутрикожные и мягкотканые метастазы в области правой нижней конечности. Проведено хирургическое удаление отдельных метастазов. Далее – четыре курса химиотерапии дакарбазином. Эффект терапии отсутствовал. После обращения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина пациентке проведена изолированная гипертермическая перфузия правой нижней конечности с мелфаланом. Наблюдалась и частичная регрессия опухолевого процесса. Однако через два

месяца прогрессирование местно-распространенного рака продолжилось. В августе – сентябре – химиотерапия гидроксимочевинной без видимого эффекта. В сентябре 2013 г. пациентке предложили принять участие в программе расширенного доступа к ипилимумабу. На начало терапии статус больной соответствовал ECOG 1. Боли в нижних конечностях требовали приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Анализы крови (общий, биохимия, ЛДГ) без отклонений. У пациентки выявлена BRAF-мутация. Распространенность заболевания: кожа и мягкие ткани правой нижней конечности. Проведена индукционная фаза иммунотерапии ипилимумабом (четыре внутривенных введения в дозе 3 мг/кг). Лечение пациентка переносила удовлетворительно. На фоне терапии наблюдался регресс части метастазов. Однако по окончании приема ипилимумаба пациентку стали мучить головные боли. Имели место слабость и эпизоды снижения артериального давления (АД). Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга для исключения метастатического поражения. Признаки метастазов не обнаружены, однако зафиксировано увеличение гипофиза. Общие биохимические анализы крови в норме. В гормональном профиле выявлены изменения: снижение уровней тиреотропного гормона (0,067 мЕд/л), свободного тироксина (8,2 пмоль/л), кортизола (менее 27,6 нмоль/л), фолликулостимулирующего гормона (2,307 МЕ/л). Отмечалось повышение уровня антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Поставлен диагноз: аутоиммунный гипофизит с вторичной недостаточностью надпочечников и щитовидной железы. Больной назначен метилпреднизолон в дозе 120 мг/сут. Через несколько дней приема наблюдались улучшение



К.м.н.
Г.Ю. Харкевич

общего состояния, отсутствие головной боли, значительно уменьшилась слабость, нормализовалось АД. Было принято решение о постепенном снижении дозы метилпреднизолона. Его прием был завершен в конце марта 2014 г. По результатам обследования у пациентки не выявлено признаков прогрессирования болезни. Локальный статус оценен как стабилизация. Больная находилась под наблюдением в том числе эндокринолога. Для коррекции недостаточности надпочечников и щитовидной железы рекомендован прием Эутирокса и Кортефа. Уровни гормонов в анализе крови соответствовали норме.

С января 2014 г. дополнительного лечения пациентке не проводили. Состояние оставалось удовлетворительным.

В феврале 2015 г. появились боли в нижней части живота. Обнаружены метастазы в подвздошных лимфоузлах. С апреля 2015 г. в рамках программы расширенного доступа начата иммунотерапия ниволумабом. Исходно уровень ЛДГ составлял полторы нормы, клинически значимые отклонения в анализах крови отсутствовали.

На данный момент пациентке сделано 37 введений препарата. Переносимость удовлетворительная. Периодически отмечаются транзиторные подъемы липазы, в связи с чем единичные введения препарата пропускаются. Через четыре-пять месяцев терапии ниволумабом размеры подвздошных лимфоузлов вернулись к норме.



К.м.н.
А.В. Новик

Продолжил симпозиум старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург), доцент ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия» Минздрава России, к.м.н. Алексей Викторович НОВИК. Он подчеркнул, что при проведении иммунотерапии необходимо следовать разработанным алгоритмам, предполагающим своевременное выявление иммуноопосредованных нежелательных явлений. В случае развития на фоне применения ипилимумаба у пациентов с меланомой побочных реакций прежде всего необходимо определить, являются ли они иммуноопосредованными,

Как управлять переносимостью терапии ипилимумабом (презентация клинического случая)

и после этого решать, когда и какие иммуносупрессивные препараты назначать.

В качестве иллюстрации данного терапевтического подхода докладчик представил клинический случай пациента 74 лет. Болен с 2009 г. В сентябре 2009 г. проведено широкое иссечение меланомы кожи спины. В феврале 2010 г. пациент перенес аксиллярную лимфаденэктомию. На фоне терапии вемурафенибом с декабря 2014 г. по июль 2015 г. процесс стабилизировался. Прогрессирование заболевания отмечалось в декабре 2015 г. Выявлены метастазы в легких, левом надпочечнике, высокий уровень ЛДГ. Больному назначили иммунотерапию препаратом ипилимумаб. После двух введений ипилимумаба развилась сыпь, которую успешно контролировали с помощью преднизолона. После третьего введения ипилимумаба проявилась диарея 4-й степени. По результатам колоноскопии поставлен диагноз «эрозивный язвенный колит».

В связи с этим пациенту проведена инфузионная терапия в объеме 3000 мл/сут, назначен преднизолон в дозе 2 мг/кг (120 мг/сут), сульфасалазин 500 мг четыре раза в сутки в первый день, 1000 мг четыре раза

в сутки во второй день и с третьего дня по 2000 мг четыре раза в сутки. Однако данные меры не привели к полному контролю симптомов, диарея сохранялась. Было принято решение о назначении инфликсимаба в дозе 275 мг в/в 2,5 часа. На фоне терапии отмечалось сокращение эпизодов диареи. Пациента выписали из стационара. Постепенно отменили преднизолон. Таким образом, из-за развития нежелательных явлений пациент с метастатической меланомой (IV M1c стадия, BRAF-мутация) недополучил одно введение ипилимумаба. Последующая лечебная тактика заключалась в наблюдении за состоянием пациента, поскольку отмечался частичный регресс, который сохраняется до настоящего времени. Как отметил А.В. Новик, назначая ипилимумаб, надо помнить о побочных реакциях, которые могут проявиться не сразу, а по окончании терапии. Ключ к успешному контролю над ними – информирование больных о возможных нежелательных явлениях и своевременное начало адекватного лечения. Иммуносупрессивная терапия в случае иммуноопосредованных побочных реакций не влияет на эффективность лечения.

Заключение

По данным клинических исследований, проведенных в последние годы, иммунотерапия является эффективным методом лечения рака. Инновационные препараты, блокирующие вызываемую опухолью иммуносупрессию, – ипилимумаб и ниволумаб позволяют достигать быстрого и длительного противоопухолевого ответа у большого числа пациентов с метастатической меланомой. Препарат Ервой® (ипилимумаб) зарегистрирован в России для лечения больных с неоперабельной или метастатической меланомой.

Ипилимумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом, действие которого направлено на цитотоксический антиген CTLA-4, находящийся на поверхности Т-лимфоцита и нарушающий процесс распознавания раковых клеток как чужеродных организму. Ипилимумаб блокирует CTLA-4, тем самым поддерживая иммунный ответ организма на атаку раковых клеток, и влияет на создание антител, уничтожающих клетки опухоли.

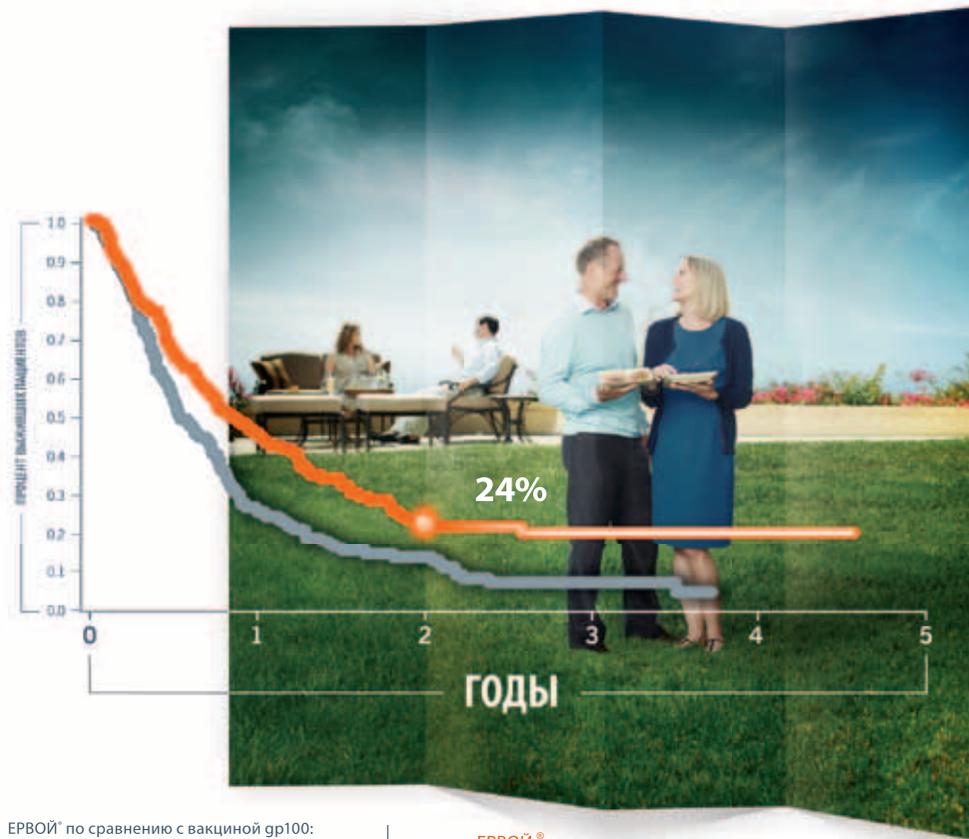
Эффективность препарата Ервой® подтверждена в многочисленных

клинических исследованиях. Их результаты продемонстрировали, что терапия препаратом Ервой® достоверно увеличивает медиану общей выживаемости и почти удваивает одногодичную и двухлетнюю выживаемость у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, у которых предшествующая терапия оказалась неэффективной или плохо переносилась, а также способствует сохранению качества жизни пациентов.

Рекомендуемая доза ипилимумаба – 3 мг/кг. Способ применения: внутривенные инфузии один раз в три недели. Полный курс лечения предполагает четыре инфузии. ☺

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Доказанная долговременная выживаемость – новый уровень эффективности терапии у пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой



Почти удвоение одно- и двухлетней выживаемости¹

46%
ОДНОЛЕТНЯЯ выживаемость¹

24%
ДВУХЛЕТНЯЯ выживаемость¹

EPVOY® по сравнению с вакциной gp100: HR (соотношение рисков) = 0.66 (95% CI (доверительный интервал): 0.51, 0.87), P=0.0026^{2,а}

— EPVOY®
— gp100

^аБез поправки на множественное сравнение.

¹EPVOY® инструкция по применению.

²Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23.

Первый иммуно-онкологический препарат в России, достоверно обеспечивающий долговременную выживаемость

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ EPVOY® (YERVOY®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003609. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: EPVOY® (YERVOY®). МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ипилимуаб (ipilimumab). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для инфузий. СОСТАВ: 1 флакон с раствором для инфузий содержит: активное вещество: ипилимуаб 53,5 мг или 213,0 мг, вспомогательные вещества: трометамол гидрохлорид 33,7 мг или 134,3 мг; натрия хлорид 62,6 мг или 249,0 мг; маннитол 107,0 мг или 426,0 мг; пентетовая кислота 0,42 мг или 1,67 мг; полисорбат 80 1,07 мг или 4,26 мг; натрия гидроксид и хлористоводородная кислота – q.s. до pH 7,0; вода для инъекций – q.s. до 10,7 мл или до 42,6 мл. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** противоопухолевое средство, антитела моноклональные. **Код АТХ: L01XC11. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** неоперабельная или метастатическая меланнома у взрослых пациентов при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** - Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. - Детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. - Беременность и период грудного вскармливания. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Исследований применения препарата EPVOY® у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата. Иммуноглобулин G1 может проникать через плацентарный барьер; последствия применения препарата на развитие плода не изучены. Применение препарата EPVOY® при беременности противопоказано. Во время лечения у женщин детородного периода рекомендуется применение контрацепции. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Препарат должен вводиться под руководством врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата EPVOY® взрослым составляет 3 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии, вводимой каждые 3 недели. Курс лечения – 4 введения. При переносимости пациент должен получить полный курс лечения (4 дозы) независимо от появления новых очагов повреждений или роста существующих очагов. Оценка состояния опухоли проводится после окончания полного курса терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** В клинических исследованиях с введением различных доз у пациентов с различными типами опухоли препарат EPVOY® применяли более чем 10000 пациентов. При применении препарата EPVOY® чаще всего отмечаются побочные реакции, обусловленные повышением активности иммунной системы. Большинство таких побочных реакций, включая тяжелые, удается устранить при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. Наиболее частыми нежелательными реакциями, выявленными более чем у 10 % пациентов в клинических исследованиях препарата EPVOY®, были диарея, сыпь, зуд, утомляемость, тошнота, рвота, снижение аппетита и абдоминальные боли. В большинстве случаев побочные реакции были выражены от легкой до средней (степень 1 и 2). Терапия была прекращена из-за побочных реакций у 10 % пациентов. **ПЕРЕДОЗИРОВКА** Максимальная переносимая доза препарата EPVOY® не установлена. В клинических исследованиях использовались дозы препарата до 20 мг/кг включительно; при введении этой дозы очевидных токсических эффектов препарата не было выявлено. При передозировке лечение должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с возникающими побочными реакциями при тщательном наблюдении за пациентом. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Препарат EPVOY® может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Побочные реакции, обусловленные воздействием на иммунную систему, могут затрагивать желудочно-кишечный тракт, легкие, кожу, нервную систему, органы эндокринной системы и другие системы органов. Они могут быть тяжелыми или жизнеугрожающими и развиваться обычно во время терапии, однако отмечены также случаи их появления спустя месяцы после введения последней дозы препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА** Раствор для инфузий 5 мг/мл. По 10 мл или 40 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, укупоренный бутылрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА** отпускают по рецепту. **ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА В РФ:** ООО «Бристон-Майерс Сквибб», 105064, г. Москва, Земляной вал, д. 9, Тел. (495)755-92-67, факс (495) 755-92-62.

Для получения подробной информации смотри полную инструкцию по применению.



Нейроэндокринные опухоли глазами врача и пациента

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) относятся к редким видам онкологических заболеваний. Между тем современные визуализационные и биохимические методы диагностики позволяют чаще выявлять пациентов с НЭО. В рамках XX Российского онкологического конгресса (Москва, 17 ноября 2016 г.) состоялся сателлитный симпозиум компании «Ипсен» под председательством профессора, д.м.н., заведующей отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреата Государственной премии Веры Андреевны ГОРБУНОВОЙ. В ходе мероприятия прозвучали доклады, посвященные вопросам диагностики и лечения НЭО. Были представлены данные, подтверждающие значимый антипролиферативный эффект аналогов соматостатина и их ведущую роль в терапии НЭО.



К.м.н.
М.В. Лысанюк

Старший преподаватель кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н. Максим Викторович ЛЫСАНЮК рассказал о клинических проявлениях и современных возможностях лабораторных и инструментальных методов диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО). Он отметил, что актуальность вопроса, касающегося диагностики НЭО, обусловлена высокой частотой их выявления.

Долгий путь до диагноза: простые и сложные вопросы диагностики НЭО

Несмотря на внедрение в клиническую практику современных методов лабораторной, топической и морфологической диагностики, ранняя диагностика НЭО остается сложной задачей. У половины пациентов такие опухоли обнаруживаются на стадии генерализации онкологического процесса. У четверти больных выявление первичного источника локализации НЭО вызывает серьезные затруднения. В ряде случаев НЭО являются частью генетических синдромов¹.

В отличие от других злокачественных опухолей адекватное лечение НЭО, в том числе при генерализации заболевания, в большинстве случаев дает хороший результат.

НЭО развиваются в любых органах, где имеются клетки с нейроэндокринной дифференцировкой. На основании базы данных SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results), включающей

свыше 35 000 пациентов с нейроэндокринными новообразованиями различных локализаций, в 75% случаев НЭО локализуются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)².

Факторы, затрудняющие диагностику НЭО, можно разделить на субъективные и объективные. К объективным относятся особенности клинических проявлений и структурно-морфологические особенности нейроэндокринных новообразований. Основным субъективным фактором считается недостаточный уровень знаний практических врачей об особенностях клинических проявлений и современных возможностях диагностики НЭО.

По способности секретировать специфический гормон НЭО поджелудочной железы подразделяются на функционирующие и нефункционирующие. Клинические проявления при функционирующих НЭО поджелудочной железы

¹ Pavel M., O'Toole D., Costa F. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site // Neuroendocrinology. 2016. Vol. 103. № 2. P. 172–185.

² Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 18. P. 3063–3072.



Сателлитный симпозиум компании «Ипсен»

имеют сходство с таковыми при ряде гастроэнтерологических, психоневрологических, инфекционных и других заболеваний. Как правило, при локализации непосредственно в ЖКТ НЭО развивается в тонкой кишке с метастатическим поражением печени. В большинстве случаев НЭО ЖКТ клинические проявления в течение длительного времени отсутствуют либо носят неспецифический характер, что затрудняет диагностику новообразований. Выявление НЭО зачастую запаздывает на пять – семь лет. На момент постановки диагноза в 50% случаев выявляются регионарные или отдаленные метастазы³.

Иногда наличие у пациента в течение длительного периода неспецифических гастроэнтерологических симптомов, не нашедших объективного объяснения, позволяет заподозрить НЭО. В подобной ситуации только результаты исчерпывающего лабораторно-инструментального обследования и морфологического исследования способны подтвердить диагноз нейроэндокринного новообразования.

Современные методы лабораторной диагностики, включающие оценку специфических маркеров, а именно исследование соответствующих гормонов при НЭО в поджелудочной железе, а также оценка уровня серотонина и 5-индолуксусной кислоты при НЭО ЖКТ, в большинстве случаев позволяют выявить характерные изменения и установить диагноз. В то же время при НЭО существенная роль принадлежит хромогранину А – общему маркеру НЭО, имеющему как диагностическое, так и прогностическое значение. Чувствительность данного показателя зависит от локализации НЭО и распространенности онкологического процесса. Наиболее высокие показатели уровня хромогранина А отмечаются при НЭО тонкой кишки, НЭО желудка, а также при сочетании данных опу-

холей с синдромом множественной эндокринной неоплазии (МЭН).

Анализируя результаты исследования, необходимо помнить, что уровень хромогранина А способен повышаться при гастроэнтерологических, сердечно-сосудистых, эндокринологических заболеваниях, а также при наличии других злокачественных опухолей (рак предстательной железы, молочной железы, яичников). Кроме того, уровень хромогранина А может возрастать на фоне применения лекарственных препаратов, таких как ингибиторы протонной помпы и H₂-гистаминоблокаторы⁴.

Наибольшие трудности возникают при проведении инструментальной (топической) диагностики НЭО. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является наиболее доступным диагностическим методом. Трансбдоминальное УЗИ – скрининговое исследование, применяемое в диагностике НЭО как поджелудочной железы, так и ЖКТ. Альтернативными считаются эндоскопическое УЗИ и интраоперационное УЗИ, особенно при НЭО поджелудочной железы. При НЭО ЖКТ эндоскопическое УЗИ позволяет выявить новообразования желудка и прямой кишки, расположенные под слизистой оболочкой, а также оценить их распространение в пределах стенки органа и за его пределами. При топической диагностике и оценке распространенности НЭО обязательно применяются томографические методики. Наибольшей информативностью обладают современные протоколы исследования: спиральная компьютерная томография (СКТ) с внутривенным контрастным усилением, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением, выполненная в режиме диффузно-взвешенного изображения. Современные протоколы СКТ и МРТ – основные методы диагностики и стадирования НЭО тонкой кишки.

Исследования (СКТ и МРТ) в режиме энтерографии характеризуются хорошими показателями чувствительности и специфичности – 85–90%.

Эндоскопические методы диагностики – основные способы выявления НЭО желудка и толстой кишки. Выполнение фиброгастроскопии и фиброколоноскопии с многократным оптическим увеличением и в узкоспектральном режиме позволяет увидеть типичные изменения структуры слизистой оболочки, а также изменение сосудистого рисунка, характерного для НЭО. Наиболее проблемным отделом ЖКТ, в котором часто локализуются НЭО, в плане визуализации считается тонкая кишка. Существующие методы этероскопии (капсульная и баллонная этероскопия) показали достаточно высокую информативность как при воспалительных, так и при опухолевых заболеваниях тонкой кишки. На данный момент капсульная и баллонная этероскопия служит дополнительным методом диагностики НЭО тонкой кишки, когда лучевые методы диагностики неэффективны.

Еще одним дополнительным методом диагностики и оценки распространенности НЭО, за исключением инсулиномы, признан радиоизотопный метод. Среди доступных методов радиоизотопных исследований – позитронно-эмиссионная томография, сцинтиграфия (Octreoscan) для выявления метастазов в печени. В диагностике инсулиномы по-прежнему актуальны применение селективной ангиографии и выполнение артериально-стимулированного забора крови, позволяющие в большинстве случаев определять отдел поджелудочной железы, где происходит гиперпродукция инсулина.

Сегодня основная проблема связана с диагностикой метастатических НЭО без выявленного первичного очага. Согласно данным SEER, такие новообразования составляют 13% НЭО всех локализаций. Обыч-

³ Vinik A.I., Silva M.P., Woltering E.A. et al. Biochemical testing for neuroendocrine tumors // *Pancreas*. 2009. Vol. 38. № 8. P. 876–889.

⁴ Modlin I.M., Gustafsson B.I., Moss S.F. et al. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17. № 9. P. 2427–2443.



но первичным источником данных опухолей являются легкие, а со стороны брюшной полости – тонкая кишка и поджелудочная железа. В диагностике данных новообразований применяют топические методы. Существенная роль принадлежит иммуногистохимическому исследованию биоптатов опухоли. При этом использование определенной панели антигенов для гистохимического исследования позволяет определить первичную локализацию НЭО в 89,1% случаев⁵. Как уже отмечалось, НЭО могут являться генетическим синдромом. Так, МЭН 1-го типа представляет собой наследственное ауто-сомно-доминантное заболевание, при котором одновременно или последовательно развиваются эн-

докринно-клеточные гиперпластические процессы в нескольких эндокринных органах. При этом наряду с поджелудочной железой опухоли нередко развиваются в щитовидной железе и гипофизе. Показаниями к диагностике синдрома МЭН у больных НЭО поджелудочной железы служат множественные НЭО поджелудочной железы, гастринома, НЭО поджелудочной железы, которые сочетаются с опухолью в одном и более МЭН-ассоциированном эндокринном органе, а также НЭО поджелудочной железы у пациентов, у родственников которых в анамнезе имеется синдром МЭН 1-го типа. Окончательный диагноз может быть поставлен только на основании генетического тестирования (мутация гена MEN).

Исчерпывающая диагностика НЭО возможна только при рациональном сочетании современных лабораторных и инструментальных методов. Выбор оптимального диагностического алгоритма основан на особенностях клинических проявлений, локализации НЭО и распространенности заболевания. Наибольшую чувствительность в топической диагностике НЭО обеспечивает комбинация анатомических (томографических, эндоскопических) и функциональных (радиоизотопных) методов. Иммуногистохимическое исследование при метастатических НЭО без выявленного первичного очага с высокой степенью достоверности позволяет определить первичную локализацию опухоли.



К.м.н.
А.А. Маркович

НЭО отличаются способностью синтезировать, запасать и выделять биологически активные вещества, экспрессировать нейроэндокринные маркеры. Их избыточная продукция приводит к возникновению различных симптомов и синдромов вследствие поражения органов. Доклад старшего научного сотрудника научно-консультативного отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н. Аллы Анато-

Контроль карциноидного синдрома: нерешенная проблема

льевны МАРКОВИЧ был посвящен проявлениям и терапии карциноидного синдрома у пациентов с НЭО. Карциноидный синдром представляет собой совокупность симптомов, возникающих в результате массивного высвобождения серотонина и других нейропептидов непосредственно в системный кровоток⁶. Несмотря на то что до 84% пациентов с НЭО имеют повышенный уровень серотонина в крови, только у 18–35% наблюдается карциноидный синдром⁷. Карциноидный синдром напрямую связан с метаболизмом серотонина, который образуется из триптофана, метаболизируется в печени, распадается до 5-индолуксусной кислоты (5-ИУК), выделяемой почками. При этом 90% эндогенного серотонина содержится в ЖКТ, где он синтезируется и накапливается в энтерохромаффинных клетках, принимая участие в регуляции

моторики ЖКТ и секреции слизи. К секреции серотонина способны и тучные клетки. 5% серотонина синтезируется в 5-гидрокситриптофан (5-ГТ)-нейронах. Почти весь (95%) 5-ГТ плазмы связывают тромбоциты. В ходе исследований установлена связь метаболизма серотонина, его низкого или высокого уровня, с продолжительностью жизни больных. Пациенты с происхождением НЭО из средней кишки с более низким уровнем 5-ИУК имели лучшие показатели выживаемости. У пациентов с уровнем 5-ИУК менее 20 ммоль медиана выживаемости составила 33 месяца по сравнению с 90 месяцами у пациентов с умеренным повышением (≤ 20 ммоль)⁸. Клинические проявления карциноидного синдрома разнообразны. Среди частых симптомов – приливы, диарея, поражения клапанов сердца, колики. Реже (менее 30%)

⁵ Maxwell J.E., Sherman S.K., Stashek K.M. et al. A practical method to determine the site of unknown primary in metastatic neuroendocrine tumors // *Surgery*. 2014. Vol. 156. № 6. P. 1359–1365.

⁶ Öberg K.E. Gastrointestinal neuroendocrine tumors // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 7. vii72–80.

⁷ Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Lancet Oncol.* 2008. Vol. 9. № 1. P. 61–72.

⁸ Van der Horst-Schrivers A.N., Post W.J., Kema I.P. et al. Persistent low urinary excretion of 5-HIAA is a marker for favourable survival during follow-up in patients with disseminated midgut carcinoid tumours // *Eur. J. Cancer.* 2007. Vol. 43. № 18. P. 2651–2657.



Сателлитный симпозиум компании «Ипсен»

наблюдаются телеангиэктазии, отеки, хрипы, цианоз, поражения суставов, пеллагра, миопатии.

Рациональная терапия больных НЭО предполагает использование аналогов соматостатина. Они применяются в клинической практике с 1987 г. С их появлением связано достоверное увеличение медианы выживаемости пациентов с диссеминированными НЭО за период 1998–2004 гг. (39 месяцев) по сравнению с 1973–1987 гг. (18 месяцев)². Аналоги соматостатина изменили течение НЭО, обеспечили лучший контроль карциноидного синдрома. На фоне применения препаратов этого класса практически прекратились случаи развития карциноидного криза – основной причины смерти пациентов с карциноидным синдромом.

Таким образом, аналоги соматостатина – препараты первой линии при карциноидном синдроме и карциноидной болезни сердца. Они одобрены в качестве антисекреторной и противоопухолевой терапии НЭО. Влияние аналогов соматостатина на фиброз пока мало изучено. Между тем на фоне применения этих препаратов заболеваемость карциноидной болезнью сердца, которая связана именно с фиброзом, снизилась до 20%. Аналоги соматостатина целесообразно назначать даже в отсутствие клинических признаков карциноидного синдрома, а также при повышенном пороговом уровне биомаркеров (биохимический карциноидный синдром). В отечественной практике применяются два вида аналогов соматостатина – октреотида ацетат и ланреотид. Октреотида ацетат используют свыше десяти лет.

В многоцентровом рандомизированном исследовании PROMID доказана антипролиферативная активность аналога соматостатина октреотида ЛАР⁹. Октреотид статистически значимо увеличивал время до прогрессирования по сравнению

с плацебо у больных НЭО средней кишки.

Последние годы ознаменовались появлением на отечественном фармацевтическом рынке препарата Соматулин® Аутожель® (ланреотид), который открыл новые возможности в лечении карциноидного синдрома. Недавно были опубликованы результаты неинтервенционного статического исследования SYM-NET с участием 273 пациентов с НЭО и карциноидными симптомами, получавшими Соматулин® Аутожель® в течение не менее трех месяцев. Согласно данным опросника PGIC, 79,2% пациентов отмечали уменьшение тяжести диареи. В реальных условиях получены хорошие результаты применения препарата Соматулин® Аутожель® в рамках контроля диареи и приливов у пациентов с НЭО. Улучшение отмечалось у большинства пациентов по всем симптомам, что сопровождалось субъективной удовлетворенностью пациентов и восприятием тяжести болезни. Информация, предоставленная пациентами с НЭО в ходе опросов, свидетельствует о том, что терапия препаратом Соматулин® Аутожель® по поводу карциноидного синдрома позволяет достигать хорошего и стойкого контроля симптоматики.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании ELEFT сравнивали эффективность и безопасность препарата Соматулин® Аутожель® у пациентов с карциноидным синдромом с таковыми плацебо исходя из оценки пациента (дневник пациента, оценка качества жизни) и врача (демографические данные, анамнез, клиническая оценка, включающая КТ, МРТ, УЗИ, мониторинг нежелательных явлений). Первичная конечная точка исследования – контроль симптомов карциноидного синдрома (диарея или приливы), оцениваемый по ко-

личеству использованного октреотида для внутримышечных инъекций в качестве резервной терапии. Данные исследования показали, что применение препарата Соматулин® Аутожель® повышает шансы на эффективность проводимой терапии по сравнению с плацебо и приводит к улучшению качества жизни пациентов.

Таким образом, аналоги соматостатина являются основой терапии пациентов с карциноидным синдромом с целью контроля симптоматики. Исследование ELEFT уникально по дизайну. Перед исследователями стояла задача доказать, что применение аналогов соматостатина длительного действия позволяет устранить необходимость применения аналогов соматостатина в среднесрочной перспективе (резервная терапия). Основным конечным показателем эффективности в исследовании был достигнут.

А.А. Маркович подчеркнула, что при рефрактерности к одному аналогу соматостатина возможен эффект при использовании другого. Это продемонстрировано для пролонгированных и коротких форм. В случае непереносимости октреотида или привыкания к используемой дозе улучшение может наступить на фоне применения ланреотида, или наоборот.

Эффективность при перекрестном использовании аналогов соматостатина доказана в ряде клинических исследований. Их результаты подтвердили, что перекрестное применение препаратов улучшает эффективность и контроль карциноидного синдрома. При развитии тахифилаксии можно повысить дозу одного препарата или уменьшить интервал между введениями. В настоящее время за рубежом зарегистрирован препарат телотристан – ингибитор синтеза серотонина, предназначенный для лечения карциноидного синдрома,

Онкология

⁹ Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 28. P. 4656–4663.



XX Российский онкологический конгресс

неудовлетворительно контролируемого на фоне применения аналогов соматостатина.

В лечении пациентов с карциноидным синдромом используют аналоги соматостатина в комбинации

с интерферонами альфа, таргетными препаратами, химиотерапией и другими препаратами. Однако основными системными препаратами при карциноидном синдроме и карциноидной болезни сердца

остаются аналоги соматостатина. Их следует назначать даже в отсутствие клинических признаков карциноидного синдрома при превышении порогового уровня биомаркеров.



К.м.н.
А.Е. Кузьминов

Научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н. Александр Евгеньевич КУЗЬМИНОВ подробно рассмотрел способность аналогов соматостатина влиять на контроль роста нейроэндокринных новообразований. Он отметил, что в 2001 г. появились первые сообщения о потенциальном противоопухолевом эффекте препаратов данной группы. Механизм антипролиферативного действия аналогов соматостатина включает два компонента: прямой и опосредованный. Прямой антипролиферативный эффект основан на непосредственном воздействии на опухолевые клетки, угнетении клеточного цикла, ингибировании влияния на ростовые факторы, проапоптотическом действии. В свою очередь непрямой антипролиферативный эффект характеризуется ингибирующим воздействием на ростовые факторы и трофические гормоны, ингибированием ангиогенеза и модулирующим влиянием на иммунную систему. Реализация биологических эффектов соматостатина происходит через специфические соматостатиновые

Роль аналогов соматостатина в контроле роста НЭО

рецепторы. Выделяют пять подтипов таких рецепторов. Биологические эффекты аналогов соматостатина обусловлены их сродством к определенному типу рецепторов. Торможение секреции связано с SSTR2, которые наиболее распространены в НЭО. Через эти рецепторы осуществляются ингибирующие эффекты на гормональную секрецию и пролиферацию. Так, октреотид и ланреотид обладают высоким сродством к SSTR2 и одобрены в качестве антисекреторной терапии при НЭО¹⁰.

В исследовании PROMID сравнивали медиану времени до прогрессирования у пациентов с высокодифференцированными НЭО из производных средней кишки (тонкая кишка, аппендикс, слепая кишка и восходящий отдел ободочной кишки), получавших октреотид ЛАР (30 мг в течение 28 дней), и у пациентов, принимавших плацебо. На фоне терапии аналогом соматостатина отмечалось достоверное увеличение времени до прогрессирования. Медиана времени до прогрессирования в группе октреотида ЛАР составила 14,3 месяца, в группе плацебо – шесть месяцев. Результаты исследования продемонстрировали, что октреотид ЛАР увеличивает время без прогрессирования у пациентов с функционирующими и нефункционирующими НЭО, эффективен при опухоли средней кишки, незначительном объеме метастатического поражения печени⁹.

После появления публикации возникли вопросы: эффективны ли аналоги соматостатина при НЭО, происходящих из передней и задней кишки? Будут ли они эффективны

при большем поражении объема печени (свыше 25%) и менее дифференцированных опухолях?

Международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое базовое исследование фазы III CLARINET было посвящено оценке антипролиферативного влияния ланреотида (Соматулин® Аутожель®) на НЭО поджелудочной железы и ЖКТ¹¹. Первичной конечной точкой стало сравнение влияния препарата Соматулин® Аутожель® в дозе 120 мг и плацебо на показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) при нефункционирующих энтеропанкреатических НЭО в течение 96 недель после первой инъекции. В исследовании участвовали 204 пациента, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг (n = 101) (одна глубокая подкожная инъекция в 28 дней) и группу плацебо (n = 103) (глубокая подкожная инъекция).

В исследовании участвовали пациенты с НЭО поджелудочной железы (45%), средней кишки (36%), задней кишки (7%). Первичный очаг не установлен у 13%. Среди них 34% больных были со значительным объемом поражения печени (более 25%). Grade 1 (G1 – высокая степень дифференцировки опухоли) имела место в 69% случаев, Grade 2 (G2 – умеренная степень) – в 30%. Оценивали показатели ВБП (время до прогрессирования или до смерти), а также проводили анализ ВБП в зависимости от локализации первичной опухоли, степени дифференцировки и объема поражения печени. В ходе наблюдения оценивали второстепен-

¹⁰ Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 12. P. 1733–1742.

¹¹ Caplin M.E., Pavel M., Cwikla J.B. et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 3. P. 224–233.

СДЕРЖИВАЯ ПРОГРЕССИЮ

Соматулин® Аутожель® – препарат
первой линии противоопухолевой терапии
ГЭП-НЭО¹: ощутите различие



**ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ
АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА,
ОДОБРЕННЫЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИХ
ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ²**

Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, 19, тел.: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, pharmacovigilance.russia@ipsen.com. В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения).

1. Caplin M. et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med.* 2014; 371(3): 224–33. Каплин М., и соавторы, Ланреотид в лечении метастатических энтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей. *Нью Ингленд джорнал оф медицинс.* 2014; 371(3): 224–33. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутожель®.

RUS.SOM. 28112016 На правах рекламы



Соматулин® Аутожель®
ланреотид



ные показатели, такие как ВВП на 48-й и 96-й неделе, качество жизни, уровень хромогранина А, фармакокинетика, переносимость и общая выживаемость. Критериями включения в базовое исследование фазы III стали возраст 18 лет и старше, нефункционирующие НЭО, метастатические и/или местнораспространенные нерезектабельные НЭО, высоко или умеренно дифференцированные НЭО, Ki-67 < 10% или митотический индекс ≤ 2 митозов на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа (400-кратное), оценка скитиграфии рецепторов соматостатина по шкале Креннинга ≥ 2-й степени поглощения в течение предшествовавших шести месяцев (от однородного до неоднородного поглощения), оценка общего состояния по шкале ECOG/ВОЗ ≤ 2.

Согласно полученным данным, Соматулин® Аутожель® значительно увеличивал медиану ВВП у пациентов с гастроэнтеропанкреатическими опухолями (ГЭП-НЭО), снижал риск прогрессирования заболевания или смерти на 53% по сравнению с плацебо при оценке на 24-м месяце терапии.

Статистически достоверная разница более значимого увеличения ВВП на фоне применения препарата Соматулин® Аутожель® по сравнению с плацебо получена и в подгруппе пациентов с НЭО средней кишки и поджелудочной железы. При этом эффект препарата не зависел от степени дифференцировки опухоли и объема поражения печени. Преимущество препарата Соматулин® Аутожель® продемонстрировано во всех релевантных подгруппах, за исключением малочисленной подгруппы с опухолью задней кишки.

Переносимость препарата Соматулин® Аутожель® была хорошей и соответствовала таковой плацебо. Зафиксированы отсутствие летальности, связанной с терапией, и незначительное число отказов от терапии из-за нежелательных явлений. Исследование CLARINET не выявило

нарушений качества жизни в группе активной терапии по сравнению с группой плацебо: оценка качества жизни показала отсутствие значимых различий между подгруппами. Это доказывает положительное соотношение профиля «польза/риск» для препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг и подтверждает место данного препарата в алгоритме ранней терапии пациентов с ГЭП-НЭО.

После завершения исследования CLARINET пациенты имели возможность войти в одногрупповую продленную фазу (OLE). Цель открытого продленного исследования – изучить долгосрочную безопасность и дополнительно оценить эффективность лечения пациентов с нефункционирующими ГЭП-НЭО. В исследовании OLE участвовали пациенты из группы препарата Соматулин® Аутожель® и группы плацебо. Все участники получали терапию препаратом Соматулин® Аутожель® 120 мг (одна глубокая подкожная инъекция в 28 дней) до выхода из исследования или его прекращения (ожидаемая максимальная длительность – восемь лет)¹².

Анализ данных исследования OLE продемонстрировал, что продолжительное применение препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг обеспечивает долгосрочные преимущества в рамках показателя ВВП – медиана составила 32,8 месяца. Таким образом, исследование OLE расширило доказательные данные исследования CLARINET без каких-либо новых рисков в отношении безопасности. Полученные данные показали, что препарат Соматулин® Аутожель® 120 мг в исследованиях при ГЭП-НЭО обеспечивает:

- 53%-ное снижение риска прогрессирования заболевания и смерти;
- достоверное увеличение медианы ВВП по сравнению с отсроченной терапией;
- положительное влияние на медиану ВВП независимо от источника опухоли, степени опухолевого процесса и опухолевой нагрузки печени;

- улучшение отдаленных результатов лечения (ВВП) при длительной терапии;
- контроль опухолевого роста без нарушения качества жизни.

Кроме того, ежемесячные глубокие подкожные инъекции готового к использованию препарата Соматулин® Аутожель® в уникальной лекарственной форме гарантируют доставку полной дозы ланреотида с быстрым достижением максимальной терапевтической концентрации. Это дает возможность удлинять интервалы введения препарата до шести или восьми недель. Подкожная форма введения позволяет применять препарат пациентам, которым противопоказаны внутримышечные инъекции (находящимся на антикоагулянтной терапии или страдающим ожирением).

В заключение А.Е. Кузьминов отметил, что на основании исследования CLARINET в США и Евросоюзе зарегистрированы новые показания для препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг. Он показан как противоопухолевый препарат для лечения НЭО со степенью дифференцировки G1 и G2 (Ki-67 < 10%), НЭО поджелудочной железы и ЖКТ, а также НЭО без выявленного первичного очага. В России эти показания одобрены 27 октября 2015 г.

Заключение

Соматулин® Аутожель® – аналог соматостатина ланреотид, произведенный компанией «Ипсен». Он считается препаратом выбора лекарственной терапии НЭО и используется при диссеминированных высоко и умеренно дифференцированных НЭО ЖКТ и поджелудочной железы. Препарат хорошо переносится пациентами и способствует значительному увеличению уровня ВВП и общей выживаемости по сравнению с другими вариантами терапии на любом этапе лечения НЭО различной локализации. ☺

¹² Caplin M.E., Ruszniewski P.B., Pavel M.E. et al. Progression-free survival (PFS) with lanreotide autogel/depot (LAN) in enteropancreatic NETs patients: the CLARINET extension study // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. Suppl. 5s. Abstr. 4107.



Под патронатом:

Департамента здравоохранения города Москвы

Организаторы:

- НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы
- Российская Ассоциация медицинской лабораторной диагностики
- Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины»
- Общероссийская общественная организация «Научно-практическое общество специалистов лабораторной медицины»
- Национальная ассоциация лабораторной, персонализированной и трансляционной медицины (НАЛПТМ)

МОСКВА | ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА МОСКВЫ | 25-26 МАЯ 2017

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

СОВРЕМЕННАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ДОСТУПНОСТЬ, КАЧЕСТВО.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Перспективы развития лабораторной службы города Москвы (организация работы, логистика, порядок финансирования лабораторной службы на современном этапе)
- Решение проблем по взаимодействию лабораторий различного уровня
- Материально-техническое обеспечение деятельности лабораторной службы (состояние и возможности парка аналитического и преаналитического оборудования, обеспечение заявочных компаний, контроль за рациональным использованием реактивов и расходных материалов)
- Обсуждение изменений в номенклатуре лабораторных исследований
- Опыт применения «Централизованного лабораторного сервиса» (ЦЛС) «Единой медицинской информационной автоматизированной системы» ЕМИАС (перспективы и проблемы внедрения и тиражирования)
- Обеспечение качества лабораторных исследований: внутрилабораторный контроль качества, новые направления в системах внешней оценки качества, анализ участия лабораторий Москвы в ФСВОК
- Внедрение СМК, организация работы лабораторий в системе ISO 15189
- Обеспечение деятельности лабораторий по диагностике социально опасных инфекционных заболеваний (результаты работы, проблемы и пути их решения)
- Создание единого информационного пространства лабораторной службы города Москвы
- Новые диагностические возможности и роль лабораторной службы в профилактике и своевременном выявлении различных заболеваний
- Взаимодействие лабораторной службы с другими медицинскими специальностями

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»,
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
Тел.: +7 (495) 722-64-20
mail@interforum.pro

Место проведения:

г. Москва, Здание Правительства Москвы,
Новый Арбат, д. 36

www.lab-med.pro

IV Национальный конгресс «ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОГО АКУШЕРСТВА»

Санкт-Петербург
15–17 июня 2017 года



ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОГРАММЫ КОНГРЕССА

- Место кесарева сечения в современном акушерстве, прогнозирование осложнений и их профилактика
- Дискуссионные вопросы родоразрешения
- Плод как пациент: от диагностики к медицине
- Экстремальные состояния в неонатологии: современные подходы
- Жизнеугрожающие осложнения в акушерстве и гинекологии: диагностика, интенсивная терапия, особенности анестезии
- Профилактика материнской смертности у женщин с экстрагенитальной патологией
- Сахарный диабет у беременных: проблемы остаются
- Стратегия диагностики и терапии инфекций, вызванных стрептококком группы В
- Акушерские кровотечения при нарушениях в системе гемостаза
- Актуальные вопросы тромбопрофилактики в акушерстве
- Новые подходы и эволюция понятий пренатальной диагностики
- Иммунологические исследования в изучении патогенеза, диагностике и терапии различных форм акушерско-гинекологической патологии
- Глобализация ВРТ: акушерские опасности и пути их решения
- Диагностические и лечебные подходы при онкологических заболеваниях при беременности
- ВИЧ-инфекция и беременность: риски для матери и плода
- Психология перинатальных потерь: взаимодействие акушера и психотерапевта
- Правовые аспекты акушерской помощи
- Современная акушерка: потенциал специальности

реклама

Место проведения: НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия Васильевского острова, д. 3. Тел./факс: (812) 328-23-61.
www.ott.ru, www.akusherkongress.spb.ru

ВСЕРОССИЙСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

ГЕМОСТАЗ И РЕПРОДУКЦИЯ

27-29 марта 2017, Санкт-Петербург,
Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова



КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Гемостаз и материнская смертность
- Профилактика репродуктивных и перинатальных потерь
- Массивная акушерская кровопотеря: консолидация действий акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога и гематолога-трансфузиолога
- Тромбофилические риски при беременности и их реализация
- Эволюция лабораторной диагностики нарушений гемостаза в акушерстве
- Генетика и иммунология репродукции
- Преаналитические ошибки – профилактическая работа акушерки
- Тромботические риски заместительной гормональной терапии: угроза и защита
- Спорные вопросы фармакологической коррекции гемостаза при беременности
- Гемостазиологическое сопровождение оперативных вмешательств
- Место гравитационной хирургии крови в планировании и ведении беременности

КОНТАКТЫ

По вопросам участия,
гостиничного размещения:

Радмила Тихомирова
+7 (495) 646–01-55 доб. 118
reprohem@ctogroup.ru

По вопросам научной программы:

Елена Малаховская
+7 (921) 958-29-91
aljonamal@inbox.ru



Подробности
и регистрация:
www.reprohem.com

КОНГРЕСС БЕРЕМЕННЫХ

2-4 ИЮНЯ 2017 ГОДА
ПАВИЛЬОН 75, ВДНХ, МОСКВА

2017

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- ГК «Мать и дитя»

АУДИТОРИЯ:

акушеры-гинекологи, неонатологи, педиатры, анестезиологи, урологи-андрологи, дерматовенерологи, эндокринологи, неврологи, генетики, гемостазиологи, трансфузиологи, инфекционисты, маммологи, репродуктологи, косметологи, пластические хирурги, специалисты лабораторной медицины, семейные психологи, специалисты подразделений страховых компаний по медицинскому страхованию беременных.

ФОРМАТЫ УЧАСТИЯ:

пленарное заседание, секционные заседания, круглые столы, дискуссионные панели, экспертные диалоги.

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Промежуточные итоги принятой концепции демографической политики РФ на период до 2025 года: от стабилизации общего числа граждан в стране к устойчивому демографическому росту
- Демография и репродуктивное здоровье женщины: состояние, тенденции и перспективы
- Пути снижения уровня материнской и младенческой смертности, укрепления репродуктивного здоровья населения, здоровья детей и подростков: состояние и перспективы

- Актуальные вопросы работы акушерско-гинекологической службы
- Медицинское право в России под углом акушерства и гинекологии
- Акушерство и гинекология в разрезе современной реальности
- Текущее состояние неонатологии и педиатрии
- Маммология – в репродукции
- Урология и андрология как фундаментальные области в вопросе сохранения репродуктивной функции мужчины
- Анестезиология и реаниматология – спасательный круг в акушерстве
- Неврология и эндокринология в фокусе акушерства и гинекологии
- Онкология: особенности современной диагностики и терапии
- Дерматология и косметология: новые возможности в решении старых проблем
- Пластическая хирургия и эстетическая медицина на стыке специальностей
- Актуальные вопросы лабораторной медицины и др.

В рамках конгресса состоится специализированная выставка, на которой ведущие компании-производители лекарств и медицинского оборудования представят свои последние разработки в области репродуктивного здоровья, акушерства и гинекологии.

Контакты дирекции конгресса:

«КСТ Интерфорум»

Телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70

Электронная почта: cb@interforum.pro

24-27 МАЯ 2017

ICONGRESS

г. ВОЗИ
ДАГОМЬЮ

ТЕМАТИКИ:

- андрологическая урология
- мужское здоровье
- мужское бесплодие
- онкоандрология
- нейроандрология
- болезни полового члена
- фармакотерапия в андрологии
- hi-tech в андрологической урологии

Организатор



Профессиональная
ассоциация
андрологов России

При поддержке



Российское
общество
урологов

Инна Фисенко

E-mail: icongress-paar@ctogroup.ru, тел.: +7 (495) 960-21-90, доб. 194

WWW.ICONGRESS-PAAR.RU



• **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 провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения