

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

10
2015

*онкология, гематология
и радиология №1*

Актуальное интервью

Профессор В.А. ГОРБУНОВА
о новых перспективных
противоопухолевых препаратах

Клиническая практика

Мультидисциплинарный подход
к диагностике и лечению болезни Гоше
и ее осложнений

Лекции для врачей

Профилактика эметогенных реакций
после химио- и радиотерапии

Обзор

Резистентность к эндокринотерапии рака
молочной железы и способы ее преодоления

Медицинский форум

Рекомендации по ведению пациентов
с метастатическим раком почки



ОНИЦИТ®

Палоносетрон

Наиболее выраженный
и длительный клинический
эффект предотвращения
тошноты и рвоты
при химио- и радиотерапии



Рекомендован: MASCC, ESMO, ASCO, NCCN, RUSSCO



раствор для
внутривенного
введения 0,25 мг
(5 мл) во
флаконах



- Обладает самым высоким средством к серотониновым рецепторам и длительностью их связывания среди 5HT3 антагонистов¹
- **ОДНОКРАТНОЕ** введение предотвращает острую и отсроченную рвоту и тошноту
- Водится внутривенно **МЕДЛЕННО** (в течение не менее 30 секунд)

1. NCCN Antiemetic Guidelines v1, 2014, www.nccn.org, Basch E, et al. J Clin Oncol. 2011; 29(31): 4189-98; 2. Aapro M, et al. Ann Oncol. 2006; 17(9): 1441-9.; 3. Wong EH, et al. Br J Pharmacol. 1995; 114: 851-9., Miller RC, et al. Drug Dev Res.1993;28: 87-93.

Регистрационное удостоверение № ЛП-000716, 2011-09-29
"Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd." (Ирландия)
реклама

Эффективная
фармакотерапия. 10/2015
Онкология, гематология
и радиология. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, 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

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

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. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

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 Агентства медицинской информации «Медфорум» А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Онкология, гематология и радиология»

М. ЕРЕМИНА (m.eremina@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (t.kudreshova@medforum-agency.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 10 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

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

Содержание

Люди. События. Даты

- Профессор В.А. ГОРБУНОВА
о новых перспективных противоопухолевых препаратах 4
- А.Г. ТУРКИНА, А.К. ГОЛЕНКОВ, Л.И. НАПСО, И.В. КРЫЛОВА,
Т.Ю. КЛИТОЧЕНКО, О.М. СЕНДЕРОВА, Н.П. КИМ
Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза
в рутинной клинической практике: итоги многолетней работы 8

Клиническая практика

- К.А. ЛУКИНА
Эффективность современной ферментозаместительной
терапии болезни Гоше 14

Лекции для врачей

- В.В. ПТУШКИН
Современные возможности предупреждения тошноты
и рвоты при химио- и лучевой терапии в онкологии 18
- М.Б. СТЕНИНА
HER2 как мишень современной противоопухолевой
терапии рака молочной железы 24

Обзор

- В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, Г.А. ДАШЯН, В.В. СЕМИГЛАЗОВ
Эндокринотерапия рака молочной железы: преодоление резистентности 32
- В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.В. КОМЯХОВ, В.В. СЕМИГЛАЗОВ,
Г.А. ДАШЯН, О.Л. ПЕТРЕНКО, А.С. ПЕТРОВА
Магнитно-резонансная томография в первичной
диагностике и оценке эффективности неoadъювантной
терапии у больных раком молочной железы 44
- М.Ю. ФЕДЯНИН, А.А. ТРЯКИН, Т.С. СЕРЕБРЬЯЙСКАЯ,
Т.А. НИКОЛЬСКАЯ, С.А. ТЮЛЯНДИН
Таргетные препараты в терапии рака желудка 54

Медицинский форум

- Таргетная терапия при метастатическом раке почки:
как добиться оптимального клинического результата? 64

Effective Pharmacotherapy. 2015.
Issue 10. Oncology, Hematology,
Radiology. Issue 1

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

Editorial Council

A.M. GARIN (Section Oncology),

I.L. DAVYDKIN (Section Hematology),

B.Ya. ALEXEYEV,

Ye.V. ARTAMONOVA,

N.S. BESOVA,

M.B. BYCHKOV,

S.L. GUTOROV,

A.A. MESHCHERYAKOV,

I.G. RUSAKOV,

V.F. SEMIGLAZOV,

A.G. TURKINA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

M. YERYOMINA,

m.eremina@medforum-agency.ru

Content

People. Events. Date

- Professor V.A. GORBUNOVA talks about perspective anti-cancer drugs 4
- A.G. TURKINA, A.K. GOLENKOV, L.I. NAPSO, I.V. KRYLOVA,
T.Yu. KLITICHENKO, O.M. SENDEROVA, N.P. KIM
Chronic Myeloid Leukemia Russian Register in Routine Clinical Practice:
Results of the Multi-Year Work 8

Clinical Practice

- K.A. LUKINA
Efficacy of Modern Enzyme Replacement Therapy of Gaucher Disease 14

Clinical Lectures

- V.V. PTUSHKIN
Modern Opportunities for Preventing Nausea and Vomit during
Chemo- and Radiation Therapy in Oncology 18
- M.B. STENINA
HER2 as a Target for Modern Anti-Tumor Therapy of Breast Cancer 24

Review

- V.F. SEMIGLAZOV, G.A. DASHYAN, V.V. SEMIGLAZOV
Endocrinotherapy of Breast Cancer: Overriding Resistance 32
- V.F. SEMIGLAZOV, A.V. KOMYAKHOV, V.V. SEMIGLAZOV,
G.A. DASHYAN, O.L. PETRENKO, A.S. PETROVA
Magnetic Resonance Imaging in the Primary Diagnostics
and Efficacy Evaluation of Neoadjuvant Therapy in Patients with Breast Cancer 44
- M.Yu. FEDYANIN, A.A. TRYAKIN, T.S. SEREBRIYSKAYA,
T.A. NIKOLSKAYA, S.A. TYULYANDIN
Targeted Drugs in Therapy of Gastric Cancer 54

Medical Forum

- Targeted Therapy in Metastatic Renal Cancer: How to Obtain
an Optimal Clinical Result? 64



III МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

www.headandneck.ru

25–27 мая 2015 года, Москва

Выставочный конгресс-центр Первого МГМУ имени И. М. Сеченова
ул. Трубецкая, д. 8, ст. м. «Спортивная»

Дорогие коллеги и друзья!



Темой предстоящего конгресса является конвергенция технологий в диагностике и лечении заболеваний органов головы и шеи, а также применение зарубежного опыта и важность междисциплинарного подхода к решению проблемы.

Предыдущий конгресс посетило около 1000 специалистов. В 2015 году мы планируем создать научную программу, которая привлечет еще большее внимание. Помимо всестороннего освещения трендов в диагностике и лечении заболеваний головы и шеи будут проведены многочисленные мастер-классы, семинары по разбору клинических случаев, тренинги.

Ждем вас на конгрессе!

*С уважением, Решетов И. В.,
председатель оргкомитета III Междисциплинарного конгресса
по заболеваниям органов головы и шеи, член-корреспондент РАН, профессор*

Основные тематики:

- Нейрохирургия
- Офтальмология
- Реконструктивная и пластическая хирургия
- Челюстно-лицевая хирургия
- Стоматология
- Комбинированное лечение опухолей головы и шеи
- Дерматология
- Эндокринология
- Оториноларингология
- Лучевая диагностика
- Радиотерапия
- Сопроводительная терапия
- Регенеративная медицина
- Морфология
- Анестезиология
- Нутрициология

Контакты



Наталья Ионова
E-mail: nionova@ctogroup.ru
Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 135
Моб. +7 (962) 933-12-26

Организаторы





Профессор В.А. ГОРБУНОВА о новых перспективных противоопухолевых препаратах



О наиболее перспективных терапевтических подходах к лечению злокачественных новообразований, современных исследованиях в этой области и механизмах действия некоторых высокоэффективных препаратов рассказывает заведующая отделением химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, доктор медицинских наук, профессор Вера Андреевна ГОРБУНОВА.

– Вера Андреевна, какое из современных направлений онкологии Вы считаете наиболее перспективным?

– Современная клиническая онкология – одна из наиболее динамично развивающихся областей медицины. Например, в клинической практике США в настоящее время используется 125 противоопухолевых препаратов, которые упомянуты в справочнике под редакцией Де Вита, изданном в 2014 г. В справочнике Н.И. Переводчиковой описаны 145 противоопухолевых препаратов, в том числе противорвотных, то есть препаратов сопровождения.

Среди множества различных направлений в первую очередь хо-

телось бы отметить наиболее актуальное – таргетную терапию, нацеленную на определенные мишени опухолевой клетки, инициирующие злокачественный рост. Образно говоря, точное попадание в цель обеспечивает максимальный эффект. В качестве примера приведу препарат иматиниб (Гливек), который продемонстрировал высокую эффективность у больных с хроническим миелолейкозом и стромальными гастроинтестинальными опухолями, или так называемыми стромальными саркомами. В мировой клинической практике используется до 50 новых таргетных препаратов; насчитывается 139 препаратов, которые либо разрешены

к использованию, либо находятся в фазах II и III клинических исследований. В России разрешены к применению 30 таргетных противоопухолевых лекарственных средств. Это свидетельствует о бурном развитии такого направления онкологии, как лекарственная терапия злокачественных опухолей.

Наличие большого количества противоопухолевых препаратов не препятствует созданию новых молекул, которые генерируются с поразительной скоростью. Сначала новые молекулы исследуются в условиях экспериментальной медицины, затем испытания продолжают в клинике. Не будет преувеличением сказать, что се-



Актуальное интервью

годня в портфеле фармацевтических компаний насчитывается 100 и более новых молекул, находящихся на разных стадиях предклинических и ранних клинических испытаний.

– Все ли таргетные препараты обладают таким же высокоточным действием, как иматиниб?

– Отнюдь. Другие препараты менее точны и соответственно характеризуются меньшим противоопухолевым эффектом, меньшей активностью, вызывают меньший процент объективных ремиссий. Но для таргетной терапии характерно такое воздействие на опухоль, как ее стабилизация. Зачастую мы не видим объективного эффекта, проявляющегося в уменьшении размеров опухоли, но наблюдаем стабилизацию процесса, иногда достаточно длительную. Именно благодаря введению в клиническую практику большого количества таргетных препаратов мы научились контролировать опухолевый процесс, то есть удерживать его в стадии ремиссии или стабилизации. Опухоль в принципе характеризуется отсутствием клинической симптоматики. Именно поэтому так трудна ее диагностика. Опухоль увеличивается в размерах, а симптомы болезни при этом отсутствуют. Человек чувствует себя абсолютно здоровым, его ничто не беспокоит до тех пор, пока не начнется механическое препятствие или сдавливание опухоли жизненно важных структур либо поражение нервных стволов, что вызывает боль. Контроль опухолевого процесса или его стабилизация – это тоже хороший выход при диссеминированном онкологическом заболевании. Современные препараты сделали это возможным. На наш взгляд, перспективы очень хорошие, поскольку новые обнадеживающие научные достижения обсуждаются на каждом научном симпозиуме. Не стал исключением и последний XVIII Российский онкологичес-

кий конгресс, состоявшийся в ноябре 2014 г.

– Насколько широко врачебное сообщество, различные клиники вовлечены в данные исследования?

– В научных клинических исследованиях принимает участие все больше медицинских учреждений РФ. Онкологические научные сообщества поддерживают проведение подобных исследований. Ведь знания, которые врачи получают в результате участия в клинических испытаниях, из научного формата переходят в практику. Важно, чтобы врачи не только были широко информированы о новейших достижениях, но и имели собственный практический опыт. Поэтому я выступаю за то, чтобы как можно больше клиник вовлекалось в этот процесс.

РОНЦ им. Н.Н. Блохина принимает участие в исследованиях с 1994 г. Именно тогда впервые для изучения в России были предложены различные режимы паклитаксела (трех- и 24-часовые инфузии Таксола). В результате был выбран трехчасовой режим как наиболее перспективный. Но самые интересные исследования проводятся в настоящее время. Они включают новые направления, в том числе иммунотерапию.

– Как относятся больные к участию в клинических исследованиях?

– Для больных это возможность воспользоваться наиболее эффективными на данный момент методами лечения. Пациенты не только получают современные препараты, но и проходят лечение до тех пор, пока сохраняется позитивный эффект или продолжается стабилизация. Для медицинских учреждений, вовлеченных в исследования, это еще и доступ к новейшим препаратам и возможность обеспечить ими своих пациентов в реальной клинической практике.

– Какие препараты, используемые в противоопухолевой терапии, наиболее совершенные?

– Препаратов, которые шагнули из научных исследований в практику, много. Все перечислять долго, но одни из последних – препараты с антиангиогенным механизмом действия. Например, новый препарат афлиберцепт (Залтрап) уже вошел в клиническую практику. Его действие обусловлено способностью связывать VEGF, блокируя сразу три рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста. Блокада ростовых факторов препятствует формированию новых опухолевых сосудов. Препарат останавливает ангиогенез опухоли, становясь ловушкой для VEGF.

Мы изучали эффективность афлиберцепта при немелкоклеточном раке легкого и раке толстой кишки. При раке легкого препарат не был оценен как эффективный, поскольку не дал результатов по главному критерию – общей выживаемости. Тем не менее он продемонстрировал объективный эффект: у 52% больных отмечалось уменьшение размеров опухоли. Несмотря на то что афлиберцепт не вошел в клиническую практику при немелкоклеточном раке легкого, он оказался высокоэффективным в лечении рака толстой кишки. В этом случае эффективность препарата полностью подтверждена результатами общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. И по этому показанию препарат утвержден Минздравом России для лечения больных метастатическим раком толстой кишки.

– Это исследование проводилось тоже на базе вашего центра?

– Да, мы участвовали в исследовании, в ходе которого химиотерапию в режиме FOLFIRI и афлиберцепт получали 17 наших больных. У 35,7% из них был получен позитивный эффект, у 50% наступила стабилизация. Таким образом, у большинства наших пациентов

Онкология



Актуальное интервью

был достигнут контроль роста опухоли. Кроме того, достигнута общая цель исследования – улучшение общей выживаемости. В результате афлиберцепт применяется сегодня в России, как и во всех странах мира, для лечения больных колоректальным раком.

– Вы говорили о группе препаратов с антиангиогенным механизмом действия. У каждого препарата своя мишень?

– Да, мишени могут быть разные. Например, препарат из антиангиогенной группы рамудирумаб. Этот таргетный препарат, блокирующий неоваскуляризацию за счет влияния на один из основных тирозинкиназных рецепторов – VEGFR-2, оказался эффективным при раке желудка и раке легкого. Мы участвовали в исследовании этого препарата. В ходе исследования REVEL в группе из 20 наших пациентов с немелкоклеточным раком легкого сравнивали эффективность совместного приема рамудирумаба и доцетаксела с эффективностью плацебо в сочетании с доцетакселом. Был получен положительный результат. Общая выживаемость пациентов, принимавших рамудирумаб, составила 11,8 месяца по сравнению с семью месяцами в контрольной группе. В настоящее время препарат проходит процедуру официального разрешения к применению за рубежом для лечения немелкоклеточного рака легкого. В США он уже утвержден для лечения рака желудка, в России планируется его утверждение в начале 2016 г.

– Такой прорыв в лекарственной терапии злокачественных новообразований связан с появлением именно антиангиогенной группы препаратов?

– Не только. Есть и другие, не менее перспективные направления. Это многие мультитаргетные лекарственные средства, действующие на несколько мишеней одновременно. Например, один из них – регорафениб уже разрешен

для лечения 3-й линии больных метастатическим раком толстой кишки.

Еще один интересный препарат – ипилимумаб. Это новый препарат с иммунологическим механизмом действия, представляющий новое направление лекарственной терапии. Речь идет об иммунной терапии злокачественных опухолей, которая рассматривается сегодня как одна из наиболее перспективных. В самое ближайшее время мы ждем от этого направления выдающихся результатов. Несколько препаратов данного направления уже используются в клинической практике, большая часть находится на этапе клинических и предклинических исследований.

Действие иммуноблокатора CTLA-4 направлено на активацию Т-клеточного иммунитета, являющегося противоопухолевой защитой собственного иммунитета организма. Любой организм имеет иммунологическую защиту, но в определенный момент она блокируется и не может противостоять образованию и росту опухоли. Ипилимумаб ингибирует механизм блокирования собственного Т-клеточного иммунитета, который вновь начинает работать, обеспечивая противоопухолевую защиту. Препарат осуществляет лекарственную активацию иммунной системы, вооружая ее против новообразований. Ипилимумаб уже утвержден для лечения диссеминированной меланомы, сейчас изучается его эффективность при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого. В нашем отделении мы использовали данный препарат в комбинации с химиотерапией для лечения 32 больных мелкоклеточным раком легкого, которым провели 174 курса терапии. У 25 (75,7%) пациентов получен частичный объективный эффект. Стабилизация зафиксирована у четверых. Прогрессирование заболевания наблюдалось у одного больного, двое не были оцене-

ны. Эта эффективность сравнима с результатами одной химиотерапии при данной болезни. Однако интересен тот факт, что у ряда пациентов возможно нарастание эффекта после отмены химиотерапии. По сути это свидетельствует о включении иммунологического механизма действия.

Существует еще одна группа интересных препаратов и в то же время новый подход к лечению – комбинированная таргетная терапия, используемая при раке молочной железы. Один из них – гуманизированное моноклональное антитело против экстрацеллюлярного домена HER2 – пертузумаб (Перьета), демонстрирующее защиту против HER2-позитивного метастатического рака молочной железы. Совместное применение пертузумаба и трастузумаба приводит к комплексной блокаде HER2. Связываясь с различными доменами HER2, препараты оказывают синергическое действие, что позволяет осуществлять двойное воздействие на опухоль – двойную таргетную терапию. Пертузумаб также используется в новом, уже одобренном методе лечения, заключающемся в комбинировании пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела. Этот метод показывает хорошие результаты с максимальными результатами по общей выживаемости.

Возможности комбинации по типу «два в одном стакане» демонстрирует новый препарат T-DM1 (трастузумаб эмтанзин), сочетающий цитотоксическое вещество эмтанзин с анти-HER2-таргетным препаратом трастузумабом, достаточно давно применяемым в лекарственной терапии. Двойное действие T-DM1, одобренного для практического использования под названием Кадсила, значительно повышает эффективность лечения.

Препарат эверолимус (Афинитор) – ингибитор mTOR – утвержден для лечения нейроэндокринных опухолей и рака молочной



Актуальное интервью

железы. При гормонозависимых формах рака молочной железы он применяется как препарат, восстанавливающий гормональную чувствительность. Например, когда гормонотерапия уже не действует, к ней добавляют эверолимус. Наблюдается противоопухолевый эффект, который может продолжаться долгое время.

Одним из последних достижений в лечении больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией эпидермального фактора роста EGFR стал препарат афатиниб (Гиотриф). Его эффективность изучали в отделении химиотерапии и продолжают изучать в отделении для лечения больных раком легкого РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Препарат представляет собой селективный пероральный необратимый ингибитор семейства ErbB EGFR-ErbB1, HER2 (ErbB2) и ErbB4. В двух исследованиях продемонстрировано улучшение общей выживаемости при использовании этого препарата. При ретроспективной оценке показано, что в группе больных с мутацией в экзоне 19 (Del19) наблюдается максимальный эффект. Медиана общей выживаемости достигла предельно высокого значения. Именно при использовании афатиниба медиана составила 33,3 месяца. Это очень хороший показатель при диссеминированном процессе.

Из отечественных лекарственных средств хотелось бы выделить препарат Араноза, относящийся к цитотоксическим препаратам, производным нитрозомочевин. И хотя эта группа препаратов постепенно выходит из широкого клинического использования, более узкие показания остаются. Араноза является аналогом стрептозотоцина, утвержденного и применяемого у больных с нейроэндокринными опухолями. Однако в нашу страну стрептозотин не поставляют.

Под руководством профессора М.Н. Преображенской в лаборатории химического синтеза РОНЦ

им. Н.Н. Блохина был создан препарат Араноза, неполный аналог стрептозотоцина, весьма эффективный при экспериментальном изучении. Согласно результатам более ранних клинических исследований препарат был утвержден для лечения больных диссеминированной меланомой. В настоящее время изучается эффективность препарата при нейроэндокринных опухолях. Первые результаты весьма обнадеживающие.

Появилось два новых лекарственных средства и для лечения больных саркома мягких тканей. Препарат пазопаниб (Вотриент) – мультитирозинкиназный ингибитор – мы изучали при саркомах мягких тканей. Были оценены эффекты у 40 из 42 больных, контроль роста опухоли составил 77,5%.

Изучен также препарат трабектедин (Йонделис), который относится к новым цитотоксическим препаратам и является алкалоидом природного происхождения, получаемым из морского оболочечника. Он эффективен при саркомах мягких тканей, особенно при липосаркомах и лейомиосаркомах. При его применении у 50 больных были получены частичный эффект у пяти и стабилизация у 23 пациентов. Таким образом, контроль роста опухоли составил 56%. Препарат также показан для лечения больных раком яичников. Наибольший эффект препарат продемонстрировал у той категории больных, которая имела ремиссию после первоначального лечения длительностью от шести до 12 месяцев.

Как видим, для каждого лекарственного средства можно выделить особые показания, что подтверждает и поддерживает существующую тенденцию к индивидуализации или персонализации лекарственной терапии.

– **Вера Андреевна, судя по тому, что Вы рассказали, в РОНЦ им. Н.Н. Блохина идет активная работа и по клиническим иссле-**

дованиям, и по созданию новых препаратов. Хватает ли кадров, достаточен ли уровень их квалификации?

– Поскольку сейчас у нас проводится много мероприятий, общая подготовленность врачей, участвующих в них, достаточно высока. Однако не могу утверждать, что все специалисты обладают знаниями, позволяющими квалифицированно и правильно осуществлять тактику лечения онкологических больных. В связи с этим трудно переоценить роль школ, семинаров и конференций. Специалисты нашего центра – высокообразованные квалифицированные врачи.

Что касается профессиональной подготовки молодежи, здесь существует ряд проблем. На мой взгляд, в образовательную программу медицинских вузов следует ввести ряд дисциплин. Например, для онкологов чрезвычайно важно изучение генетики и иммунологии. Это две дисциплины, которые должны быть включены в программу обучения онкологов. В свое время нам преподавали генетику, но в недостаточном объеме. Была и иммунология, но сегодня другие подходы в онкологии благодаря развитию этих направлений. Мы вынуждены изучать их самостоятельно. Основные современные направления онкологии связаны с генетикой, многие – с иммунологией. Молодой специалист сможет хорошо ориентироваться в современной онкологии, если будет знать и понимать все процессы и зависимости, происходящие в опухолевой клетке. Крайне важно также, чтобы молодые люди обладали уверенными знаниями о фармакокинетике, фармакодинамике, взаимодействии различных групп препаратов. Этот запас знаний необходим для того, чтобы в конечном итоге мы смогли осуществлять персонализированную медицину.

– **Спасибо за интересное интервью.** ☺

ОНКОЛОГИЯ



Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике*: ИТОГИ МНОГОЛЕТНЕЙ РАБОТЫ

А.Г. Туркина, А.К. Голенков, Л.И. Напсо, И.В. Крылова, Т.Ю. Клиточенко, О.М. Сендерова, Н.П. Ким

Регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) – крупнейший мононозологический регистр, являющийся наблюдательной программой, содержащей данные о больных ХМЛ с целью оценки локальных подходов к диагностике и лечению в реальной клинической практике. К 1 февраля 2015 г. Регистр по лечению ХМЛ охватывал 91% населения РФ. Ежегодный прирост зарегистрированных случаев составляет по 13% в 2011–2013 гг. и 10% в 2014 г. от общего числа больных, включенных в Регистр по лечению ХМЛ. Число зарегистрированных больных достигает 6466 во всех статусах: живы 6043 (93%) пациента, умерло 373 (6,2%), нет данных о статусе 50 (0,8%) больных. Число умерших по годам составило: двое в 2011 г., 105 (1,6%) в 2012-м, 166 (2,8%) в 2013-м и 91 (1,4%) в 2014 г. Медиана возраста больных на момент диагностики ХМЛ составила 49,5 года (разброс от двух до 94 лет) – это наиболее социально активная часть населения. Наибольшее число случаев ХМЛ диагностируется в возрасте 50–69 лет – 50% от всех зарегистрированных больных. Достигнуты успехи в области диагностики ХМЛ: у 99% больных в рамках рутинной клинической практики проведены исследования, подтверждающие диагноз ХМЛ. Качество цитогенетического/молекулярного мониторинга остается на невысоком уровне – два и более исследования в год проводится только у 20–40% пациентов. В Регистре по лечению ХМЛ содержится информация о терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у 5632 больных, что составляет 93% от общего числа больных ХМЛ в регистре. В качестве первой линии терапии преобладает лечение иматинибом – 88% случаев, в том числе в продвинутых фазах ХМЛ; 1,5% больных в клинической практике получают нилотиниб и дазатиниб. На вторую линию терапии ХМЛ, с неудачами предшествующего лечения, переведено 12% больных. В смене терапии нуждается 25–30% от общего числа больных, получающих ИТК в качестве первой линии в сниженных/повышенных дозах. При этом реальная потребность в смене ИТК для пациентов с непереносимостью проводимого лечения или его неудачами не соответствует возможности обеспечить всех нуждающихся в нем в полном объеме. Поэтому ключевыми вопросами лечения ХМЛ являются решение административных и научно-практических задач. Несомненно, следует продолжать работу по улучшению диагностики и лечения ХМЛ за счет обучения врачей. Это повысит качество мониторинга терапии и позволит своевременно принимать важные для жизни пациента решения (коррекция дозы или смена терапии).

* Протокол CSTI571ARU06 «Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике» ООО «Новартис Фарма».



Здравоохранение сегодня

Число медицинских регистров в последнее десятилетие неуклонно растет, что в первую очередь связано с увеличением объема информации и возможностями ее использования как в науке, так и на практике.

Система обязательного учета и пожизненного наблюдения за онкологическими больными функционирует с середины прошлого века. Неоспоримое преимущество имеют мононозологические регистры, которые стали появляться и в нашей стране, что позволяет решать конкретные задачи в более узких нозологических формах¹. При отсутствии официальных регистров заболеваний альтернативой могут служить наблюдательные исследования, целью которых является сбор и анализ данных по распространенности, диагностике и лечению того или иного заболевания в реальной клинической практике. Примером такого наблюдательного проекта может быть мононозологический Регистр больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

Наблюдательное исследование «Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике» началось в конце 2011 г. В исследование включались пациенты любого возраста, подписавшие информированное согласие и имевшие подтвержденные диагноза Ph+ хронического миелолейкоза методом цитогенетического или молекулярного анализа, в любой стадии. В настоящее время в исследовании участвуют 112 центров на территории РФ.

Регистр лечения ХМЛ является самым масштабным мононозологическим гематологическим регистром из всех существующих на территории России по охвату

населения (91% населения РФ). К 1 февраля 2015 г. зарегистрировано 6466 случаев ХМЛ во всех статусах. Живы 6043 (93%) пациента, нет данных о статусе у 50 (0,8%) больных, умерло 373 (6,2%) пациента. Ежегодный прирост зарегистрированных случаев показан на рис. 1 (13% в 2011–2013 гг. и 10% в 2014 г. от общего числа больных в Регистре по лечению ХМЛ). Ежегодный прирост случаев ХМЛ в зависимости от пола пациентов продемонстрировал соотношение мужчин и женщин как 45:55% соответственно у вновь зарегистрированных пациентов с ХМЛ. Число умерших больных составило: двое в 2011 г., 105 (1,6%) в 2012-м, 166 (2,8%) в 2013-м и 91 (1,4%) в 2014 г. Основной причиной смерти остается прогрессирование ХМЛ (26% всех летальных исходов). В случае смерти от сопутствующего заболевания (5% всех летальных исходов) превалирует патология сердечно-сосудистой системы и вторые опухоли. Однако более чем у 60% больных причина смерти не указана. Показатели зарегистрированных летальных случаев по годам, несомненно, занижены – максимально 2,8% за 2013 г. Данный факт скорее всего связан с тем, что исследование носит наблюдательный характер, и информация об умерших пациентах не всегда доступна гематологу, который вводит информацию в базу данных.

Характеристика анализируемой группы численностью 6093 пациента²

В данной статье были проанализированы данные, внесенные в регистр до 31 декабря 2014 г. К работе Российского регистра по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике (далее –

Регистр по лечению ХМЛ, ООО «Новартис Фарма») подключены все федеральные округа РФ, с преимуществом по числу включенных пациентов в Центральном, Приволжском и Сибирском федеральных округах (табл. 1).

Соотношение мужчин и женщин в Регистре составило 43:57%. Число зарегистрированных женщин превышает число зарегистрированных в исследовании мужчин. Эти показатели отличаются от данных литературы, согласно которым мужчины заболевают ХМЛ несколько чаще – 55–60%. Медиана возраста на момент регистрации и диагностики ХМЛ составила 49,5 года (разброс от двух до 94 лет). Иными словами, в основном это лица, относящиеся к наиболее социально активной части населения. Распределение больных по возрасту на момент диагностики ХМЛ представлено в табл. 2. Наибольшее число случаев диагностируется в возрасте 50–69 лет (50% всех зарегистрированных больных). Преобладает категория женщин в возрасте от 50 лет

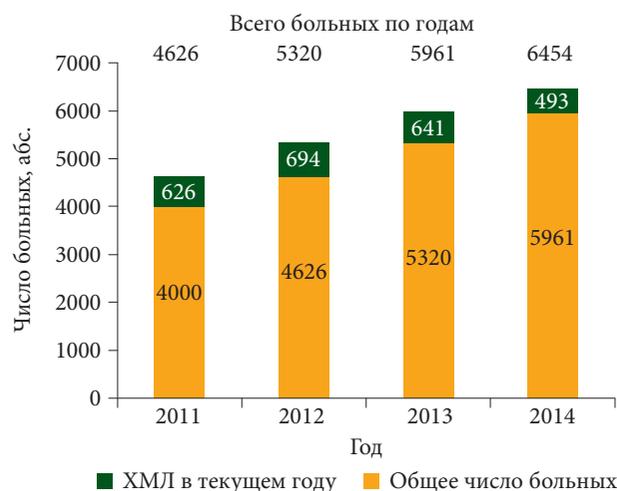


Рис. 1. Распределение пациентов в Регистре по лечению ХМЛ по годам включения в исследование

¹ Лазарева О.В., Куликов С.М., Черников М.В. и др. Медицинские регистры: история и современные возможности. Регистр больных хроническим миелолейкозом // Гематология и трансфузиология. 2013. Т. 58. № 3. С. 3–8.

² В анализируемую в данной статье группу были включены больные со статусом «жив» и «нет данных». Группа больных со статусом «нет данных» составила 50 человек, по которым данные не были обновлены в течение последних 12 месяцев.



Таблица 1. Распределение больных ХМЛ по федеральным округам РФ

Федеральный округ РФ	Число зарегистрированных пациентов, абс.	Численность населения федерального округа, абс.
Центральный	1597	38 944 837
Приволжский	1377	29 717 813
Сибирский	947	19 313 880
Северо-Западный	671	13 847 170
Южный	538	14 005 541
Уральский	505	12 276 228
Дальневосточный	261	6 211 384
Северо-Кавказский	197	9 659 070
Крымский	0	2 294 110

Таблица 2. Распределение больных по возрастным группам и полу на момент регистрации в базе данных (% больных, рассчитанный от общего числа больных ХМЛ в регистре)

Возрастная группа, лет	Пациенты обоого пола		Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 18	51	0,8	25	0,4	26	0,4
18–29	427	7,0	225	3,7	202	3,3
30–39	791	13,0	428	7,0	363	6,0
40–49	930	15,3	449	7,4	481	7,9
50–59	1575	25,8	653	10,7	922	15,1
60–69	1476	24,2	601	9,9	875	14,4
> 70	843	13,8	305	5,0	538	9,6
Итого	6093	100	2686	43	3452	57

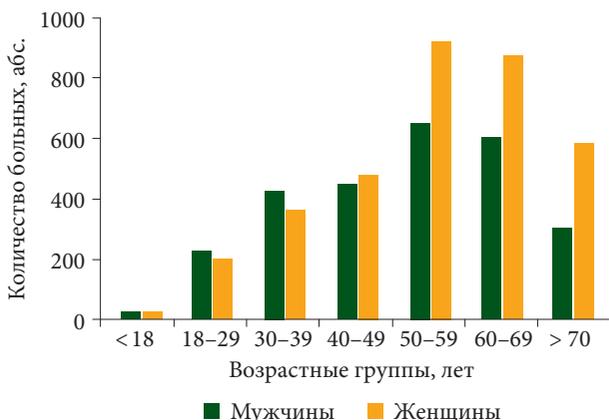


Рис. 2. Распределение больных в Регистре по лечению ХМЛ по возрасту и полу на момент регистрации в базе данных

и старше (суммарно 39,1% общего числа зарегистрированных случаев ХМЛ). Этот показатель в аналогичной возрастной группе мужчин составил 25,6% (табл. 2, рис. 2). В возрастных группах моложе 18 и до 49 лет существенных различий в зависимости от половой принадлежности регистрируемых случаев ХМЛ не отмечено (табл. 2, рис. 2). Группу больных моложе 18 лет составляет 51 (0,8%) пациент. Медиана возраста – 12 лет (разброс 2–17) в равном соотношении по полу. Длительность заболевания в исследуемой группе на момент анализа данных составила 71 месяц

(разброс 0–343 месяца). У мужчин этот же показатель оказался несколько ниже – 62,5 (0–343) месяца против 64 (0–298) месяцев у женщин.

На момент диагностики заболевания у 5707 (93,6%) пациентов была хроническая фаза (ХФ), у 341 (5,6%) – фаза акселерации (ФА), у 36 больных (0,6%) установлен бластный криз (БК), преимущественно миелоидный вариант (16 из 36). У 9 (0,14%) больных фаза заболевания не определена. Распределение фаз по возрастным группам в зависимости от пола представлено на рис. 3. Полученные нами данные соответствуют литературным.

При разделении больных ХМЛ в ХФ (n = 5707) на прогностические группы по критериям J.E. Sokal³ в 2796 (50%) случаях была диагностирована низкая группа риска прогрессирования заболевания, у 1789 (31%) и 1122 (19%) пациентов – промежуточная и высокая группа риска прогрессирования ХМЛ соответственно. На рис. 4 наглядно показано процентное соотношение пациентов в зависимости от принадлежности к возрастной группе. Как видим, преобладают больные с низкой группой риска прогрессирования ХМЛ по прогностической шкале Sokal у молодых пациентов над остальными группами с постепенным уменьшением доли этих пациентов. При этом доля пациентов с ХМЛ с промежуточной группой риска по Sokal увеличивается с возрастом, достигая максимума в самой старшей возрастной группе. Отмечается практически равномерное распределение пациентов с высоким риском прогрессирования ХМЛ по шкале Sokal. Максимум отмечается у лиц старше 70 лет.

Проведение цитогенетической и/или молекулярной диагностики ХМЛ остается первоочередной задачей, как и 15 лет назад

³ Sokal J.E. Prognosis in chronic myeloid leukaemia: biology of the disease vs. treatment // Baillieres. Clin. Haematol. 1987. Vol. 1. № 4. P. 907–929.



Здравоохранение сегодня

с появлением иматиниба. По данным Гематологического научного центра, в 2004 г. диагноз ХМЛ был подтвержден результатами кариологического исследования костного мозга только у 19% больных. Отсутствие цитогенетического или молекулярно-генетического подтверждения диагноза затрудняло принятие решения о начале терапии больных. Однако к 2006 г. функционировало уже 15 цитогенетических лабораторий, позволявших верифицировать ХМЛ. В сентябре 2006 г. диагноз ХМЛ был подтвержден с помощью кариологических исследований у 42% больных⁴. На сегодняшний день цитогенетическое и/или молекулярное исследование хотя бы однократно было проведено у 99% пациентов. Таким образом, по данным Регистра лечения ХМЛ, практически у всех больных в рамках рутинной клинической практики диагноз ХМЛ был верифицирован. Приведенные данные иллюстрируют масштаб проведенной за последнее десятилетие работы для достижения подобных результатов. Рекомендации Европейской ассоциации гематологов (European LeukemiaNet) предполагают проведение цитогенетического контроля терапии ХМЛ один раз в шесть месяцев до получения полного цитогенетического ответа, далее – один раз в год, проведение молекулярного мониторинга – каждые три месяца⁵. Как показал анализ данных регистра за 2013–2014 гг., только у 8% больных в 2013 г., получавших лечение ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), отсутствует указание на проведение динамического цитогенетического и мо-

лекулярного контроля терапии. У 41% больных проведен мониторинг цитогенетических/молекулярных исследований (два и более анализа в год), у 51% больных исследования выполнены в течение 2013 г. однократно. Ситуация с мониторингом в 2014 г. значительно хуже: у 60% больных динамического контроля терапии ИТК либо не проводилось, либо эти данные не были внесены в регистр. В 2014 г. цитогенетический/молекулярный мониторинг был проведен у 20% больных (два и более анализа в год), у аналогичного числа пациентов исследования выполнены в течение 2014 г. однократно. К сожалению, с такими показателями мониторинга становится затруднительным осуществлять контроль над эффективностью терапии у больных ХМЛ. С 2005 г. иматиниб вошел в стандарты лечения ХМЛ как препарат первой линии терапии. Обеспечение препаратом проводится по федеральной программе. Стандарты терапии ХМЛ, изданные в ноябре 2007 г., дают возможность 75% больных Rh-положительным ХМЛ получать иматиниб. По данным регистра, в 2008 г. 2500 (56%) больных ХМЛ получали этот препарат⁶. Начиная с 2007 г. в клиническую практику врачей стали внедряться ИТК второго поколения. На сегодняшний день в Регистре лечения ХМЛ содержится информация о терапии ИТК у 5632 больных, что составляет 93% от общего числа больных, зарегистрированных в базе данных (рис. 5). В качестве первой линии терапии ИТК (иматиниб, нилотиниб и дазатиниб) получают 4989 (88%) из 5632 больных. Терапию иматинибом в качестве

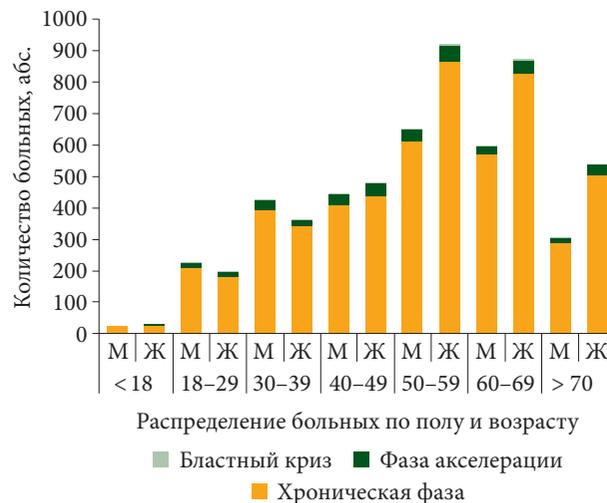


Рис. 3. Характеристика заболевания по фазам и полу в различных возрастных группах на момент регистрации в Регистре по лечению ХМЛ

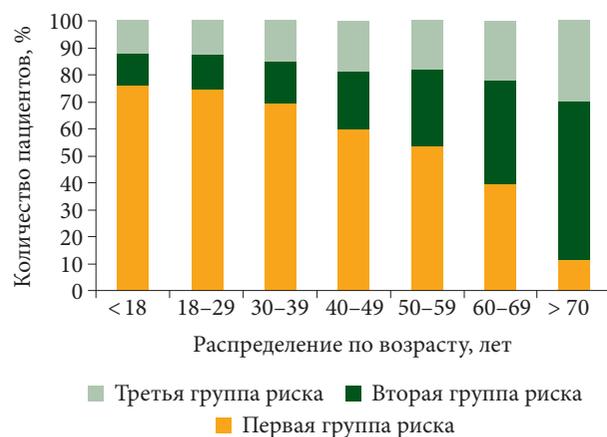


Рис. 4. Характеристика пациентов в хронической фазе хронического миелолейкоза (5707 больных) в зависимости от возрастной группы и принадлежности к группе риска прогрессии заболевания согласно прогностической модели J.E. Sokal

первой линии терапии получают 4907 (87%) пациентов. В начальной стандартной дозе 400 мг/сут иматиниб получает 3301 (67%) пациент. В повышенных дозах иматиниб применяют 1569 (32%)

⁴ Туркина А.Г., Виноградова О.Ю., Хорошко Н.Д., Воробьев А.И. Российский Регистр больных хроническим миелолейкозом // Гематология и трансфузиология. 2007. № 2. С. 7–11.

⁵ Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 // Blood. 2013. Vol. 122. № 6. P. 872–884

⁶ Виноградова О.Ю., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Организация терапии хронического миелолейкоза. Первый общероссийский регистр больных хроническим миелолейкозом: анализ и перспективы // Гематология и трансфузиология. 2008. Т. 53. № 5. С. 54–60.

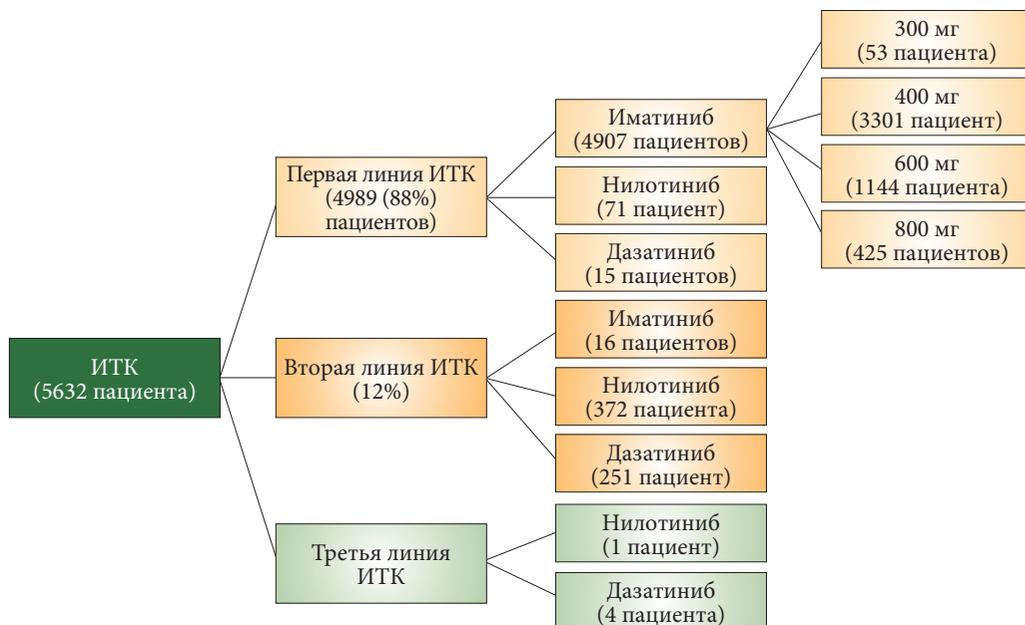


Рис. 5. Схема терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у пациентов в хронической фазе согласно Регистру по лечению ХМЛ на 1 февраля 2015 г.

больных, из них 1144 (23%) больных в дозе 600 мг/сут, 425 (9%) больных в дозе 800 мг/сут. В сниженной дозе иматиниб получают 53 (1%) пациента.

Лечение ИТК второго поколения в качестве первой линии терапии ХМЛ проводится у 86 (1,5%) больных. Большинство из них – 71 пациент – получает нилотиниб в различных дозах (45 пациентов – 600 мг/сут, 17 пациентов – 800 мг/сут, 9 больных – в сниженной дозе 300 мг/сут). Терапию дазатинибом получают 15 пациентов, десять из них в стандартной начальной дозе 100–140 мг/сут; остальные в сниженной дозе.

ИТК в качестве второй линии получают 639 больных, или 12% всех больных, получающих ИТК. Распределение по видам ИТК в качестве второй линии следующее: 372 (6,6% от общего числа ИТК в регистре) пациента получают нилотиниб, у 251 (4,4%) проводится терапия дазатинибом и у 16 пациентов терапия иматинибом после неудач терапии ИТК второго поколения (нилотиниб

или дазатиниб в качестве первой линии).

В продвинутых фазах ХМЛ иматиниб получают 256 (4,2%) больных из всей анализируемой группы. В ФА, диагностированной на момент постановки диагноза, терапию иматинибом получают 234 (68% больных в ФА) из 341 пациента. Причем у 89 (26%) больных отмечается смена фазы на хроническую. В БК ХМЛ терапия иматинибом была назначена 20 (55% больных с БК) из 36 больных.

Даже предварительный анализ данных терапии ХМЛ иматинибом в зависимости от назначенной дозы наглядно иллюстрирует потребность в смене терапии у пациентов, получающих ИТК в повышенной дозе. Кроме того, необходимо оценивать качество жизни больных с непереносимостью текущей терапии и при необходимости также осуществлять смену ИТК.

Обсуждение

Регистр по лечению ХМЛ – это наблюдательная программа, целью которой является оценка локаль-

ных российских подходов – прошлых, текущих и находящихся на этапе внедрения – к диагностике, лечению и определению исходов заболевания у пациентов с ХМЛ независимо от методов лечения. Одной из целей также является сравнение проспективных данных по пациентам, включаемым в регистр с 2011 г., с ретроспективными данными по подходам к лечению и наблюдению, использовавшимся до 2011 г. С практической точки зрения данная программа помогает гематологам решать и ряд научно-практических задач. Поражает своей масштабностью охват данной наблюдательной программы – 91% населения РФ. Число зарегистрированных больных составило 6466. Аналогов подобным исследованиям, проводящимся в рамках одной страны, в гематологии нет. Необходимо учитывать, что представленные данные не иллюстрируют заболеваемость, а свидетельствуют лишь о числе зарегистрированных пациентов в условиях реальной клинической практики. Медиана возраста на момент регистрации и диагностики ХМЛ составила 49,5 года (разброс от двух до 94 лет), то есть это лица наиболее социально активной части населения. Наибольшее число случаев диагностируется в возрасте 50–69 лет. Это 50% от всех зарегистрированных больных.

Характеристика больных по фазам и риску прогрессирования заболевания, согласно прогностической модели J.E. Sokal, соответствует ранее представленным данным литературы – ХФ зарегистрирована у 93,6% пациентов, ФА и БК – у 6,4% больных.

Несомненно, достигнуты успехи в области диагностики ХМЛ: у 99% больных в рамках рутинной клинической практики проведены исследования, подтверждающие диагноз ХМЛ.

Качество цитогенетического/молекулярного мониторинга



Здравоохранение сегодня

оастается на невысоком уровне – два и более исследования в год проводится только у 20–40% пациентов.

В Регистре по лечению ХМЛ содержится информация о терапии ИТК у 5632 больных, что составляет 93% от общего числа больных, зарегистрированных в базе данных.

В качестве первой линии терапии преобладает лечение иматинибом (88% случаев), 1,5% больных в клинической практике получают нилотиниб и дазатиниб. На вторую линию терапии ХМЛ переведено только 12% больных. Смена терапии показана гораздо большему числу больных (25–30%), которые се-

годня получают ИТК в качестве первой линии в сниженной или повышенной дозе. Реальная потребность в ИТК для пациентов с непереносимостью проводимого лечения или его неудачами в настоящее время не соответствует практической возможности обеспечить всех нуждающихся в лекарственных средствах в полном объеме. Однако наличие Регистра по лечению ХМЛ может способствовать выявлению всех нуждающихся в необходимом по всем современным критериям лечению, то есть помогать в решении не только научно-практических, но и административных и фармако-экономических задач.

Заключение

Регистр по лечению ХМЛ, являясь наблюдательной программой, может быть мощным инструментом, способным повысить уровень оказываемой медицинской помощи пациентам. Информация, полученная в рамках регистра, безусловно влияет на разработку как практических клинических рекомендаций, так и стандартов диагностики и лечения заболевания. Необходимо продолжить работу в рамках данной наблюдательной программы, что поможет гематологам своевременно принимать важные для жизни пациента решения (коррекция дозы или смена терапии). ☺

Благодарность исследователям наблюдательной программы «Российский регистр по лечению ХМЛ в рутинной клинической практике»

Н.Г. Овсиенко, И.В. Гребенщикова (г. Абакан), Ю.А. Дунаев (г. Архангельск), Т.М. Сычева, Н.В. Борисова, Е.Г. Овсянникова (г. Астрахань), Ю.С. Богданова, И.В. Елыкомов, А.А. Отморская, О.В. Ефремова (г. Барнаул), В.С. Скатова (г. Белгород), Т.В. Есенина (г. Благовещенск), Г.И. Милютин (г. Брянск), Л.П. Политенкова (г. Великий Новгород), Е.К. Нехай (г. Владивосток), А.В. Касоева (г. Владикавказ), О.С. Трубякова (г. Владимир), Т.Ю. Клиточенко (г. Волгоград), Л.В. Анчукова (г. Вологда), Ж.В. Попова (г. Воронеж), З.З. Ясакова (г. Грозный), Н.В. Бедерак, И.В. Крылова (г. Екатеринбург), Е.В. Ованесова (г. Зеленоград), В.А. Тумаков, Т.И. Бражкина (г. Иваново), М.Б. Костылева (г. Ижевск), О.М. Сендерова (г. Иркутск), Е.Б. Санникова (г. Йошкар-Ола), А.С. Максимова, А.М. Саврилова (г. Казань), Е.А. Сергеева, Н.А. Евстратова (г. Калининград), Е.Н. Голубева (г. Калуга), Л.М. Ялунина (г. Кемерово), А.С. Лучинин (г. Киров), В.И. Мальцев (г. Кострома), Л.И. Напсо (г. Краснодар), Е.В. Васильев, Т.И. Ольховик (г. Красноярск), М.В. Шумкова (г. Курган), Л.К. Ооржак (г. Кызыл), Е.В. Коновалова (г. Липецк), Е.В. Глыжина (г. Магнитогорск), С.Ш. Бабичева (г. Майкоп), Г.Г. Гусейнов (г. Махачкала), А.К. Голенков, Е.В. Трифонова, Л.Л. Высоцкая, В.В. Дергачева, Е.В. Ларичева, О.Д. Захаров, В.Л. Иванова, И.Е. Лазарев, Н.В. Новицкая, Ю.Б. Кочкарева, А.Б. Макешова, М.И. Персианцева, Е.А. Самышина, Н.В. Серегин, Н.Н. Вольченко (г. Москва), Г.А. Мейке (г. Мурманск), А.Х. Мальсагов (г. Назрань), М.В. Бетротова (г. Нальчик), И.Н. Самарина (г. Нижний Новгород), Г.А. Митрофанова (г. Новокузнецк), А.С. Лямкина, В.Н. Сибирцева, И.А. Блажиевич (г. Новосибирск), Д.С. Гушин (г. Норильск), И.Н. Богданович, К.Н. Стуканова (г. Омск), М.Н. Козьмина (г. Орел), Г.Б. Кучма (г. Оренбург), Т.В. Чагорова (г. Пенза), С.В. Мересий, В.М. Пепеляева (г. Пермь), А.В. Евсеев (г. Петрозаводск), В.А. Кобясов (г. Псков), Е.В. Бурнашева (г. Ростов-на-Дону), Н.В. Мартышева (г. Рязань), А.С. Виноградов (г. Салехард), Л.А. Нетроголова, Е.Ю. Федорова (г. Самара), К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, А.Ю. Зарицкий, Е.В. Карягина, Е.Р. Мачюлайтене, М.О. Иванова, С.А. Степанова (г. Санкт-Петербург), Л.В. Гаврилова (г. Саранск), Ю.А. Павленко (г. Саратов), В.Ю. Шатская (г. Северск), М.Н. Савинцева, В.В. Пилюшина (г. Смоленск), Е.Е. Зинина (г. Сургут), И.С. Соколова (г. Сыктывкар), Е.В. Воронова (г. Тамбов), С.Н. Меньшакова (г. Тверь), В.Г. Челнов, Ю.С. Гаммершмидт (г. Томск), Е.В. Аникина (г. Тюмень), О.Е. Очирова (г. Улан-Удэ), Н.Б. Есефьева (г. Ульяновск), А.В. Никифорова (г. Уссурийск), Г.Ш. Сафуанова, С.Т. Фазылова, А.И. Ахметова, Н.Х. Янтурина, Г.Р. Шаймухаметова (г. Уфа), Н.Н. Глонина (г. Хабаровск), Е.Г. Лисина (г. Чебоксары), А.В. Коробкин, В.В. Вавилов, М.О. Киселева (г. Челябинск), А.Н. Гавриленко (г. Череповец), Д.М. Батдиева (г. Черкесск), Л.Б. Авдеева (г. Чита), О.Ю. Ли (г. Южно-Сахалинск), А.Н. Санникова (г. Якутск), В.В. Яблокова (г. Ярославль).

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. В основе статьи лежит анализ данных наблюдательного исследования CSTI571ARU06 «Российский регистр по лечению хронического миелоидного лейкоза в рутинной клинической практике», спонсируемого ООО «Новартис Фарма».

354393/ONCO/A4/03.1 5/20 000



Эффективность современной ферментозаместительной терапии болезни Гоше*

К.А. Лукина

Адрес для переписки: Кира Анатольевна Лукина, kira1404@gmail.com

Болезнь Гоше относится к группе лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежат мутации гена кислой бета-глюкозидазы, приводящие к снижению или полной утрате активности данного лизосомного фермента. Основные клинические проявления болезни Гоше типа I: спленомегалия, гепатомегалия, цитопения, поражение костно-суставной системы. Последнее в большинстве случаев определяет тяжесть течения заболевания и характеризуется выраженной гетерогенностью. Наиболее частой причиной болевого синдрома являются остеонекрозы, в частности асептические некрозы головок бедренных костей. Как следствие – формирование коксартрозов, приводящих к инвалидизации в молодом возрасте и требующих хирургического лечения – эндопротезирования тазобедренных суставов. Современное лечение болезни Гоше заключается в назначении пожизненной ферментозаместительной терапии рекомбинантной бета-глюкозидазой (имиглюцераза, Церезим®), характеризующейся отличной переносимостью и высокой клинической эффективностью. Своевременно назначенное лечение позволяет остановить прогрессирование заболевания и предотвратить поражение жизненно важных органов. Однако у взрослых пациентов заболевание зачастую диагностируется на стадии тяжелого поражения костно-суставной системы. В такой ситуации помимо ферментозаместительной терапии больные нуждаются в высококвалифицированной ортопедической помощи.

Ключевые слова: болезнь Гоше, асептический некроз, ферментная заместительная терапия, имиглюцераза

Введение

Болезнь Гоше относится к группе лизосомных болезней накопления, характеризующихся патологическим отложением в органах и тканях промежуточных продуктов нормального метаболизма в результате наследственного дефицита активности лизосомных ферментов. В основе болезни Гоше лежат мутации гена кислой бета-глюкозидазы, приводящие к снижению или полной утрате активности данного лизосомного фермента [1, 2].

Дефицит бета-глюкозидазы имеет наибольшее значение для антигенперерабатывающих макрофагов, поскольку важной функцией этих клеток является деградация клеток крови, завершивших жизненный цикл. Дефицит активности бета-глюкозидазы приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизированных липидов и образованию характерных клеток накопления, или клеток Гоше, – перегруженных липидами макрофагов [3]. Следствием функциональной перегрузки макрофагов становятся аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов (проявляется гепато- и спленомегалией, инфильтрацией макрофагами костного мозга, легких и других ор-

* Автор выражает глубокую благодарность всем сотрудникам Гематологического научного центра, принимавшим участие в диагностике и лечении болезни Гоше у пациентки, чья история болезни изложена в данной статье.



ганов), нарушение многих физиологических функций макрофагов, в том числе регуляции кроветворения и метаболизма костной ткани (предположительно лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы) [3, 4].

Наиболее частым (94% случаев) клиническим вариантом болезни Гоше является тип I заболевания, характеризующийся отсутствием симптомов поражения нервной системы [5]. Основные клинические проявления болезни Гоше типа I включают спленомегалию, гепатомегалию, цитопению, поражение костно-суставной системы. Поражение костно-суставной системы в большинстве случаев определяет тяжесть течения заболевания, характеризуется выраженной гетерогенностью и может проявляться острыми и хроническими оссалгиями, патологическими переломами, развитием остеоартрозов [6]. Наиболее распространенной причиной болевого синдрома являются остео-некрозы, в частности асептические некрозы головок бедренных костей. Как следствие – формирование коксартрозов, приводящих к инвалидизации в молодом возрасте и требующих хирургического лечения – эндопротезирования тазобедренных суставов.

Стандартом современной диагностики болезни Гоше является биохимическое определение активности бета-глюкозидазы в лейкоцитах крови (энзимодиагностика). Диагноз подтверждают при снижении активности фермента менее 30% от нормального значения. Морфологическое исследование костного мозга помогает выявить многочисленные клетки Гоше и одновременно исключить гемобластоз или иное заболевание системы крови. Однако отсутствие характерных клеток в мазках костного мозга не позволяет полностью исключить болезнь Гоше, поскольку клетки Гоше легко разрушаются при приготвлении и окраске мазков, а также могут располагаться на периферии мазка [4].

Современное лечение болезни Гоше заключается в назначении пожиз-

ненной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантной бета-глюкозидазой (имиглюцераза, Церезим®), которая вводится внутривенно капельно каждые две недели. Такая терапия характеризуется отличной переносимостью и высокой клинической эффективностью у пациентов с болезнью Гоше типа I [3]. Своевременное назначение ФЗТ позволяет остановить прогрессирование заболевания и предотвратить поражение жизненно важных органов. Однако у взрослых пациентов заболевание зачастую диагностируется на стадии состоявшегося тяжелого поражения костно-суставной системы. В этом случае помимо ФЗТ больные нуждаются в высококвалифицированной ортопедической помощи.

До начала применения ФЗТ единственным и нередко оправданным способом лечения больных со спленомегалией считалась спленэктомия, которая способствовала нормализации показателей крови. Однако, как показал последующий клинический опыт, спленэктомированные больные имеют более тяжелое поражение костно-суставной системы и повышенный риск поражения таких жизненно важных органов, как печень и легкие [4].

Рассмотрим клинический пример сложной диагностики болезни Гоше, тяжелого поражения костно-суставной системы и необходимости комбинированного (терапевтического и хирургического) лечения.

Клинический случай

У пациентки С. 1986 г. р. в возрасте двух лет были выявлены гепатоспленомегалия и глубокая анемия (56 г/л). Тогда же в лечебно-диагностических целях была проведена субтотальная резекция селезенки. На основании результатов гистологического исследования ткани селезенки установлен диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса. От предложенного химиотерапевтического лечения родители пациентки отказались.

В возрасте четырех лет у больной произошел патологический перелом шейки левой бедренной кости. Был установлен диагноз «хрони-

Современное лечение болезни Гоше заключается в назначении пожизненной ферментозаместительной терапии рекомбинантной бета-глюкозидазой (имиглюцераза, Церезим®), которая вводится внутривенно капельно каждые две недели. Такая терапия характеризуется отличной переносимостью и высокой клинической эффективностью у пациентов с болезнью Гоше типа I

ческий гематогенный остеомиелит верхней трети левой бедренной кости».

В возрасте девяти лет у пациентки появились интенсивные боли в области левого тазобедренного сустава. При рентгенологическом исследовании выявлен асептический некроз головки левой бедренной кости.

В возрасте 14 лет у больной произошел закрытый перелом верхней трети левой плечевой кости со смещением, в 19 лет – закрытый перелом малой берцовой кости. Тогда же впервые были обнаружены маркеры хронического вирусного гепатита С.

С декабря 2006 г. (к тому моменту пациентка достигла возраста 20 лет) отмечались боли и ограничение движений в правом тазобедренном суставе.

В сентябре 2007 г. с направительным диагнозом «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» большую госпитализировали в клинику Гематологического научного центра (ГНЦ).

При поступлении: состояние средней тяжести, резкие боли при движениях в правом тазобедренном суставе, выраженная гепато- и спленомегалия (печень пальпировалась на 16 см, селезенка на 12 см ниже края реберной дуги). Ортопедический статус: передвижение при помощи костылей, укорочение левой ноги, резкое ограничение объема движений в тазобедренных



Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне ФЗТ имиглюцеразой

Параметр	До лечения	После семи лет лечения
Гепатомегалия, см от края реберной дуги	+16	+5
Спленомегалия, см от края реберной дуги	+12	0
Гемоглобин, г/л	84	118
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	60	300
Гипергаммаглобулинемия, г/л	60	44
Ферритин, мкг/л	3500	1300

и коленных суставах, вальгусная деформация ног, плоскостопие.

Анализ крови: анемия (гемоглобин – 84 г/л, эритроциты – $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения ($90\text{--}60 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофильный лейкоцитоз ($20 \times 10^9/\text{л}$).

Биохимический анализ крови: гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия (общий белок – 90 г/л, альбумин – 30 г/л, глобулины – 60 г/л), признаки холестаза (щелочная фосфатаза – 154 Е/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 46 Е/л), гиперферритинемия (3500 мкг/л). Гипергаммаглобулинемия и гиперферритинемия – типичные лабораторные симптомы у пациентов с болезнью Гоше – отражают степень активности заболевания и могут использоваться в качестве биомаркеров для оценки эффективности патогенетической терапии [7–9]. Повторно были выявлены маркеры хронического вирусного гепатита С без признаков биохимической активности.

Молекулярно-генетическое исследование: гомозиготная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы, что свидетельствовало о наследственной тромбофилии.

Рентгенологическое исследование бедренных костей: признаки асептического некроза головки правой бедренной кости и консолидированного перелома шейки левой бедренной кости.

При пересмотре гистологических препаратов ткани селезенки выявлена инфильтрация крупными клетками с обильной слоистой цитоплазмой – клетки Гоше. Для верификации диагноза проведена энзимодиагностика: бета-глюкозидаза лейкоцитов – 2,1 нМ/мг/ч при

норме 4,7–18,7 нМ/мг/ч (лаборатория наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН).

Согласно результатам проведенных исследований установлен клинический диагноз: болезнь Гоше типа I, протекающая с гепато- и спленомегалией, иммунной цитопенией. Состояние после субтотальной резекции селезенки. Поражение костно-суставной системы: асептические некрозы головок бедренных костей, консолидированный перелом шейки левой бедренной кости. Вторичный двусторонний коксартроз. Хронический вирусный гепатит С (анти-НСV+, HCV-RNA+) без признаков биохимической активности. Наследственная тромбофилия.

У больной имелись показания к проведению хирургического ортопедического лечения, но, как показал предыдущий опыт нашей клиники, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава следует выполнять не ранее чем через 6–12 месяцев ФЗТ. Дело в том, что оперативные вмешательства у нелеченых пациентов с болезнью Гоше ассоциируются с высоким риском интра- и постоперационных осложнений (кровотечения, лихорадка, плохая репарация тканей). Поэтому пациентке по срочным показаниям начали лечение имиглюцеразой в дозе 30 ЕД/кг (2000 ЕД на инфузию) каждые две недели.

Через шесть месяцев ФЗТ (апрель 2008 г.) пациентка была повторно госпитализирована в ГНЦ для планового обследования и решения вопроса о проведении ортопедического лечения. Результаты обследования показали, что на фоне

ФЗТ достигнута выраженная положительная динамика клинических и лабораторных показателей: уменьшилась степень гепатоспленомегалии (печень пальпировалась на 10 см, селезенка на 5 см ниже края реберной дуги), повысился уровень гемоглобина (до 110 г/л) и тромбоцитов (до $150 \times 10^9/\text{л}$). Согласно данным биохимического анализа крови, сохранялась гипергаммаглобулинемия, остальные показатели находились в пределах нормы. На фоне достигнутых положительных результатов 28 апреля 2008 г. было выполнено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Послеоперационный период протекал без осложнений, проводилась профилактическая антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином, вводились бисфосфонаты, продолжалась ФЗТ имиглюцеразой. Через полтора месяца после оперативного вмешательства больная была выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжать ФЗТ.

Через полтора года (в 2009 г.) пациентка была госпитализирована в клинику для контрольного обследования. Длительность лечения имиглюцеразой составила два года. При поступлении: состояние и самочувствие удовлетворительные, оссалгии, артралгии отсутствуют. Передвигается самостоятельно, без дополнительной опоры. Печень пальпируется на 5 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Анализ крови: гемоглобин – 118 г/л, эритроциты – $4,23 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $300 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $13 \times 10^9/\text{л}$.

Биохимический анализ крови: уровни глобулинов (44 г/л) и ферритина (1300 мкг/л) умеренно повышенные, но значительно ниже исходных.

Радиологические исследования и осмотр ортопеда: положение компонентов эндопротеза стабильное. В течение последующих пяти лет пациентка продолжала получать ФЗТ по месту жительства. В 2014 г. наступила плановая беременность, которая протекала без осложне-



ний. Роды – в срок, путем кесарева сечения (показанием стало наличие левостороннего коксартроза и эндопротеза правого тазобедренного сустава).

Плановое контрольное обследование в январе 2015 г.: состояние и самочувствие пациентки удовлетворительные, ведет активный образ жизни. Продолжает получать ФЗТ в поддерживающей дозе 20 ЕД/кг веса каждые две недели. Динамика клинических и лабораторных показателей через семь лет ФЗТ имиглюцеразой представлена в таблице.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует трудности в интерпретации морфологической

картины болезни Гоше: активированные макрофаги, в том числе клетки Гоше, в гистологических препаратах способны симулировать картину опухоли. Судьбу пациентки решил отказ родителей от проведения химиотерапии. Несвоевременно установленный диагноз болезни Гоше и отсутствие ФЗТ стали причиной развития тяжелого поражения костно-суставной системы и инвалидизации больной.

Только через 19 лет после клинической манифестации заболевания и диагностической резекции селезенки пациентке был установлен диагноз болезни Гоше. Назначенная ФЗТ имиглюцеразой уже через шесть месяцев привела

к значительному регрессу клинических проявлений заболевания (органомегалии и цитопении) и позволила провести хирургическое ортопедическое лечение – эндопротезирование разрушенного тазобедренного сустава. Как следствие – полный регресс болевого синдрома, восстановление двигательных функций и полная социальная реабилитация пациентки.

Представленный клинический случай показал высокую эффективность современной ФЗТ болезни Гоше имиглюцеразой (Церезим®) и необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению данного заболевания и его осложнений. ☺

Литература

1. Brady R.O., Kanfer J.N., Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1965. Vol. 18. P. 221–225.
2. Horowitz M., Wilder S., Horowitz Z. et al. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution // Genomics. 1989. Vol. 4. № 1. P. 87–96.
3. Gaucher Disease / Eds. A.H. Futerman, A. Zimran. Taylor & Francis Group, LLC, 2007.
4. Лукина Е.А. Болезнь Гоше. М.: Литтерра, 2012.
5. Mikosch P. Editorial: Gaucher disease // Wien. Med. Wochenschr. 2010. Vol. 160. № 23–24. P. 593.
6. Wenstrup R.J., Roca-Espiau M., Weinreb N.J., Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review // Br. J. Radiol. 2002. Vol. 75. Suppl. 1. P. A2–12.
7. De Fost M., Out T.A., de Wilde F.A. et al. Immunoglobulin and free light chain abnormalities in Gaucher disease type I: data from an adult cohort of 63 patients and review of the literature // Ann. Hematol. 2008. Vol. 87. № 6. P. 439–449.
8. Stein P., Yu H., Jain D., Mistry P.K. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease // Am. J. Hematol. 2010. Vol. 85. № 7. P. 472–476.
9. Thomas A.S., Mehta A., Hughes D.A. Gaucher disease: haematological presentations and complications // Br. J. Haematol. 2014. Vol. 165. № 4. P. 427–440.

Efficacy of Modern Enzyme Replacement Therapy of Gaucher Disease

К.А. Лукина

Hematology Research Center

Contact person: Kira Anatolyevna Lukina, kira1404@gmail.com

Gaucher disease belongs to lysosomal storage diseases. Acid beta glucosidase gene mutation causes development of the disease that results in decrease or complete loss of activity for such lysosomal enzyme. The main clinical manifestations for type I Gaucher disease are: splenomegaly, hepatomegaly, and lesions of osteoarticular system. The latter determines severity of disease in most cases and is characterized by a marked heterogeneity. Osteonecrosis, particularly aseptic necrosis of femoral head, is considered as the most common cause of the pain syndrome. As a consequence, it results in development of coxarthrosis followed by disability at early age that requires surgical treatment such as hip replacement. Modern treatment of Gaucher disease includes a life-long administration enzyme replacement therapy by using recombinant beta glucosidase (imiglucerase, Cerezyme®), which is perfectly tolerated and has high clinical efficacy. Timely administered treatment allows to stop disease progression and prevent damage to the vital organs. However, adult patients are often diagnosed with the disease at stage of developed severe lesions of osteoarticular system. Aside from enzyme replacement therapy, such patients need to be provided with highly experienced orthopedic care.

Key words: Gaucher disease, aseptic necrosis, enzyme replacement therapy, imiglucerase

ОНКОЛОГИЯ



Современные возможности предупреждения тошноты и рвоты при химио- и лучевой терапии в онкологии

В.В. Птушкин

Адрес для переписки: Вадим Вадимович Птушкин, vadimvadim@inbox.ru

Как известно, базовые цитостатики, используемые в лечении ряда онкологических заболеваний, характеризуются широким спектром токсических реакций, одним из серьезных проявлений которых является эметогенный эффект. В 2011 г. в России был зарегистрирован новый препарат палоносетрон. Палоносетрон обладает рядом преимуществ, которые определяют его особое положение среди блокаторов 5-HT₃-рецепторов. Высокая эффективность и удобство назначения (однократно при однократной и один раз в два-три дня при многократной химиотерапии) делают палоносетрон перспективным в профилактике острых и отсроченных эметогенных реакций.

Ключевые слова: цитостатики, эметогенные реакции, тошнота, рвота, химиотерапия, лучевая терапия

В 70–80% случаев химиотерапия сопровождается тошнотой и рвотой [1, 2]. Подобные осложнения встречаются и при радиотерапии, особенно захватывающей верхние регионы абдоминальной области, или при краниоспинальном облучении. Результаты исследований качества жизни свидетельствуют о том, что большинство онкологичес-

ких больных тошноту и рвоту ставят на первое место среди нежелательных последствий терапии [3–6]. Известны случаи отказа пациентов от потенциально излечивающего лечения из-за эметогенного эффекта, вызванного химиотерапией [7]. Опасность представляют и объективные медицинские последствия рвоты. Дегидратация, анорексия, электролитные нарушения и над-

рывы слизистой оболочки желудка (синдром Мэллори – Вейсса) нередко имеют место после высокоэметогенной терапии [8].

Рвота координируется центром, расположенным в дорсолатеральной области ретикулярной формации рядом с центром дыхания. Рвотный центр получает афферентную стимуляцию от ряда центральных и периферических рецепторных областей [9]:

- рецепторной триггерной зоны (РТЗ), расположенной в агеа postrema дна четвертого желудочка головного мозга;
- области кортекса мозжечка и лимбической системы, ответственной за сенсорную стимуляцию (вкус, запах, боль);
- вестибулярного аппарата лабиринта внутреннего уха, воспринимающего изменение положения тела (морская болезнь);
- периферической стимуляции из различных висцеральных органов (блуждающий нерв, спинальная симпатическая иннервация), возникающей при приеме экзогенных раздражителей или выделении эндо-



генных продуктов вследствие ишемии или воспаления.

Множественность нервных путей, стимулирующих рвотный центр, существенно осложняет фармакологический контроль эметогенных реакций.

Существуют различные классификации тошноты и рвоты. Наиболее распространена классификация, подразделяющая тошноту и рвоту после назначения цитостатиков на острую, отсроченную и рвоту ожидания [10]. Кроме того, выделяют резистентную, или «прорывную», рвоту, возникающую несмотря на проведение фармакологической профилактики.

Острая тошнота и рвота возникают в течение 24 часов от начала облучения или введения химиопрепаратов.

Отсроченная тошнота и рвота развиваются обычно после высокоэметогенных курсов химиотерапии (цисплатин, высокие дозы циклофосамида) более чем через 24 часа от их начала и продолжается от двух до пяти суток.

Рвота ожидания, как правило, возникает перед повторным курсом химиотерапии в ответ на появление ощущений, связанных с перенесенной химиотерапией, – запаха, вида процедурного кабинета [11, 12]. Обычно рвота ожидания возникает ко второму-третьему циклу химиотерапии, если предыдущие сопровождалась тошнотой и рвотой.

Точный механизм развития тошноты и рвоты на фоне применения химиопрепаратов неизвестен. Не исключено, что цитостатики действуют различными путями, а некоторые из них обладают множественными вариантами стимуляции эметогенных реакций.

В большей степени механизм развития тошноты и рвоты после использования химиопрепаратов сводится к стимуляции цитостатиками или продуктами распада тканей РТЗ, раздражению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

изменению вкусовых и обонятельных ощущений и кортикальных механизмов (психологическое воздействие, прямая церебральная активация).

Цитостатики могут непосредственно взаимодействовать с РТЗ или стимулировать ее за счет афферентной иннервации, воздействуя на иные рецепторные области (ЖКТ). Такое взаимодействие сопровождается выделением нейротрансмиттеров (серотонина, субстанции Р, допамина, гистамина, гастрин, вазопрессина, апоморфина, тиротропин-рилизинг-гормона и др.), способных в той или иной мере стимулировать рвотный центр. РТЗ в большом количестве содержит рецепторы к серотонину (5-гидрокситриптофану, или 5-НТ).

Роль рецепторов к серотонину третьего типа (5-НТ3) в возникновении тошноты и рвоты после назначения цитостатиков установлена в начале 1990-х гг. Синтез соединений, селективно блокирующих серотониновые рецепторы третьего типа, позволил получить ряд препаратов, эффективно препятствующих развитию тошноты и рвоты, в том числе после применения высокоэметогенных химиотерапевтических режимов [13].

К группе нейротрансмиттеров, активно участвующих в формировании эметогенных реакций, также относится субстанция Р. Этот нейропептид, содержащийся в ЖКТ и РТЗ, реализует свой эффект при связывании со специфическим нейрорецептором NK-1 [14]. Антагонисты этого рецептора (апрепитант, фосапрепитант) способны предотвращать вызванные различными стимулами тошноту и рвоту, в том числе не предотвращаемые на фоне применения антагонистов допаминовых и гистаминовых рецепторов. Эффективность блокаторов NK-1-рецептора доказана и в клинических исследованиях.

Блокаторы 5-НТ3-рецепторов, антагонисты рецептора NK-1 и глю-

Сродство с 5-НТ3-рецепторами у палоносетрона в 100 раз сильнее, чем у других препаратов этого класса. Период полувыведения около 40 часов, что в 4 раза превышает максимум для других антагонистов серотониновых рецепторов. Опосредованно блокирует субстанцию Р

кортикостероидные гормоны (дексаметазон) представляют основу современной антиэметической стратегии в онкологии. Наиболее применяемыми препаратами считаются блокаторы 5-НТ3-рецепторов. До последнего времени в российской клинической практике были представлены три препарата данной группы: гранисетрон (Китрил), ондансетрон (Зофран, Латран, Эмесет) и трописетрон (Навобан). Химическая структура и механизм действия этих препаратов схожи. Метаанализы контролируемых исследований не показали принципиальных отличий в эффективности данных лекарственных средств.

В 2011 г. в России был зарегистрирован еще один антагонист 5-НТ3-рецепторов – палоносетрон. Палоносетрон обладает рядом преимуществ, которые определяют его особое положение в группе. Данный препарат имеет структурную формулу, отличную от таковой антагонистов 5-НТ3-рецепторов предыдущего поколения, у которых она напоминает серотонин. Как следствие, сродство с 5-НТ3-рецепторами у палоносетрона в 100 раз сильнее, чем у других препаратов этого класса [15]. Период полувыведения около 40 часов, что в 4 раза превышает максимум для других антагонистов серотониновых рецепторов [16]. Кроме того, палоносетрон связывается с рецепторами



Высокая эффективность и удобное применение палоносетрона – однократно при однодневной и один раз в два-три дня при многодневной химиотерапии – делают его перспективным в профилактике острой и отсроченной рвоты и тошноты

5-НТЗ аллостерически (прочие 5-НТЗ-антагонисты имеют конкурентный тип связывания с рецептором) и характеризуется эффектом интернализации (связываясь с палоносетроном, рецептор погружается в клетку; это позволяет заблокировать его на более длительное время). Тем самым палоносетрон оказывает более длительное ингибирующее действие на рецепторы серотонина в сравнении с ондансетроном, гранисетроном и трописетроном.

Кроме того, палоносетрон блокирует перекрестное (с 5-НТЗ-рецепторов на NK1-рецепторы) усиление эффекта субстанции P, тем самым опосредованно блокируя ее действие.

Преимущество палоносетрона уже доказано в клинических исследованиях. В одно из них [17] было включено 677 пациентов, получавших палоносетрон в дозе 0,25 или 0,75 мг либо ондансетрон 32 мг за 30 минут до начала высокоэметогенной химиотерапии. Анализ результатов показал, что палоносетрон в дозах 0,25 и 0,75 г по крайней мере так же эффективен, как ондансетрон 32 мг, в предотвращении рвоты в первые 24 часа (59,2, 65,5 и 57,0% полного контроля). Частота полного контроля отсроченной рвоты (24–120 часов) при использовании палоносетрона оказалась значимо выше, чем на фоне применения ондансетрона, в течение пяти дней (0–120 часов). Две трети пациентов (n = 447) получали

дополнительно дексаметазон. Пациенты, принимавшие палоносетрон 0,25 мг плюс дексаметазон, имели значительно более высокие показатели эметического контроля, чем те, кто получал ондансетрон плюс дексаметазон, в отношении отсроченной рвоты (42,0% по сравнению с 28,6%) и на протяжении пяти дней в целом (40,7% против 25,2%). Переносимость палоносетрона и ондансетрона была хорошей.

В другом контролируемом исследовании [18] 592 пациента были рандомизированы на группы палоносетрона в дозе 0,25 или 0,75 г и доласетрона (не зарегистрирован в России) в дозе 0,1 г за 30 минут до получения умеренно эметогенной химиотерапии. Первичным критерием эффективности была доля больных с полным ответом (полное отсутствие эпизодов рвоты и потребности в применении дополнительных антиэметиков) в течение первых 24 часов после химиотерапии. Вторичным критерием служило предотвращение отсроченной рвоты (2–5 дней после химиотерапии). Полный ответ в течение первых 24 часов был зафиксирован у 63,0% больных, получавших палоносетрон 0,25 г, у 57,1% пациентов, принимавших палоносетрон 0,75 г, и 52,9% больных, применявших доласетрон 0,1 г. Частота полного контроля в отсроченный период (24–120 ч после химиотерапии) составила 48,1, 51,9 и 36,1% соответственно, $p = 0,002$, а для всего периода – 41,8, 42,9 и 30,9% соответственно, $p = 0,016$. Нежелательные явления были в основном легкой или умеренной степени и не связаны с исследуемым препаратом. Их частота в группах была аналогичной. Серьезных осложнений, вызванных применением сравниваемых препаратов, не отмечалось.

В объемное исследование [19] было включено 1143 онкологических больных, получавших высокоэметогенную химиотера-

пию (цисплатин или сочетание антрациклинов и циклофосфамида (АС/ЕС)).

Пациенты были случайным образом рандомизированы на группы одной дозы палоносетрона (0,25 мг) либо одной дозы гранисетрона (40 мкг/кг) за 30 минут до химиотерапии в первый день. Дополнительно в группах вводили дексаметазон в дозе 16 мг внутривенно в первый день и в дозе 8 мг внутривенно у пациентов, получавших цисплатин, или 4 мг перорально для тех, кто получал АС/ЕС, во второй и третий день. Для стратификации групп с целью обеспечить между ними баланс дополнительно учитывали влияние таких факторов, как пол, возраст, эметогенность химиотерапии. Первичным критерием эффективности была доля пациентов с полным ответом на протяжении острой фазы (0–24 часа после химиотерапии), а также доля больных с полным ответом в отсроченную фазу (24–120 часов после химиотерапии). Все пациенты, получавшие лечение, были включены в анализ данных по эффективности. Всего в анализ эффективности были включены 1114 пациентов: 555 больных составили группу палоносетрона и 559 – группу гранисетрона. Полный ответ во время острой фазы отмечался у 75,3% пациентов группы палоносетрона и у 73,3% группы гранисетрона (различие 2,9%, 95% доверительный интервал 2,70–7,27). В отсроченную фазу 56,8% больных группы палоносетрона имели полный ответ. В группе гранисетрона этот показатель составил 44,5% ($p < 0,0001$). Основными нежелательными явлениями, связанными с лечением, были запоры – 17,4% в группе палоносетрона и 15,7% в группе гранисетрона, повышенные уровни аспаратаминотрансферазы – 4,3 и 6,0%, аланинаминотрансферазы – 2,9 и 5,9% соответственно. Не зафиксировано ни одного осложнения четвертой степени тяжести.



Метаанализ данных первых четырех контролируемых исследований палоносетрона [20] показал его преимущество. Частота полного ответа в группе палоносетрона ($n = 1787$) была значительно выше, чем в группе антагонистов 5-HT₃-рецепторов предыдущих поколений ($n = 1175$), как для отсроченной эметогенной реакции (57% против 45%, $p < 0,0001$), так и для всего периода после химиотерапии в целом (51% против 40%, $p < 0,0001$). Отношение рисков для острой, отсроченной и суммарной эметогенной реакции составило 1,15 (0,98–1,34), 1,62 (1,40–1,88) и 1,56 (1,34–1,81) в пользу палоносетрона. Его применение также сопровождалось значимым снижением ощущения тошноты для всех трех периодов наблюдения. Частота связанных с лечением неблагоприятных событий была сопоставимой – 26,5% для палоносетрона 0,25 г, 20,0% для палоносетрона 0,75 мг и 27,5% для антагонистов 5-HT₃-рецепторов предыдущих поколений.

В другой метаанализ [21] были включены данные восьми контролируемых исследований в однородной группе пациентов с использованием модели исключения случайных эффектов для объединения данных. Общая группа насчитывала 3592 пациентов. Метаанализ показал наличие статистически значимых различий в пользу палоносетрона по сравнению с различными антагонистами 5-HT₃-рецепторов предыдущих поколений в профилактике как острой ($p = 0,0003$), так и отсроченной

($p < 0,00001$) эметогенной реакции. Суммарно это трансформировалось в преимущество на весь эметогенный период после химиотерапии ($p < 0,00001$). Анализ в подгруппах продемонстрировал сохранение статистически значимых различий в пользу палоносетрона для доз 0,25 и 0,75 г. В то же время большая доза палоносетрона в сравнении с антагонистами 5-HT₃-рецепторов статистически значимо чаще вызывала запор ($p = 0,04$).

Высокая эффективность и удобство назначения палоносетрона (один раз в два-три дня) делают его перспективным в профилактике эметогенных реакций при многодневной химиотерапии. Эта проблема (химиотерапия в течение нескольких недель или месяцев) остается не до конца решенной с позиции контроля тошноты и рвоты. Злокачественные глиомы, когда темозоломид (умеренно эметогенный химиопрепарат) назначается в течение нескольких месяцев одновременно с лучевой терапией на головной мозг, схемы химиотерапии герминогенных опухолей, включающих препараты платины, нередко требуют контроля тошноты и рвоты на срок более пяти дней. Несколько небольших по объему исследований [22] показали эффективность применения палоносетрона через день на протяжении недели и более.

Еще одним дискуссионным вопросом является стоимость фармакологической профилактики тошноты и рвоты после химиотерапии. В ходе исследований, посвященных этому вопросу, изучали стоимость примене-

Палоносетрон рекомендован в качестве предпочтительного антагониста 5-HT₃-рецепторов для профилактики эметогенных реакций после химио- и радиотерапии международными, американскими, европейскими и российскими руководствами

ния различных антагонистов 5-HT₃-рецепторов. Анализ данных из Европы (Германия) и Америки (США и Канада) показал аналогичные данные [23]. В большинстве стран непосредственная стоимость палоносетрона превышает стоимость ондансетрона, гранисетрона или других антагонистов 5-HT₃-рецепторов. В то же время более высокая эффективность препарата существенно снижает суммарную стоимость лечения за счет меньших затрат на терапию «спасения» и создает предпосылки для улучшения качества жизни за счет сокращения частоты и выраженности таких тягостных побочных действий химиотерапии, как тошнота и рвота.

Палоносетрон рекомендован в качестве предпочтительного препарата из группы антагонистов 5-HT₃-рецепторов для предотвращения химио- и радиоиндуцированных рвоты и тошноты международными и российскими руководствами (MASCC, ASCO, NCCN, ESMO, RUSSCO). ☺

Литература

1. Grunberg S.M. Chemotherapy-induced nausea and vomiting incidence and prevalence // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. 2012. P. 541–543.
2. Cohen L., de Moor C.A., Eisenberg P. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings // Support. Care Cancer. 2007. Vol. 15. № 5. P. 497–503.
3. De Boer-Dennert M., de Wit R., Schmitz P.I. et al. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT₃ antagonists // Br. J. Cancer. 1997. Vol. 76. № 8. P. 1055–1061.
4. Carelle N., Piotto E., Bellanger A. et al. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy // Cancer. 2002. Vol. 95. № 1. P. 155–163.



5. Russo S., Cinausero M., Gerratana L. et al. Factors affecting patient's perception of anticancer treatments side-effects: an observational study // *Expert. Opin. Drug Saf.* 2014. Vol. 13. № 2. P. 139–150.
6. Sun C.C., Bodurka D.C., Weaver C.B. et al. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer // *Support. Care Cancer.* 2005. Vol. 13. № 4. P. 219–227.
7. Herrstedt J. Nausea and emesis: still an unsolved problem in cancer patients? // *Support. Care Cancer.* 2002. Vol. 10. № 2. P. 85–87.
8. Farrell C., Brearley S.G., Pilling M., Molassiotis A. The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life // *Support. Care Cancer.* 2013. Vol. 21. № 1. P. 59–66.
9. Hornby P. Central neurocircuitry associated with emesis // *Am. J. Med.* 2001. Vol. 111. № 8. P. 106S–112S.
10. American Society of Clinical Oncology, Kris M.G., Hesketh P.J. et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006 // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 18. P. 2932–2947.
11. Aapro M.S., Molassiotis A., Olver I. Anticipatory nausea and vomiting // *Support. Care Cancer.* 2005. Vol. 13. № 2. P. 117–121.
12. Roila F., Donati D., Tamperi S., Margutti G. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment // *Support. Care Cancer.* 2002. Vol. 10. № 2. P. 88–95.
13. Gregory R.E., Ettinger D.S. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy // *Drugs.* 1998. Vol. 55. № 2. P. 173–189.
14. Hesketh P.J. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting // *Support. Care Cancer.* 2001. Vol. 9. № 5. P. 350–354.
15. Wong E.H., Clark R., Leung E. et al. The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, in vitro // *Br. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 114. № 4. P. 851–859.
16. Stoltz R., Cyong J.C., Shah A., Parisi S. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in U.S. and Japanese healthy subjects // *J. Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 44. № 5. P. 520–531.
17. Aapro M.S., Grunberg S.M., Manikhas G.M. et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17. № 9. P. 1441–1449.
18. Eisenberg P., Figueroa-Vadillo J., Zamora R. et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron // *Cancer.* 2003. Vol. 98. № 11. P. 2473–2482.
19. Saito M., Aogi K., Sekine I. et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. № 2. P. 115–124.
20. Schwartzberg L., Barbour S.Y., Morrow G.R. et al. Pooled analysis of phase III clinical studies of palonosetron versus ondansetron, dolasetron, and granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) // *Support. Care Cancer.* 2014. Vol. 22. № 2. P. 469–477.
21. Likun Z., Xiang J., Yi B. et al. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults // *Oncologist.* 2011. Vol. 16. № 2. P. 207–216.
22. Affronti M.L., Bubalo J. Palonosetron in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day chemotherapy // *Cancer Manag. Res.* 2014. Vol. 6. P. 329–337.
23. Broder M.S., Faria C., Powers A. et al. The impact of 5-HT₃RA use on cost and utilization in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review of the literature // *Am. Health. Drug Benefits.* 2014. Vol. 7. № 3. P. 171–182.

Modern Opportunities for Preventing Nausea and Vomiting during Chemo- and Radiation Therapy in Oncology

V.V. Ptushkin

Federal Research and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev

Contact person: Vadim Vadimovich Ptushkin, vadimvadim@inbox.ru

It is known that the basic cytostatic drugs used in treatment of several oncological diseases are characterized by a wide range of toxic reactions, wherein an emetogenic effect is considered as one of the most serious manifestations. Palonosetron as a novel drug was registered in Russia in 2011. Palonosetron has several advantages that determine its special place among 5HT₃ receptor antagonists. High efficacy and convenient drug dosing (once at the one-day and one every 2–3 days at a multi-day chemotherapy) make palonosetron a promising means in prophylaxis of acute and delayed emetogenic reactions.

Key words: cytostatic drugs, emetogenic reactions, nausea, vomit, chemotherapy, radiation therapy

iCongress



10

ЮБИЛЕЙНЫЙ КОНГРЕСС
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ
АССОЦИАЦИИ
АНДРОЛОГОВ РОССИИ

27–31 мая 2015
Дагомыс

2

РОССИЙСКО-АЗИАТСКИЙ
УРОАНДРОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС

www.icongress-paar.ru



Дорогие коллеги и друзья!

Дагомыс – это фактически символ наших конгрессов. У нас все получалось, мы активно работали и хорошо проводили время. Поэтому наш юбилейный конгресс мы проводим в Дагомысе, в союзе с Российским обществом урологов. В названии «iCongress» заложен определенный смысл. Вас ждет нестандартная и креативная программа. Будут интересные лекторы и известные гости. Это будет Ваш и наш праздник!

П.А. Щеплев



КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

- Генитальная хирургия – проблемы и пути решения
- Современные аспекты лечения гормональной терапии рака предстательной железы
- Возможные ошибки в ранней диагностике рака предстательной железы
- Эректильная деформация полового члена
- Фармакотерапия и профилактика в урологии
- Роль государства и СМИ в профилактике мужских заболеваний
- Комплексная и комбинированная терапия в урологии
- Эволюция фармакотерапии в функциональной урологии
- Организация андрологической помощи в России: проблемы и пути решения



При поддержке и участии:



Контакты: Позитурина Анна
Тел.: +7 (495) 960-21-90 доб. 153
E-mail: icongress-paar@ctogroup.ru



HER2 как мишень современной противоопухолевой терапии рака молочной железы

М.Б. Стенина

Адрес для переписки: Марина Борисовна Стенина, mstenina@mail.ru

Благодаря появлению анти-HER2-препаратов в противоопухолевой терапии рака молочной железы наметился серьезный прорыв. Данные препараты позволяют влиять на естественное течение болезни и менять судьбу большой категории больных. Это доказывает не только теоретическую, но и практическую возможность целенаправленного и эффективного воздействия на ключевые патогенетические механизмы канцерогенеза. В статье рассмотрены результаты исследований, посвященных изучению сравнительной эффективности анти-HER2-препаратов, применяемых при раке молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, противоопухолевая терапия, рецептор эпидермального фактора роста, трастузумаб, пертузумаб, лапатиниб

Рецептор эпидермального фактора роста HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) является одним из четырех трансмембранных тирозинкиназных рецепторов семейства рецептора эпидермального фактора роста (EGFR – epidermal growth factor receptor), в которое входят также HER1 (ErbB1 или EGFR), HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4). Все представители семейства EGFR (HER1, HER2, HER3, HER4) играют важную роль в нормальном развитии и дифференцировке клеток, поддерживая пролиферацию и препятствуя апоптозу. Однако чрезмерная активность этих рецепторов способна приводить к утрате контроля над процессами деления клеток, что, как известно, лежит в основе патогенетических меха-

низмов опухолевого роста. Гиперэкспрессия рецепторов семейства EGFR обнаруживается при многих злокачественных новообразованиях эпителиального происхождения, включая рак головы и шеи, толстой кишки, легкого, молочной железы, яичников, простаты, почек, поджелудочной железы, мочевого пузыря, и в большинстве случаев ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Все представители семейства EGFR имеют сходную структуру и состоят из внеклеточного лигандсвязывающего, трансмембранного и внутриклеточного доменов. Активация последнего считается инициальным событием сигнальной трансдукции, приводящей в конечном итоге к усилению пролиферации и угнетению апоп-

тоза. Для активации рецепторов необходимо их взаимодействие с соответствующими лигандами. Известны по крайней мере шесть лигандов, образующих семейство эпидермального фактора роста: EGF (epidermal growth factor), TGF-альфа (transforming growth factor), амфирегулин, гепаринсвязывающий EGF, бетацеллулин и эпирегулин. Примечательно, что опухоли, характеризующиеся гиперэкспрессией тирозинкиназных рецепторов, как правило, продуцируют и соответствующие лиганды.

При раке молочной железы (РМЖ) наиболее хорошо изучен HER2, наличие которого ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и служит показанием к назначению специфической терапии, направленной на его блокаду [1]. По данным разных авторов, от 10 до 34% случаев инвазивного РМЖ характеризуются положительным статусом HER2. Датой появления анти-HER2-терапии, видимо, следует считать 1984 г., когда был идентифицирован ген HER2, продуктом которого и является рецептор, носящий аналогичное название. Ген HER2 представляет собой протоонкоген и у человека располагается в длинном плече 17-й хромосомы (17q12) [2]. Сигнальные пути, активируемые HER2, включают MAPK (mitogen-activated protein kinase), PI3K/Akt (phosphoinositide 3-kinase), PLC-гамма (phospholipase C-гамма), PKC (protein kinase C)



и STAT (signal transducer and activator of transcription) [3]. Интересно, что HER2 не имеет идентифицированного лиганда и является излюбленным партнером для взаимодействия с другими членами семейства HER. Гетеродимеры с участием HER2, особенно HER2-HER3, отличаются большей стабильностью и потенциалом влияния на сигнальные пути.

Назначение анти-HER2-препаратов показано только при гиперэкспрессии HER2 (3+) по данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) и (или) амплификации гена HER2, выявленной с помощью реакции гибридизации *in situ*. В повседневной практике определение HER2-статуса считается частью рутинного морфологического исследования опухоли. ИГХ-анализ – наиболее часто выполняемое первичное исследование, на основании которого оценивают экспрессию рецепторного белка на мембране опухолевой клетки. При сомнительном результате ИГХ-анализа (2+) HER2-статус должен быть уточнен с помощью реакции FISH (fluorescent in situ hybridization), которая позволяет определить коли-

чество копий гена HER2. При аккуратном выполнении ИГХ-реакции и грамотной трактовке ее результатов данные хорошо коррелируют с результатами FISH. Алгоритм изучения HER2-статуса представлен в рекомендациях, разработанных ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии) и CAP (College of American Pathologists – Американская коллегия патологов) [4].

В настоящее время при РМЖ используются несколько препаратов с анти-HER2-активностью:

- ✓ трастузумаб (моноклональное антитело, связывающееся с экстрацеллюлярным доменом HER2; точный механизм действия до конца не ясен);
- ✓ лапатиниб (малая молекула, обратимо блокирует внутриклеточную тирозинкиназную активность HER2 и EGFR (HER1), подавляя MAPK и PI3K/Akt сигнальные пути);
- ✓ пертузумаб (гуманизированное моноклональное антитело, связывается с экстрацеллюлярным доменом HER2, препятствуя его димеризации с EGFR и HER3);

- ✓ трастузумаб эмтанзин (Т-DM1; представляет собой конъюгат антитела трастузумаба и цитотоксического антимикротрубочкового агента DM1; после интернализации препарата HER2-положительной опухолевой клеткой происходит высвобождение DM1 в цитоплазму и воздействие на микротрубочковый аппарат клетки, приводящее к ее гибели).

Адьювантная анти-HER2-терапия

Сегодня единственным препаратом, разрешенным к применению в качестве адьювантной терапии, является трастузумаб. Его эффективность изучена в ряде крупных международных рандомизированных исследований. Результаты шести исследований с участием в общей сложности свыше 13 000 больных доступны для анализа и убедительно доказывают положительное влияние трастузумаба на показатели безрецидивной и общей выживаемости больных HER2-положительным РМЖ (табл. 1) [5–10]. Метаанализ, опубликованный в 2012 г. и включивший результаты лечения 11 991

Таблица 1. Результаты изучения трастузумаба в адьювантной терапии больных HER2-положительным раком молочной железы

Исследование	Популяция больных	Медиана времени наблюдения, мес.	Схемы лечения	Безрецидивная выживаемость, р	Общая выживаемость, р
HERA [5]	N(+) или N(-) с факторами высокого риска рецидива после завершения стандартной адьювантной химиотерапии (n = 5090)	96	Без адьювантной терапии Т один год Т два года	ОР 0,76; p < 0,0001	ОР 0,76; p < 0,0005
NSABP B-31/ NCCTG N9831 [6]	N(+) или N(-) с факторами высокого риска рецидива (n = 4046)	100,8	АС → Ptx АС → Ptx → Т	62,2% 73,7% (p < 0,001)	75,2% 84,0% (p < 0,0001)
NCCTG N9831 [7]	N(+) или N(-) с факторами высокого риска рецидива (n = 1944)	63,6	АС → PtxТ АС → Ptx → Т	84% (пять лет) 80% (p = 0,0216)	Нет данных Нет данных
BCIRG 006 [8]	N(+) или N(-) с факторами высокого риска рецидива (n = 3222)	65	АС → Dtx АС → DtxТ DtxCarbТ	75% 84% (p < 0,001 против х/т) 81% (p < 0,04 против х/т)	87% 92% (p < 0,001 против х/т) 87% (p < 0,038 против х/т)
PACS-04 [9]	N(+) (n = 528)	47	FEC или EDtx FEC или EDtx → Т один год	78% (три года) 81% (p = 0,41)	96% (три года) 95% (p = 2,38)
FinHER [10]	N(+) или N(-) с факторами высокого риска рецидива (n = 232)	62	Dtx или Vnr → FEC Dtx или Vnr → FEC-T	73,3% 83% (p = 0,12)	82,3% 91,3% (пять лет) (p = 0,094)
Метаанализ [11]	8 исследований (n = 11 991)	–		ОР 0,60; p < 0,00001	ОР 0,66; p < 0,00001

Примечание. Т – трастузумаб, А – доксорубин, С – циклофосфамид, Ptx – паклитаксел, Dtx – доцетаксел, Carb – карбоплатин, х/т – химиотерапия, F – фторурацил, E – эпирубицин, Vnr – винорелбин.



Таблица 2. Эффективность неоадъювантной (предоперационной) лекарственной терапии с включением анти-HER2-препаратов

Исследование	Количество больных	Режим	Объективные эффекты, %	pCR, %
NOAH [13]	228	$A_{60}PtX_{150} \times 3 \rightarrow PtX_{175} \times 4 \rightarrow C_{600}M_{40}F_{600} \times 3 + T \times \text{один год}$	–	38*
		$A_{60}PtX_{150} \times 3 \rightarrow PtX_{175} \times 4 \rightarrow C_{600}M_{40}F_{600} \times 3$	–	19*
CHERLOB [14]	121	$PtX_{80} \times 12_{\text{еженед.}} \rightarrow FE_{75}C \times 4 + T_{4(2)}$	–	ER(+): 25,0* ER(-): 26,6*
		$PtX_{80} \times 12_{\text{еженед.}} \rightarrow FE_{75}C \times 4 + L_{1250}$	–	ER(+): 22,7* ER(-): 35,7*
		$PtX_{80} \times 12_{\text{еженед.}} \rightarrow FE_{75}C \times 4 + T_{4(2)} + L_{750}$	–	ER(+): 36,7* ER(-): 56,2*
TRYPHAENA [15]	225	$[F_{500}E_{100}C_{600} + P_{840(420)} + T_{8(6)}] \times 3 \rightarrow [Dtx_{75} + P_{840(420)} + T_{8(6)}] \times 3$	–	61,6** ER(+): 46,2** ER(-): 79,4**
		$[F_{500}E_{100}C_{600}] \times 3 \rightarrow [Dtx_{75} + P_{840(420)} + T_{8(6)}] \times 3$	–	57,3** ER(+): 48,6** ER(-): 65,0**
		$[Dtx_{75} + Carb_{AUC6} + P_{840(420)} + T_{8(6)}] \times 6$	–	66,2** ER(+): 50,0** ER(-): 83,8**
GeparQuinto [16]	597	$E_{90}C_{600} \times 4 + T \rightarrow Dtx_{100} \times 4 + T$	–	30,3*
		$E_{90}C_{600} \times 4 + L \rightarrow Dtx_{100} \times 4 + L$	–	22,7*
NeoALTT0 [17]	455	$T_{4(2)} \times 6 \text{ нед.} \rightarrow (PtX_{80} + T_2) \times 12 \text{ нед.}$	70,5	27,6* ER(+): 22,7** ER(-): 36,5**
		$L_{1500} \times 6 \text{ нед.} \rightarrow (PtX_{80} + L_{1000}) \times 12 \text{ нед.}$	74,0	24,7* ER(+): 16,1** ER(-): 33,7**
		$(L_{1500} + T_{4(2)}) \times 6 \text{ нед.} \rightarrow (PtX_{80} + T_2 + L_{1000}) \times 12 \text{ нед.}$	80,2	46,8* ER(+): 41,6** ER(-): 61,3**
NeoSphere [18]	417	$(Dtx_{75(100)} + T_{8(6)}) \times 4$	80	21,5* 29,0***
		$(Dtx_{75(100)} + T_{8(6)} + P_{840(420)}) \times 4$	88	39,3* 45,8***
		$(T_{8(6)} + P_{840(420)}) \times 4$	68	11,2* 16,8***
		$(Dtx_{75(100)} + P_{840(420)}) \times 4$	71	17,7* 24,0***
NSABP B-41 [19]	529	$AC \times 4 \rightarrow PtX_{80} \times 12_{\text{еженед.}} + T_{4(2)}$	–	52,5*** ER(+): 46,7*** ER(-): 65,5***
		$AC \times 4 \rightarrow PtX_{80} \times 12_{\text{еженед.}} + L_{1250}$	–	53,2*** ER(+): 48*** ER(-): 60,6***
		$AC \times 4 \rightarrow PtX_{80} \times 12_{\text{еженед.}} + T_{4(2)} + L_{1250}$	–	62*** ER(+): 55,6*** ER(-): 73***

* Отсутствие микроскопических проявлений болезни в молочной железе и лимфатических узлах.

** Отсутствие микроскопических проявлений болезни в молочной железе, без учета состояния лимфоузлов.

*** Отсутствие инвазивного рака в молочной железе, возможен внутритротоковый компонент, без учета состояния лимфоузлов.

Примечание. E – эпирубин, C – циклофосфамид, Dtx – доцетаксел, T – трастузумаб, L – лапатиниб, P – пертузумаб, PtX – паклитаксел, A – доксорубин, M – метотрексат, F – фторурацил, Carb – карбоплатин, AUC – площадь под фармакокинетической кривой, ER – рецепторы эстрогенов.

пациента, также показал, что терапия трастузумабом увеличивает безрецидивную (относительный интервал (ДИ) 0,50–0,71) и общую выживаемость (ОР 0,66; 95% ДИ 0,57–0,77) у больных HER2-положительным РМЖ (табл. 1) [11]. Особое значение при лечении трастузумабом имеет временной параметр его назначения – последовательно или одновременно с химиотерапией. В ходе исследований NSABP B-31, BCIRG 006 и FinHER одновременно назначали трастузумаб и химиотерапию, а в исследованиях HERA и PACS-04 трастузумаб назначали последовательно, то есть по окончании адъювантной химиотерапии. И только одно исследование N9831 было посвящено непосредственно изучению данного вопроса. Результаты второго планового анализа (медиа времени наблюдения – шесть лет) показали, что последовательное назначение трастузумаба увеличивало показатели безрецидивной выживаемости в меньшей степени, чем совместное назначение трастузумаба и химиотерапии [7]. Данные метаанализа подтвердили, что статистически значимое преимущество показателей общей выживаемости наблюдается только при одновременном назначении трастузумаба и химиотерапии (ОР 0,64; 95% ДИ 0,53–0,76) (для сравнения: при последовательном назначении ОР 0,85; 95% ДИ 0,43–1,67) [11]. Дискутабельным остается вопрос об оптимальной длительности введения трастузумаба с адъювантной целью. Результаты метаанализа и двух исследований, озвученные на конгрессе ESMO в 2012 г., подтверждают целесообразность назначения препарата в течение одного года. В частности, данные исследования HERA, посвященного сравнению эффективности одно- и двухгодичного лечения трастузумабом, продемонстрировали, что дополнительный год введения трастузумаба (в общей сложности два года) не привел к увеличению восьмилетней безрецидивной (76,0 и 75,8%; ОР 0,99; p=0,86) и общей выжи-



ваемости (87,6 и 86,4%; $p=0,63$) по сравнению с одногочетным. Эта закономерность справедлива как для гормонозависимых, так и для гормонезависимых опухолей [5]. Данный вопрос изучали также в исследовании PHARE. 3383 больных HER2-положительным РМЖ были рандомизированы на две группы: в первой трастузумаб применяли шесть месяцев, во второй – один год. При медиане времени наблюдения 3,5 года полученные результаты не подтвердили статистическую гипотезу о том, что шестимесячный срок введения трастузумаба не менее эффективен, чем одногочетный. Формально двухлетняя безрецидивная выживаемость была сопоставимой: 93,8% (95% ДИ 92,6–94,9) во второй группе и 91,1% (89,7–92,4) – в первой. Однако допустимое согласно дизайну исследования пограничное значение ОР 1,15, соответствовавшее критерию не меньшей эффективности, находилось в пределах ДИ (ОР 1,28; 95% ДИ 1,05–1,56; $p=0,29$). В группе более длительного введения трастузумаба было зафиксировано значительно больше случаев кардиотоксичности: 5,7 против 1,9% ($p < 0,0001$) [12]. Данные метаанализа также показали, что введение трастузумаба в течение года улучшает показатели общей выживаемости статистически значимо (ОР 0,67; 95% ДИ 0,57–0,80). В то же время при меньшей продолжительности (≤ 6 месяцев) имеется лишь тенденция к улучшению отдаленных результатов лечения без статистической значимости различий (ОР 0,55; 95% ДИ 0,27–1,11) [11].

Таким образом, в настоящее время стандартным для адъювантной терапии признано назначение трастузумаба в течение одного года, хотя изучение данного вопроса продолжается (исследования PERSEPHONE, HELLENIC, SHORT-HER, SOLD). К сожалению, маркеры, позволяющие выделить подгруппу больных, нуждающихся в более длительном назначении трастузумаба с адъювантной целью, отсутствуют.

В соответствующих клинических исследованиях, посвященных адъювантной терапии, изучаются другие анти-HER2-препараты: лапатиниб (ALTTO, TEACH), нератиниб (ExteNET), пертузумаб (APHINITY), T-DM1 (TDM4874g).

Неоадъювантная (предоперационная) анти-HER2-терапия

В последние годы особый интерес вызывает лекарственная терапия на дооперационном этапе (так называемая неоадъювантная, или предоперационная, терапия). В целом этот подход обеспечивает такой же выигрыш в выживаемости, как и адъювантная лекарственная терапия. Наряду с этим неоадъювантная лекарственная терапия в большинстве случаев позволяет превратить первично неоперабельную опухоль в операбельную, выполнить органосохраняющую операцию, когда исходно большой размер опухоли препятствует этому, а также изучить терапевтический эффект различных противоопухолевых препаратов, то есть оценить лекарственный патоморфоз. Последнее обстоятельство важно как с практической, так и с научной точки зрения.

Как известно, при HER2-положительном и тройном негативном РМЖ достижение полного лекарственного патоморфоза (pCR) ассоциируется с улучшением прогноза по сравнению со случаями резидуальной опухоли. Основные итоги наиболее значимых исследований, посвященных неоадъю-

вантной лекарственной терапии HER2-положительного РМЖ, представлены в табл. 2. Результаты исследований убедительно показывают, что добавление к химиотерапии анти-HER2-препаратов существенно повышает частоту pCR [13–19]. В частности, в исследовании NOAH назначение трастузумаба в дополнение к химиотерапии позволило вдвое увеличить частоту pCR в молочной железе и подмышечных лимфоузлах – 19 против 38% ($p=0,001$), а также значительно улучшить отдаленные результаты лечения (табл. 3) [13, 20].

Сравнение трастузумаба и лапатиниба (в сочетании с химиотерапией) в исследованиях GeparQuinto и NeoALTTO показало более высокую активность трастузумаба [16, 17]. В исследовании GeparQuinto частота pCR составила 30,3 против 22,7% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,47–0,97; $p=0,04$). С учетом данных о меньшей эффективности лапатиниба его не рекомендуется использовать в неоадъювантной терапии в качестве единственного анти-HER2-препарата вне рамок клинических исследований.

В настоящее время показано, что одновременное использование двух анти-HER2-препаратов (так называемая двойная анти-HER2-блокада) эффективнее применения каждого в отдельности (CHERLOB, NeoALTTO, NeoSphere, NSABP B-41) [14, 17–19].

Интересные и важные с практической точки зрения результаты получены в исследовании фазы II

Таблица 3. Безрецидивная и общая выживаемость в исследовании NOAH [20]

Пятилетние показатели	HER2-положительные			HER2-отрицательные (n = 99)
	химиотерапия + трастузумаб (n = 117)	химиотерапия без трастузумаба (n = 118)	ОР (p)	
Бессобытийная выживаемость во всей группе, %	57,5	43,3	0,64 (0,016)	60,5
Бессобытийная выживаемость у больных с pCR, %	86,5	54,8	0,29 (0,008)	85,9
Общая выживаемость, %	73,5	62,9	0,66 (0,055)	76,4
Специфическая общая выживаемость, %	77,4	63,9	0,59 (0,023)	78,6



NeoSphere, посвященном изучению эффективности нового анти-HER2-препарата пертузумаба и сравнению четырех вариантов лечения:

- 1) трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел;
- 2) трастузумаб + пертузумаб;
- 3) пертузумаб + доцетаксел;
- 4) трастузумаб + доцетаксел.

Частота pCR была максимальной в группе двойной анти-HER2-блокады (трастузумаб + пертузумаб) в сочетании с доцетакселом ($p=0,014$) [18]. Эти данные совместно с результатами исследований при метастатическом РМЖ стали теоретическим обоснованием изучения двойных анти-HER2-комбинаций в адъювантной терапии (APHINITY, ALTTO), а режим «трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел» был разрешен к применению, в том числе в качестве неоадъювантной терапии.

Несмотря на успехи в лечении HER2-положительного РМЖ, произошедшие за последние годы, на многие вопросы пока нет ответов. Например, каковы оптимальные анти-HER2-препараты для двойной блокады HER2? Каков оптимальный химиотерапевтический режим для совместного использования с двойной блокадой HER2? Возможен ли отказ от химиотерапии у отдельных больных, получающих двойную HER2-блокаду? Какова роль двойной блокады в сочетании с гормонотерапией? Когда лучше использовать анти-HER2-терапию – до или после операции (при первично операбельном РМЖ)? Можно ли идентифицировать маркеры, предсказывающие эффект каждого из анти-HER2-препаратов, а также их комбинаций?

Метаанализ GBG (German Breast Group – Немецкая группа по изучению заболеваний молочной железы) и AGO Breast Group, включавший индивидуальные данные 6402 больных, получавших в различных клинических исследованиях доксорубицин/эпирубицин и паклитаксел/доцетаксел в сочетании с трастузумабом или без него, позволил выделить маркеры, предсказывающие высокую веро-

ятность полного морфологического эффекта:

- ✓ ER-отрицательный статус (ОР 3,2; 95% ДИ 2,7–3,8; $p < 0,0001$);
- ✓ HER2-положительный статус (ОР 2,2; 95% ДИ 1,8–2,5; $p < 0,0001$);
- ✓ высокая степень злокачественности (ОР 1,8; 95% ДИ 1,5–2,2; $p < 0,0001$);
- ✓ молодой возраст (ОР 1,3; 95% ДИ 1,2–1,6; $p < 0,0001$);
- ✓ нелобулярный гистологический вариант (ОР 1,7; 95% ДИ 1,2–2,3; $p < 0,001$);
- ✓ небольшой размер опухоли (ОР 1,5; 95% ДИ 1,2–1,9; $p < 0,0006$) [21].

Анти-HER2-терапия при метастатическом РМЖ

В настоящее время анти-HER2-терапия признана стандартным подходом к лечению метастатического HER2-положительного РМЖ и обычно дополняет химио- или гормонотерапию. Блокаду HER2 сигнального пути рекомендуется начинать как можно раньше и продолжать как можно дольше у всех больных с доказанным HER2-положительным статусом, за исключением тех случаев, когда имеются абсолютные противопоказания к назначению препаратов данной группы.

Жизнь любого препарата в онкологии начинается с изучения его эффективности и токсичности при метастатической болезни. Только наиболее эффективные лекарства с хорошей переносимостью продолжают изучать в адъювантной терапии. Так было и с анти-HER2-препаратами.

Трастузумаб

Первый анти-HER2-препарат трастузумаб сначала был разрешен к применению в первой линии терапии метастатического РМЖ в 1998 г. Этому решению предшествовала тщательная оценка препарата в соответствующих клинических исследованиях. В 2001 г. в исследовании фазы III D.J. Slamon и соавт. показали, что добавление трастузумаба к химио-

терапии (антрациклинами и таксанами) увеличивает на пять месяцев медиану продолжительности жизни (25,1 против 20,3 месяца; $p=0,046$), снижая на 20% риск смерти, медиану времени до прогрессирования (7,4 против 4,6 месяца; $p < 0,001$), частоту объективных эффектов (50 против 32%; $p < 0,001$) и медиану их продолжительности (9,1 против 6,1 месяца; $p < 0,001$) [22]. Противоопухолевая активность трастузумаба в монотерапии при HER2-положительном РМЖ невелика: частота объективных эффектов не превышает 19–26% в первой линии и 15% – во второй и последующих [23]. Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют о пользе добавления трастузумаба практически ко всем используемым при лечении РМЖ химиопрепаратам: паклитакселу (в сочетании с карбоплатином и без него), доцетакселу, винорелбину. По данным исследований фазы II, эффективность комбинаций трастузумаба с паклитакселом достигает 36–81%, доцетакселом – 44–70%, капецитабином – 44–63%, винорелбином – 44–84%, гемцитабином – 27,5–36% [24]. Трастузумаб изучали также в составе эндокринотерапии при гормонозависимом HER2-положительном РМЖ. Препарат продемонстрировал способность улучшать результаты лечения этой категории больных (TanDEM, eLECTRA) (табл. 4) [25, 26].

Лаплатиниб

Этот препарат появился позже трастузумаба и в монотерапии оказался эффективным у 1,4–24% больных в зависимости от линии терапии. С лаплатинибом, имевшим механизм действия, отличный от такового трастузумаба, связывали надежды на более высокую активность и возможность эффективной терапии при резистентности к трастузумабу. Однако прямое сравнение лаплатиниба с трастузумабом в первой линии терапии в сочетании с таксанами показало меньшую эффективность лаплатиниба: медиана времени до прогресс-



сирования составила 8,8 месяца в группе лапатиниба и 11,4 месяца в группе трастузумаба (ОР 1,33; $p = 0,01$) при отсутствии различий в продолжительности жизни (ОР 1,1; $p = 0,62$). Лечение лапатинибом сопровождалось большей токсичностью за счет гастроинтестинальных осложнений (диареи) [27]. На основании данных исследования по неоадьювантной терапии GeparQuinto, а также исследования CEREBEL, показавшего меньшую эффективность комбинации с лапатинибом, этот препарат сегодня оценивается как менее эффективный и более токсичный по сравнению с трастузумабом и вне рамок клинических исследований занимает нишу в комбинации с капецитабином на поздних этапах лечения (после того, как возможности других анти-HER2-препаратов исчерпаны).

Лапатиниб в комбинации с летрозолом был изучен в исследовании EGF3008 при гормонозависимом HER2-положительном РМЖ: комбинированная терапия оказалась более эффективной по сравнению с монотерапией летрозолом как по показателю частоты объективных эффектов, так и времени до прогрессирования (табл. 4) [28].

Пертузумаб

Наиболее значимы результаты пилотного многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования фазы III CLEOPATRA, посвященного сравнению эффективности двойной блокады HER2 «пертузумаб + трастузумаб» и монотерапии трастузумабом (оба варианта анти-HER2-терапии назначались в сочетании

с доцетакселом) при метастатическом РМЖ. Добавление пертузумаба позволило существенно (на 6,1 месяца) увеличить время до прогрессирования (18,5 против 12,4 месяца; $p = 0,0001$) и снизить риск смерти на 34% (ОР 0,66; $p = 0,0008$): на момент анализа результатов медиана продолжительности жизни в группе пертузумаба не была достигнута, в то время как в группе контроля она составила 37,6 месяца. Частота объективных эффектов в группе пертузумаба была также значительно выше (80,2 против 69,3%; $p = 0,001$) [29, 30]. На основании полученных данных двойная блокада HER2 пертузумабом и трастузумабом в сочетании с доцетакселом зарегистрирована в США, Европе и России как режим первой линии терапии метастатического HER2(+) РМЖ.

Трастузумаб эмтанзин (T-DM1)

Первые клинические исследования с участием многократно леченных больных (медиана количества линий терапии – 4) продемонстрировали значимую эффективность препарата с частотой объективных эффектов 44% [31]. В исследовании фазы III EMILIA при рандомизированном сравнении T-DM1 с комбинацией капецитабина и лапатиниба у больных, получавших ранее таксаны и трастузумаб, были выявлены различия во времени до прогрессирования в пользу T-DM1 (9,6 против 6,4 месяца; $p < 0,0001$). Снижение риска смерти в группе пациентов, получавших T-DM1, составило 32% (ОР 0,68; $p = 0,0006$), что в абсолютных цифрах соответствовало увеличению продолжительности жизни в среднем на

5,8 месяца (медиана продолжительности жизни – 30,9 против 25,1 месяца). В ходе исследования не отмечалось каких-либо проявлений токсичности, отличавшихся от описанных ранее. Частота побочных эффектов 3–4-й степени выраженности была выше в группе больных, получавших комбинацию лапатиниба и капецитабина (40,8 против 57,0%) [32, 33]. В настоящее время T-DM1 одобрен для лечения метастатического HER2-положительного РМЖ у больных, получавших ранее трастузумаб и таксаны (доцетаксел или паклитаксел) по поводу метастатической болезни, а также у больных, у которых прогрессирование болезни произошло в течение ближайших шести месяцев после завершения адьювантной терапии.

Таким образом, перечень блокаторов HER2 сигнального пути пополнился двумя новыми лекарственными средствами – пертузумабом и T-DM1. Анализ результатов сравнительного изучения эффективности и токсичности препаратов этой группы позволил экспертам ASCO сформулировать первые рекомендации по лечению HER2-положительного метастатического и местнораспространенного РМЖ. Предлагается следующая последовательность назначения препаратов:

- 1) первая линия: трастузумаб + пертузумаб + таксаны;
- 2) вторая линия: трастузумаб эмтанзин (T-DM1);
- 3) третья линия:
 - T-DM1 (для больных, не получавших ранее T-DM1);
 - пертузумаб (для больных, не получавших ранее пертузумаб);

Таблица 4. Результаты гормонотерапии ингибиторами ароматазы в сочетании с анти-HER2-препаратами и без них в первой линии терапии

Исследование, количество больных	Схема лечения	Время до прогрессирования, медиана, мес.			Объективные эффекты, %		Клиническое улучшение, %	
		г/г*	г/г + анти-HER2	ОР (95% ДИ)	г/г	г/г + анти-HER2	г/г	г/г + анти-HER2
TanDEM, n = 207 [25]	Анастрозол ± трастузумаб	2,4	4,8	0,63 (0,47–0,84)	7	20	28	43
EGF3008, n = 219 [28]	Летрозол ± лапатиниб	3,0	8,2	0,71 (0,53–0,96)	15	28	29	48
eLEcTRA, n = 92 [26]	Летрозол ± трастузумаб	3,3	14,1	0,67 (0,35–1,29)	13	27	39	65

Примечание. Г/г – гормонотерапия.



- лапатиниб + капецитабин, различные режимы химиотерапии + трастузумаб, лапатиниб + трастузумаб (для больных, получавших ранее пертузумаб и T-DM1) [34].

Положительный HER2-статус не является противопоказанием к гормонотерапии, хотя в целом свидетельствует о ее меньшей потенциальной эффективности по сравнению с HER2-отрицательными опухолями. Для больных с гормонозависимыми HER2-положительными опухолями рекомендуется либо стандартная терапия первой линии (химиотерапия + анти-HER2-терапия), либо (в отдель-

ных случаях) гормонотерапия в сочетании с анти-HER2-терапией или без таковой [34].

Заключение

Клинические достижения, связанные с появлением анти-HER2-препаратов, можно считать серьезным прорывом в противоопухолевой терапии РМЖ. Эти препараты позволяют влиять на естественное течение болезни и менять судьбу большой категории больных. Появление подобных средств доказывает не только теоретическую, но и практическую возможность целенаправленного и эффективного воздействия

на ключевые патогенетические механизмы канцерогенеза. Однако, как и в случае гормонотерапии (которая считается первым видом таргетного лечения), даже при наличии известной мишени эффективность поражающего ее препарата не достигает 100%. Это объясняется разными механизмами устойчивости, большинство которых пока не расшифрованы. Поиск маркеров чувствительности, которые помогли бы выделить для каждого препарата целевую популяцию больных, является основным стратегическим направлением дальнейших научных исследований. ☺

Литература

1. Mitri Z., Constantine T., O'Regan R. The HER2 receptor in breast cancer: pathophysiology, clinical use, and new advances in therapy // *Chemother. Res. Pract.* 2012. 2012:743193.
2. Coussens L., Yang-Feng T.L., Liao Y.C. et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene // *Science*. 1985. Vol. 230. № 4730. P. 1132–1139.
3. Roy V., Perez E.A. Beyond trastuzumab: small molecule tyrosine kinase inhibitors in HER-2-positive breast cancer // *Oncologist*. 2009. Vol. 14. № 11. P. 1061–1069.
4. Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G. et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. The latest version // <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.50.9984>.
5. Goldhirsch A., Piccart-Gebhart M.J., Procter M. et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow-up // http://www.hematologyandoncology.net/files/2013/05/ho0213_sup21.pdf
6. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831 // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 33.
7. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 34. P. 4491–4497.
8. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 14. P. 1273–1283.
9. Spielmann M., Roché H., Delozier T. et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 36. P. 6129–6134.
10. Joensuu H., Bono P., Kataja V. et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 34. P. 5685–5692.
11. Moja L., Tagliabue L., Balduzzi S. et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 4. CD006243.
12. Pivot X., Romieu G., Debled M. et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. № 8. P. 741–748.
13. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // *Lancet*. 2010. Vol. 375. № 9712. P. 349–350.
14. Guarneri V., Frassoldati A., Bottini A. et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 16. P. 1989–1995.
15. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. № 9. P. 2278–2284.
16. Untch M., Loibl S., Bischoff J. et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. № 2. P. 135–144.
17. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // *Lancet*. 2012. Vol. 379. № 9816. P. 633–640.



18. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. № 1. P. 25–32.
19. Robidoux A., Tang G., Rastogi P. et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. № 12. P. 1183–1192.
20. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Follow-up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab (CT+H) followed by adjuvant H versus CT alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Suppl. 31. Abstr. 503.
21. Von Minckwitz G., Kümmel S. Integrated meta-analysis of 6402 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline-taxane ± trastuzumab containing chemotherapy // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69. Suppl. 2.
22. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 11. P. 783–792.
23. Vogel C.L., Cobleigh M.A., Tripathy D. et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 3. P. 719–726.
24. Longo R., Torino F., Gasparini G. Targeted therapy of breast cancer // *Curr. Pharm. Des.* 2007. Vol. 13. № 5. P. 497–517.
25. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 33. P. 5529–5537.
26. Huober J., Fasching P.A., Barsoum M. et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the eLEcTRA trial // *Breast.* 2012. Vol. 21. № 1. P. 27–33.
27. Gelmon K.A., Boyle F., Kaufman B. et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy with lapatinib or trastuzumab as first line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919 // *J. Clin. Oncol.* 2012. Suppl. 30. Abstr. LBA671.
28. Johnston S., Pippen J. Jr., Pivrot X. et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 33. P. 5538–5546.
29. 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.
30. Swain S. Confirmatory overall survival analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive first-line metastatic breast cancer. Poster presentation at the 2012 CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstr. P5-18-26.
31. Krop I.E., Beeram M., Modi S. et al. Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 16. P. 2698–2704.
32. Blackwell K.L., Miles D., Gianni L. et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane // *J. Clin. Oncol.* 2012. Suppl. 30. Abstr. LBA1.
33. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 19. P. 1783–1791.
34. Giordano S.H., Temin S., Kirshner J.J. et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.54.094.

HER2 as a Target for Modern Anti-Tumor Therapy of Breast Cancer

M.B. Stenina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Marina Borisovna Stenina, mstenina@mail.ru

A prominent breakthrough in anti-tumor therapy has become evident due to appearance of anti-HER2 agents. The latter allow to impact on natural course of disease and influence of fate of many patients. It proves both theoretical and practical opportunity for targeted and effective impact on key pathogenetic mechanisms of cancerogenesis. Here, we discuss results of the studies aimed at investigating comparative efficacy of anti-HER2 drugs used in breast cancer.

Key words: breast cancer, anti-tumor therapy, epidermal growth factor receptor, trastuzumab, pertuzumab, lapatinib

Онкология



¹ НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург

² Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

Эндокринологическая терапия рака молочной железы: преодоление резистентности

В.Ф. Семиглазов¹, Г.А. Дашян¹, В.В. Семиглазов²

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

Новые подходы к эндокринологической терапии рака молочной железы предполагают прежде всего использование нового класса лекарственных средств, в частности фулвестранта (Фазлодекс®). Фулвестрант – антагонист рецепторов эстрогенов, который связывает, блокирует и усиливает деградацию эстроген-рецепторов. С учетом того что подавляющее большинство пациенток с рецептор-положительными опухолями получают адъювантную эндокринологическую терапию либо тамоксифеном в течение пяти лет, либо ингибиторами ароматазы от двух до пяти лет, единственным эффективным препаратом выбора в случае рецидива заболевания остается фулвестрант (Фазлодекс®).

Ключевые слова: рак молочной железы, эндокринологическая терапия, тамоксифен, фулвестрант, Фазлодекс

Адъювантное лечение тамоксифеном

Результаты ранних, относительно небольших клинических исследований, посвященных оценке пятилетнего лечения тамоксифеном, оказались противоречивыми [1–4]. Комбинированный анализ, включавший 1588 пациентов, не показал статистически значимого преимущества десятилетнего лечения тамоксифеном над пятилетним. В самом крупном исследовании NSABP-14 участвовало 1100 пациентов, находившихся в ремиссии после пятилетнего лечения тамоксифеном. Пациенты были

рандомизированы на две группы: в одной (группа тамоксифена) продолжали терапию еще пять лет, в другой (группа плацебо) лечение было прекращено. Результаты показали только значительное нарастание побочных токсических эффектов у пациентов группы тамоксифена [1, 5]. За семь лет наблюдения показатель безрецидивной выживаемости составил 82% в группе плацебо и 78% в группе тамоксифена ($p=0,03$).

Предположение о том, что пролонгированное (более пяти лет) лечение тамоксифеном характеризуется нарастанием побоч-

ных эффектов, подтверждено экспериментальными данными. В ряде случаев отмечался агонистический, а не антагонистический эффект на рост рака молочной железы [6, 7]. Именно поэтому продолжительное время врачи-онкологи полагали, что пятилетняя адъювантная терапия тамоксифеном оптимальна.

Несмотря на проведение других, более крупных классических исследований [8, 9], Национальный онкологический институт США (National Cancer Institute – NCI) заявил, что «имеются все доказательства, что пятилетнее лечение тамоксифеном может считаться стандартом адъювантного лечения женщин любого возраста с инвазивным гормон-рецептор-положительным раком молочной железы» [10].

После публикации результатов крупных исследований к вопросу о продолжительности адъювантной терапии тамоксифеном стали подходить иначе.

В международном исследовании ATLAS свыше 12 000 больных ранним раком молочной железы (РМЖ), завершивших пятилетнее лечение тамоксифеном, были рандомизированы на две группы – группу тамоксифена и группу плацебо. Пациентки первой группы продолжили лече-



ние тамоксифеном до десяти лет, пациентки второй прекратили лечение [11]. Результаты терапии 6846 женщин с известными ER+ (эстроген-рецепторы) показали, что десятилетнее лечение тамоксифеном сокращает риск рецидива и смертности от РМЖ на 1/3 ($p=0,01$) и смертности от всех причин на 1/2 ($p=0,01$) по сравнению с пятилетним лечением.

Представляется, что польза от такого лечения имеет накопительное свойство и проявляется позднее. В первые пять лет продолженной терапии тамоксифеном наблюдалось умеренное сокращение частоты рецидива заболевания по сравнению с более выраженной отсроченной пользой (carryover benefit) на протяжении следующих пяти лет после десятилетнего лечения тамоксифеном.

Снижение смертности от РМЖ стало заметным по завершении десятилетнего лечения тамоксифеном: сначала благодаря отсроченной пользе после первых пяти лет лечения, а затем благодаря дополнительной пользе после последующего пятилетнего лечения. В целом установлено снижение относительного риска рецидива заболевания на 39%, риска смертности от РМЖ на 30%, риска смертности от всех причин на 48% ($p < 0,0001$). Отсроченные благоприятные эффекты важны в оценке общей пользы длительного (десятилетнего) лечения с учетом того, что побочные токсические эффекты имеют место, как правило, в период активной фазы терапии.

Среди наиболее существенных побочных эффектов при десятилетнем лечении отмечалось увеличение риска рака эндометрия (относительный риск (ОР) 1,74) и эмболии легких (ОР 1,87). Вопреки ожиданиям нарастания частоты инсультов не наблюдалось. Зафиксировано снижение частоты ишемии миокарда (ОР 0,76). В целом польза от длительного (продленного) применения тамоксифена существенно выше рисков побочных эффектов.

В исследовании aTTom с аналогичным дизайном участвовали 6953 британские женщины. Пациентки одной группы после пятилетней терапии тамоксифеном продолжили ее еще в течение пяти лет, пациентки другой приостановили терапию [12]. Результаты aTTom усилили достижения программы ATLAS. Частота рецидива заболевания составила 16,7% в группе десятилетнего лечения тамоксифеном и 19,3% в группе пятилетнего лечения.

Как и в исследовании ATLAS, имел место зависимый от времени риск сокращения рецидива при десятилетнем лечении тамоксифеном (ОР 0,99–0,75). Более продолжительное лечение сокращало также риск смертности от РМЖ на 14% (ОР 1,05 в период от пяти до девяти лет и ОР 0,86 в последующие годы).

Наиболее серьезным побочным эффектом длительного лечения тамоксифеном стало нарастание частоты рака эндометрия: 102 случая при десятилетнем лечении и 45 случаев при пятилетнем лечении (ОР 2,2), 37 (1,1%) и 20 (0,6%) соответственно случаев смерти от рака эндометрия ($p=0,002$). Польза тамоксифена в исследовании aTTom скорее всего значительнее, чем сообщалось, поскольку у 61% пациентов был неизвестен статус ER. Установлено, что 20% пациентов имели ER-негативный статус (не чувствительны к тамоксифену).

Комбинированный анализ результатов проектов aTTom и международного проекта ATLAS показал статистически значимое снижение частоты рецидивов и смертности от РМЖ, а также улучшение показателей общей выживаемости ($p=0,005$).

Таким образом, при ER+ продолжение терапии тамоксифеном от пяти до десяти лет сопровождается уменьшением частоты рецидивирования на седьмом году. Снижение смертности от РМЖ наблюдается после десяти лет терапии.

Сравнивая показатели смертности при пятилетнем применении

тамоксифена и показатели контрольной группы (без тамоксифена) и экстраполируя их на результаты десятилетнего лечения тамоксифеном, можно предположить, что длительная терапия снижает смертность от РМЖ на 1/3 (33%) в первые десять лет от установления диагноза и на 1/2 (50%) впоследствии.

Альтернативой тамоксифену является селективный модулятор рецепторов эстрогена торемифен. Об адекватности замены тамоксифена торемифеном в адъювантной терапии свидетельствует как минимум сопоставимая клиническая эффективность, продемонстрированная в крупных клинических исследованиях. Кроме того, проведенный метаанализ исследований FBCG и IBSSG выявил статистически значимое преимущество торемифена в безрецидивной выживаемости ($p=0,037$) у больных с доказанным позитивным ER-статусом.

Важные данные, потенциально влияющие на выбор варианта адъювантного лечения, были получены при сравнительном анализе частоты развития осложнений при длительном применении тамоксифена и торемифена. Проведенный анализ продемонстрировал значимое снижение частоты развития пролиферативных изменений эндометрия и развития тромбозов, включая случаи тромбоэмболии легочной артерии. В отличие от пациентов, применявших тамоксифен, пациенты, получавшие торемифен, в 1,5 раза реже отказывались от лечения, что косвенно свидетельствовало о его меньшем влиянии на качество жизни. Последнее с учетом современных тенденций к продлению периода адъювантной терапии до десяти лет представляется актуальным.

Адъювантная терапия ингибиторами ароматазы

Разработка ингибиторов ароматазы рассматривалась как альтернатива терапии тамоксифеном с целью предотвращения синтеза эндогенных эстрогенов у женщин

в пост- и пременопаузальном периоде, у которых супрессирована (подавлена) овариальная функция [13, 15].

Как оказалось, ингибиторы ароматазы третьего поколения (анатрозол, летрозол, эксместан) превосходят по эффективности тамоксифен в адъювантной эндокринотерапии и считаются предпочтительным стандартом адъювантной терапии у женщин в постменопаузальном периоде с ER+ РМЖ [15–17].

Продленная (продолженная) адъювантная терапия ингибиторами ароматазы после пяти лет лечения тамоксифеном

Как и тамоксифен, ингибиторы ароматазы обычно назначают в течение пяти лет. В ходе крупнейшего клинического исследования NCIC CTG MA.17 сравнивали эффективность пятилетнего лечения летрозолом с таковой плацебо после завершения стандартного (4–6 лет) адъювантного лечения тамоксифеном у женщин в постменопаузальном периоде с продолжающейся ремиссией [18].

При среднем периоде наблюдения 2,4 года отмечалось значительное снижение риска рецидива у принимавших летрозол (ОР 0,57; $p=0,00008$). После этого срока исследование стало открытым, что позволило пациенткам контрольной группы перейти на прием летрозолом. При среднем периоде наблюдения 30 месяцев относительное сокращение риска рецидива составило 42% при лечении летрозолом [19]. Летрозол статистически значимо сокращал риск возникновения отдаленных метастазов у больных с метастазами и без метастазов в лимфоузлах и значительно (на 39%) улучшал общую выживаемость у больных с метастазами в лимфоузлах.

Групповой анализ MA.17 показал, что летрозол оказывает одинаково благоприятный эффект как в более старших возрастных группах (> 70 лет), так и в более молодых (< 60 лет), без существенного увеличения токсичности по сравнению с плацебо.

Важно, что 877 женщин пременопаузального возраста при первичном диагнозе и начале терапии тамоксифеном характеризовались более выраженным улучшением безрецидивной выживаемости на фоне применения летрозолом (ОР 0,26), чем остальные 4289 женщин постменопаузального возраста в начале терапии тамоксифеном (ОР 0,67; $p=0,03$) [20]. Поэтому пременопаузальные пациентки, перешедшие к завершению адъювантного лечения тамоксифеном в категорию постменопаузальных, существенно выигрывают от продленной эндокринотерапии. Оптимальная продолжительность применения ингибиторов ароматазы остается неясной. Специальный анализ свидетельствует о том, что показатель ОР в отношении безрецидивной (DFS) и безметастатической (DDFS), но не общей (OS) выживаемости продолжает опускаться за пределы 48 месяцев лечения. Следовательно, польза летрозолом возрастает при более длительном лечении [21]. Таким образом, терапия ингибиторами ароматазы даже более чем через семь лет после установления диагноза продолжает снижать риск поздних рецидивов при ER+ РМЖ.

Побочные эффекты продленной адъювантной терапии ингибиторами ароматазы

Оценка качества жизни 3612 пациенток из проекта MA.17 показала, что у принимавших летрозол чаще возникали осложнения, такие как приливы, отсутствие аппетита, артралгии, миалгии, алопеция. В общей популяции больных (5187 женщин) лечение переносилось хорошо; 4,5% пациенток, получавших летрозол, были исключены из исследования из-за токсичности (3,6% пациенток из группы плацебо) ($p=0,019$). В целом пожилые пациентки (≥ 70 лет) прекращали лечение чаще (на 24%), чем более молодые [22]. Сравнение летрозолом и плацебо не показало отличий в частоте сердечно-сосудистых осложнений и гиперхолестеринемии [19].

Увеличенный риск остеопороза как результат глубокого подавления продукции эстрогенов и ускорение костной резорбции также наблюдались в исследовании MA.17 у женщин, получавших летрозол (8,1%) (6% в группе плацебо) ($p=0,003$). Однако статистически значимого увеличения частоты переломов костей не наблюдалось (5,3 против 4,6%; $p=0,25$) [23].

Чистые антиэстрогены (фулвестрант) в лечении рака молочной железы

Несмотря на несомненно высокую эффективность тамоксифена и ингибиторов ароматазы, необходимо исследовать другие препараты, которые не уступали бы им в эффективности и в то же время не вызывали нежелательных побочных эффектов.

Элиминация частичных свойств агониста эстрогенов остается важной составляющей при разработке новых препаратов для гормонотерапии РМЖ. Специфический антиэстроген, характеризующийся высокой тропностью к рецепторам эстрогенов и одновременно лишенный свойств агониста, может иметь существенные преимущества перед тамоксифеном при лечении эстроген-зависимых заболеваний. Поиск таких средств увенчался открытием нескольких препаратов с более или менее приемлемым эффектом на доклинической фазе. Среди них препарат ICI 182,780, или фулвестрант, который был избран для дальнейшей разработки в клинических условиях в силу уникального фармакологического профиля и перспективы улучшения результатов лечения эстроген-чувствительных форм РМЖ. Фулвестрант (Фазлодекс®), будучи стероидным производным, способен полностью блокировать трофическое действие эстрадиола на матку, не обладает какой-либо эстрогенной активностью. Именно поэтому его назвали чистым антиэстрогеном.

Частичный эффект тамоксифена как агониста эстрогенов объясняется тем, что один из доменов



в комплексе «тамоксифен – рецептор эстрогенов» остается активным, благодаря чему сохраняется способность к активации транскрипции и соответственно пролиферации эпителиальных клеток. В противоположность агонистам эстрогенов (нестероидных антиэстрогенов) фулвестрант (Фазлодекс®) полностью лишает рецепторы эстрогенов способности активировать и ингибировать транскрипцию.

Множественные изменения в функции рецепторов эстрогенов из-за воздействия фулвестранта приводят в конечном итоге к блокаде действия эстрогенов. Вследствие разрегуляции рецепторов эстрогенов транскрипция ER-регулирующих генов также оказывается подавленной. В исследованиях у животных показано, что при опухолях молочной железы связывающая способность фулвестранта по отношению к рецепторам эстрогенов приблизительно в 100 раз выше, чем у тамоксифена [24].

В нескольких исследованиях было показано, что резистентные к тамоксифену клеточные линии *in vitro* остаются чувствительными к ингибирующему их рост фулвестранту. Кроме того, подтвердилось, что один из вариантов резистентности к тамоксифену связан с его частичной активностью как агониста эстрогенов. Как продемонстрировали результаты дальнейших исследований *in vivo*, резистентные к тамоксифену опухоли после его длительного применения остаются чувствительными к препарату фулвестрант. Исследования у животных показали также, что фулвестрант (Фазлодекс®) блокирует активность тамоксифена в отношении эндометрия. Фазлодекс® не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает приливов, нередко наблюдаемых на фоне применения других антиэстрогенов. Было проведено два крупных клинических исследования фазы III фулвестранта (Фазлодекс®) в дозе 250 мг ежемесячно и ингибитора ароматазы третьего поколения

(анастрозола) у постменопаузальных больных с ER+ метастатическим РМЖ, прогрессирующим на фоне приема тамоксифена (вторая линия эндокринотерапии). В американском исследовании № 0021 период от рандомизации до прогрессирования составил 19,3 месяца у получавших фулвестрант и 10,5 месяца (в два раза короче) у принимавших анастрозол.

Клинический благоприятный эффект (полный ответ + частичный ответ + стабилизация более 24 недель) достигал 42,3% при лечении фулвестрантом и заметно меньше (36,1%) при терапии анастрозолом [25]. Фулвестрант вводили в дозе 250 мг внутримышечно один раз в четыре недели, анастрозол применялся ежедневно перорально по 1 мг.

В европейском исследовании № 0021 установлена небольшая разница в частоте общего клинического эффекта фулвестранта (36,9%) и анастрозола (29,7%). Схожими были также частота клинического улучшения и продолжительность времени от рандомизации до прогрессирования. При комбинированном анализе американского и европейского проектов, включавших 428 больных, принимавших фулвестрант в дозе 250 мг, и 423 больных, получавших анастрозол, отмечалась схожая эффективность. В то же время зарегистрирован более продолжительный период ремиссии в группе фулвестранта [26].

Основываясь на данных непосредственной эффективности фулвестранта и анастрозола, А. Howell (2003) провел анализ общей выживаемости [27]. Медиана времени наблюдения составила 27 месяцев. При использовании обоих препаратов наблюдалась относительно продолжительная выживаемость: 20% больных продолжают жить спустя пять лет после рандомизации. Средняя продолжительность общей выживаемости составила 27,4 месяца в группе анастрозола и 27,7 месяца в группе фулвестранта в дозе 250 мг. Фулвестрант, обладая хорошей эффективностью, вызы-

вал значительно меньше nežелательных побочных эффектов, чем анастрозол. В целом фулвестрант в дозе 250 мг ежемесячно оказался высокоэффективным у больных с распространенным РМЖ, резистентным к тамоксифену. По крайней мере фулвестрант так же эффективен, как и анастрозол, при заболевании, прогрессирующем во время терапии классическими антиэстрогенами (так называемыми селективными модуляторами рецепторов эстрогенов). Для фулвестранта в дозе 250 мг характерна более длительная продолжительность ответа (ремиссии), чем для анастрозола.

Во второй линии эндокринотерапии общая выживаемость у принимавших фулвестрант в дозе 250 мг сравнима с аналогичным показателем при терапии нестероидными и стероидными ингибиторами ароматазы. Обычно фулвестрант используется в дозе 250 мг ежемесячно. Правда, появляется все больше данных о том, что более высокие, а также изменяющиеся и нагрузочные дозы наиболее эффективны.

В клиническом исследовании «Фазлодекс 0020» показано, что стабильный уровень фулвестранта в плазме достигается через 3–6 месяцев лечения при ежемесячном введении 250 мг препарата. При использовании принципа нагрузочных доз стабильный уровень фулвестранта в плазме достигается уже через месяц [28]. В двойном слепом рандомизированном исследовании фазы III CONFIRM с участием 736 больных оценивали эффективность фулвестранта в дозе 250 мг каждые 28 дней и в дозе 500 мг в 1-й, 14-й, 28-й дни от начала лечения и далее каждые 28 дней. В исследовании включали пациенток с ER+ метастатическим РМЖ в постменопаузе после прогрессирования на фоне гормональной терапии первой линии антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы [29]. 42,5% больных фулвестрант назначали после ингибитора ароматазы, 57,5% – после тамоксифена.

Онкология

Согласно результатам исследования, риск прогрессирования или смерти при использовании 500 мг фулвестранта оказался статистически значимо ниже на 20% по сравнению с дозой 250 мг (ОР 0,80, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,68–0,94; $p=0,006$). Медианы выживаемости без прогрессирования составили 6,5 и 5,5 месяца в группах 500 и 250 мг фулвестранта соответственно. Доля пациенток с клиническим ответом на терапию фулвестрантом составила 45,6% при дозе 500 мг и 39,6% при дозе 250 мг ($p=0,1$).

К моменту проведения первичного анализа общей выживаемости умерли примерно 50% больных. При анализе была выявлена тенденция к снижению риска смерти на фоне применения фулвестранта в дозе 500 мг (по сравнению с дозой 250 мг). В дальнейшем было принято решение провести повторный анализ общей выживаемости к моменту, когда произойдет 75% событий. При повторном анализе риск смерти при использовании фулвестранта в дозе 500 мг оказался на 19% ниже по сравнению с дозой 250 мг (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69–0,96; $p=0,02$ без коррекции на множественность анализов) [30].

Применение фулвестранта в дозе 500 мг по сравнению с 250 мг не приводило к увеличению частоты или выраженности нежелательных явлений, а также не меняло результатов оценки качества жизни больных.

Фулвестрант (Фазлодекс®) детально изучен в первой линии эндокринотерапии. В крупном рандомизированном исследовании, включавшем 587 постменопаузальных больных метастатическим РМЖ с ER+ опухолями у 78% пациенток, показана схожая эффективность фулвестранта в дозе 250 мг ежемесячно и тамоксифена (объективный ответ – 33,2 и 31,1% соответственно) [31]. В группе фулвестранта реже, чем в группе тамоксифена, регистрировались приливы и развитие вагинита. Частота местных реакций при

введении фулвестранта отмечалась у 2,9% пациентов.

В рандомизированном исследовании фазы II FIRST с участием 205 больных сравнивали эффективность фулвестранта в дозе 500 мг ежемесячно с таковой анастрозола в качестве гормональной терапии первой линии у пациенток с ER+ метастатическим РМЖ в постменопаузе. Группы не отличались по первичной конечной точке – доле больных с клинической эффективностью (72,5% в группе фулвестранта 500 мг и 67% в группе анастрозола), а также по доле больных с объективным ответом на терапию (36 и 35,5% соответственно) [32].

Между тем применение фулвестранта в дозе 500 мг сопровождалось снижением риска прогрессирования на 36% по сравнению с анастрозолом (ОР прогрессирования 0,64; 95% ДИ 0,46–0,90; $p=0,01$). Медиана времени до прогрессирования в группе фулвестранта в дозе 500 мг составила 23,4 месяца, в группе анастрозола – 13,1 месяца [33].

Риск смерти на фоне терапии фулвестрантом в дозе 500 мг также оказался на 30% ниже, чем при использовании анастрозола (ОР смерти 0,70; 95% ДИ 0,50–0,98; $p=0,041$; медианы общей выживаемости 54,1 месяца в группе фулвестранта в дозе 500 мг и 48,4 месяца в группе анастрозола) [34].

В настоящее время проводится исследование фазы III FALCON, посвященное оценке эффективности фулвестранта в дозе 500 мг и анастрозола в качестве терапии первой линии у больных ER+ распространенным РМЖ в постменопаузе.

Отсутствие перекрестной резистентности и различный механизм действия фулвестранта, тамоксифена и нестероидных ингибиторов ароматазы (анастрозола, летрозолола) создают уникальные возможности для широкого применения чистых антиэстрогенов у больных РМЖ. Доказано, что пациентки, отвечающие на терапию фулвестрантом, сохраняют чувствительность к последующей

эндокринотерапии мегестролацетатом и ингибиторами ароматазы. Клиническая эффективность при этом достигает 46% [35]. В то же время больные, прогрессирующие после применения нестероидных ингибиторов ароматазы, могут быть чувствительны к фулвестранту (Фазлодекс®) и эксеместану.

Принимая во внимание, что подавляющее большинство больных с рецептор-положительными (ER+/PR+ (прогестерон)) опухолями получают адъювантную эндокринотерапию либо тамоксифеном в течение пяти лет, либо ингибиторами ароматазы от двух до пяти лет, единственным эффективным препаратом выбора в случае рецидива заболевания остается фулвестрант (Фазлодекс®). Выполнено по крайней мере два клинических исследования фулвестранта во второй или третьей линии у постменопаузальных больных с развившейся резистентностью к тамоксифену и ингибиторам ароматазы. Благоприятный клинический эффект в работе N.M. Perry [36] наблюдался у 28,4% больных, в исследовании J.N. Ingle [37] – у 32,5% пациентов.

Фулвестрант в предоперационной (неоадъювантной) эндокринотерапии рака молочной железы

Недостаточная эффективность цитотоксической химиотерапии при гормонозависимых (ER+/PR+) опухолях побудила к проведению клинических испытаний неоадъювантной эндокринотерапии. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова впервые в клинической онкологии было проведено прямое сравнение предоперационной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы (анастрозол, эксеместан) и химиотерапии (антрациклины + таксаны), показавшее преимущество эндокринотерапии у постменопаузальных женщин с ER+ РМЖ [38, 39].

Новые подходы к эндокринотерапии РМЖ включают прежде всего



использование нового класса лекарственных препаратов, в частности фулвестранта (Фазлодекс®). Фулвестрант – антагонист рецепторов эстрогенов, который связывает, блокирует и усиливает деградацию эстроген-рецепторов. Первоначально он классифицировался как чистый антиэстроген. Сейчас фулвестрант считается прототипом селективных регуляторов (downregulator) ER. В экспериментальных моделях фулвестрант не характеризуется свойствами частичного агониста эстрогенов, присущими тамоксифену. В доклинических исследованиях на модели человеческого РМЖ фулвестрант продемонстрировал больший потенциал, чем тамоксифен, в подавлении роста опухоли и оказался эффективным в подавлении роста опухолей, резистентных к тамоксифену. У постменопаузальных больных РМЖ предоперационное введение фулвестранта (50, 125 или 250 мг внутримышечно) за 14–21 день до операции вызывало дозозависимое сокращение экспрессии обоих рецепторов стероидных гормонов (ER и PR). Лечение тамоксифеном в стандартной дозе (20 мг ежедневно) вызывало увеличение экспрессии рецепторов PR, что подтверждает его частичную активность как агониста эстрогенов.

В мультицентровых рандомизированных клинических исследованиях по оценке тамоксифена и фулвестранта в дозе 250 мг ежедневно в качестве первой линии гормонотерапии распространенных и метастатических форм РМЖ не выявлено статистически значимых отличий в отношении времени до прогрессирования (6,8 и 8,3 месяца соответственно; $p = 0,88$) [40].

Эффективность неoadъювантной эндокринотерапии фулвестрантом в сравнении с таковой ингибиторов ароматазы представлена в таблице.

В ходе двух рандомизированных исследований сравнивали эффективность фулвестранта с таковой

Таблица. Эффективность неoadъювантной эндокринотерапии фулвестрантом в сравнении с ингибиторами ароматазы (летрозол, эксеместан, анастрозол) у постменопаузальных больных РМЖ, ER+/PR+, T3N0-2, T4N0-1M0 (n = 53)

Показатель	Фулвестрант	Ингибиторы ароматазы
Полный ответ	7,7%	10%
Частичный ответ	53,8%	57,5%
Общий объективный ответ	61,5%	67,5%
Стабилизация	23%	22,5%
Прогрессирование	15,4%	10%

Примечание. p во всех случаях $> 0,5$.

анастрозола у 851 больной с распространенным РМЖ после предшествующей эндокринотерапии. Эффективность фулвестранта 250 мг внутримышечно один раз в месяц была сопоставимой или чуть выше, чем у анастрозола, с приемлемым профилем побочных событий [25].

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова продолжается исследование «Неoadъювантная эндокринотерапия фулвестрантом в сравнении с ингибиторами ароматазы у постменопаузальных женщин с ER+ РМЖ».

Частота общего объективно ответа на неoadъювантную эндокринотерапию составила 61,5% у получавших фулвестрант и 67,5% у принимавших ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол, эксеместан) ($p = 0,5$). Ни по одному из показателей клинического ответа на предоперационное лечение (полный ответ, частичный ответ, стабилизация, прогрессирование) не выявлено статистически значимых отличий между фулвестрантом и ингибиторами ароматазы.

Новым подходом к повышению эффективности является применение комбинированной эндокринотерапии. В экспериментах у животных выявлено замедление развития резистентности к ингибиторам ароматазы при добавлении фулвестранта по сравнению с лечением только ингибиторами ароматазы [41].

Конкуренция фулвестранта и циркулирующего эстрадиола за связывание с основной мишенью

(рецепторами эстрогенов) облегчается ингибиторами ароматазы в пользу фулвестранта. При этом величина эффекта фулвестранта характеризуется дозозависимой кривой [42].

Начат ряд клинических испытаний фаз II–III применения комбинированной терапии «фулвестрант + анастрозол» в неoadъювантном лечении («Фулвестрант 0057») и при лечении метастатических форм РМЖ (клинические исследования FACT, SWOG-0226, SOFEA).

Не исключено, что фулвестрант станет более подходящим агентом для эффективной терапии РМЖ в комбинации с таргетными препаратами, такими как трастузумаб. Уже имеются результаты доклинических исследований воздействия фулвестранта и тамоксифена на опухоли, экспрессирующие HER2 [43]. Рост HER2-негативных опухолей заметно подавлялся как тамоксифеном, так и фулвестрантом.

Опухоли, сверхэкспрессирующие HER2, как правило, были резистентны к тамоксифену, но чувствительны к фулвестранту. Чувствительность к тамоксифену восстанавливалась при его комбинации с трастузумабом. Однако комбинация «фулвестрант + трастузумаб» характеризовалась более выраженным противоопухолевым эффектом.

Клинические наблюдения у больных распространенным РМЖ с высокой экспрессией HER2 свидетельствуют о том, что фулвестрант и в монотерапии (без

трастузумаба) обеспечивает клиническое благополучие у 40% больных, получавших в первой и второй линиях другие виды лечения [44].

Успехи предоперационной (неoadъювантной) эндокринотерапии, достигнутые за последние несколько лет, связаны прежде всего с появлением нового класса препаратов (ингибиторов ароматазы третьего поколения и Фазлодекса), пониманием патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования РМЖ и причин резистентности к отдельным видам эндокринотерапии. Дальнейший прогресс эндокринотерапии связан с новыми комбинациями лекарственных препаратов (например, Фазлодекс® и ингибитор ароматазы), уточнением дозозависимых эффектов, добавлением к эндокринотерапии таргетных препаратов.

Резистентность к эндокринотерапии и способы ее преодоления

Благодаря успехам молекулярной генетики и открытию биологических подтипов РМЖ становятся более понятными причины резистентности к гормонотерапии. Среди них адаптивное нарастание экспрессии HER2 (коэкспрессия ER и HER2), активация mTOR-патогенетического пути, гиперактивация циклин-зависимых киназ (CDK) 4 и 6.

Разработка ингибиторов mTOR (эверолимус), избирательных ингибиторов CDK4 и 6 (палбоциклиб), успешно исследованных в фазе II клинических исследований, связана с преодолением резистентности к эндокринотерапии ER+ РМЖ.

В последние годы все более широкое признание получает представление о том, что в процессе опухолевой прогрессии при РМЖ особое значение имеет комплексное взаимодействие между рецепторами стероидных гормонов и рецепторами факторов роста. Считается, что это взаимодействие (cross-talk) является основной причиной развития ре-

зистентности РМЖ к эндокринотерапии. Поскольку среди рецепторов различных факторов роста для РМЖ наиболее важны рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), в первую очередь HER2, повышенное внимание уделяется оценке эффективности совместного применения препаратов эндокринотерапии и ингибиторов рецептора EGFR [45–47]. В качестве одного из возможных механизмов развития резистентности к эндокринной терапии у ER+, HER2-позитивных клеток РМЖ считается адаптивное увеличение уровня HER2 в ответ на длительное эндокринное воздействие.

На модели клеток РМЖ с приобретенной резистентностью в результате длительного воздействия тамоксифеном показано, что применением двойного ингибитора тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (лапатиниб) приводит к восстановлению чувствительности клеток к тамоксифену. Этот эффект связывают с реактивацией геномного механизма действия ER вследствие ингибирования взаимной активации ER и HER2 [48].

В одном из первых исследований эффективности сочетания препаратов эндокринотерапии и таргетной терапии, включившем 22 больных распространенным HER+ РМЖ, которые ранее получали тамоксифен, показано, что комбинация трастузумаба и летрозолола достаточно эффективна. Объективный эффект отмечен у 4 (27%) больных. В двух случаях зарегистрирована полная ремиссия. Длительность ремиссий превышала один год, причем у двух больных она продолжалась более двух лет. Медиана времени до прогрессирования оказалась равной 31 неделе. При этом 43% больных прожили без прогрессирования более года [49]. Результаты этого исследования стимулировали проведение сравнительного исследования комбинации трастузумаба и ингибиторов ароматазы. В мультицентровом клиническом исследовании TAnDEM показа-

но, что комбинация трастузумаба и анастрозола у больных метастатическим РМЖ превосходит по непосредственной эффективности лечение одним анастрозолом. В этом рандомизированном исследовании фазы III участвовало 207 ранее не леченных больных с HER2+ опухолями. Пациентки получали либо анастрозол (1 мг/день), либо комбинацию анастрозола в той же дозе с трастузумабом по 2 мг/кг еженедельно. При оценке длительности периода до прогрессирования зарегистрировано статистически значимое повышение этого показателя при комбинированном лечении – с 3,8 до 5,6 месяца (p=0,006). Объективный эффект также чаще отмечался при комбинированной терапии в 20,3 и 6,6% случаев соответственно. Однако общая выживаемость в группах статистически не различалась. Исследователи объясняют это тем, что 70% больных в группе анастрозола при прогрессировании начинали получать трастузумаб.

Наиболее значительным клиническим исследованием эффективности сочетания препаратов эндокринотерапии и таргетного лечения пока остается многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование EGF30008, в котором участвовало 212 клиник разных стран. В исследование включено 1286 ранее не леченных больных распространенным РМЖ. Больных рандомизировали на две группы – группу летрозолола (2,5 мг/день) и лапатиниба (1500 мг/день) и группу летрозолола + плацебо.

Среди больных, включенных в исследование, у 219 были HER+ опухоли. В этой группе объективный эффект при комбинированном лечении отмечался в 37,9% случаев, у больных, получавших летрозол, – в 14,8%. Клинический эффект зарегистрирован у 48,7 и 28,7% больных соответственно (p=0,003). Медиана времени до прогрессирования увеличилась с 3,0 до 8,2 месяца (p=0,019). В этой группе наблю-

далась тенденция к увеличению общей выживаемости больных, получавших комбинированное лечение, причем 41% пациенток были живы к моменту подведения итогов.

В группе больных с HER2-негативными опухолями результаты оказались не столь значительными, но существенными. При сравнении групп больных, равноценных по набору прогностически значимых факторов (общее состояние по ECOG-статусу, предшествующая адъювантная терапия тамоксифеном, распространенность и характер метастатического поражения), также отмечалось статистически значимое увеличение времени до прогрессирования у больных, получавших комбинированное лечение ($p = 0,01$). Однако непосредственная эффективность лечения в сравниваемых группах была одинаковой.

В другом исследовании показана возможность усиления эффективности летрозолом при неoadъювантной терапии при сочетании с ингибитором mTOR. В рандомизированном исследовании фазы II 270 постменопаузальных больных с операбельным РМЖ в течение четырех месяцев до операции получали либо комбинацию летрозолом (2,5 мг/день) и нового ингибитора mTOR препарата эверолимус (10 мг/день), либо летрозолом и плацебо. Объективный эффект, регистрируемый по уменьшению размеров опухоли по данным пальпации, отмечен в 68,1% случаев при комбинированной терапии против 59,1% в группе монотерапии. При сравнении Ki-67 в биоптатах опухоли, полученных до лечения и на 15-й день терапии, установлено, что существенное уменьшение этого показателя значительно чаще регистрировалось при комбинированной терапии (57 и 30% соответственно). Побочные явления 3–4-й степени чаще развивались у больных, получавших летрозолом и эверолимус (22,6 и 3,8% случаев) [50].

Утрата контроля клеточного цикла является характерной осо-

бенностью злокачественных новообразований. При многих их видах происходит гиперактивация CDK4 и 6, что влечет за собой потерю контроля над пролиферацией [51, 52]. CDK4 и 6 – ключевые регуляторы клеточного цикла, которые инициируют клеточную прогрессию от фазы роста (G1) до фаз, связанных с репликацией ДНК(S) [53, 54].

CDK4 и 6, активность которых часто возрастает при РМЖ, экспрессирующим ER+, являются ключевыми нисходящими мишенями передачи сигнала, опосредованного ER при ER+ РМЖ [55, 56]. Данные доклинических исследований показали, что двойное ингибирование CDK4 и 6 и сигнального пути ER является синергичным и блокирует рост клеточных линий ER+ РМЖ в фазе G1.

Палбоциклиб представляет собой экспериментальный препарат пероральной таргетной терапии, избирательно ингибирующий циклин-зависимые киназы CDK4 и 6, что приводит к восстановлению контроля клеточного цикла и блокаде пролиферации опухолевых клеток [57].

PALOMA-1 (известно как исследование 1003 и TRIO-18) – исследование фазы II, посвященное оценке выживаемости без прогрессирования (PFS) у женщин в постменопаузе с ER+, HER2-распространенным РМЖ, получавших палбоциклиб (125 мг один раз в сутки в течение трех из четырех недель в виде повторных циклов) в комбинации с летрозолом по сравнению с монотерапией летрозолом (2,5 мг один раз в сутки по непрерывной схеме). В первой части исследования участвовали 66 пациенток с ER+, HER2-распространенным РМЖ. Во вторую часть дополнительно включили 99 пациенток, отобранных на основании наличия опухолевых биомаркеров: амплификации циклина D1 и/или утраты p16. Окончательные результаты исследования PALOMA-1 продемонстрировали статистически значимое улучшение показателя PFS в груп-

пе комбинированной терапии (палбоциклиб + летрозолом) как в первой, так и во второй части исследования. PFS включает период времени от рандомизации до момента установления прогрессирования заболевания либо смерти от любых причин.

Исследование PALOMA-1 проводилось в сотрудничестве с исследовательской программой Jonsson Cancer Center's Revlon/UCLA Women's Cancer Research Program, осуществляемой под руководством доктора Dennis Slamon. Многоцентровое исследование PALOMA-1 проводилось в 101 центре, расположенном в разных странах мира.

В исследовании PALOMA-1 была достигнута основная цель – статистически значимое увеличение продолжительности периода выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) по сравнению с монотерапией летрозолом у пациенток в постменопаузе с местнораспространенным или метастатическим РМЖ, экспрессирующим ER+, в отсутствие экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста человека (HER2-). У женщин, получавших комбинированную терапию палбоциклибом и летрозолом, медиана PFS составила 20,2 месяца. Это статистически значимое улучшение по сравнению с данным показателем у женщин, получавших монотерапию летрозолом, – 10,2 месяца (OR 0,488; 95% ДИ 0,319–0,748; $p = 0,0004$). Эти данные были представлены на ежегодной конференции Американской ассоциации исследований рака (AACR) в 2014 г., проходившей в Сан-Диего.

Окончательные результаты оценки дополнительных целей исследования: длительности терапии и частоты клинической пользы – продемонстрировали превосходство комбинированной терапии палбоциклибом и летрозолом над монотерапией летрозолом. В соответствии с протоколом исследования PALOMA-1 была также выполнена начальная оценка общей

ОНКОЛОГИЯ

выживаемости (OS), которая также являлась дополнительной целью исследования. Медиана OS в группе комбинированной терапии составила 37,5 месяца, а в группе пациенток, получавших монотерапию летрозолом, – 33,3 месяца. Различие между группами составило 4,2 месяца (ОР 0,813; 95% ДИ 0,492–1,345). Анализ последующего наблюдения OS будет выполнен после регистрации большего количества дополнительных событий. Комбинированная терапия палбоциклибом и летрозолом в целом характеризовалась хорошей переносимостью. Профиль безопасности данной комбинации соответствовал ранее опубликованным данным. Наиболее частые нежелательные явления в группе комбинированной терапии палбоциклибом и летрозолом включали нейтропению (снижение количества нейтрофилов), лейкопению (снижение общего количества лейкоцитов), утомляемость и анемию. Нейтропения, наблюдавшаяся в группе комбинированной терапии, была некумулятивной и клинически контролируемой. Случаев фебрильной нейтропении не отмечалось ни в одной группе. Нейтропения представляет собой фармакодинамически обусловленный антипролиферативный побочный эффект палбоциклиба и означает ингибирование CDK4 и связанные с ним эффекты в отношении костного мозга. В настоящее время начата регистрация палбоциклиба в США и Российской Федерации.

Заключение

Установлено, что применение тамоксифена до десяти лет у пациенток любого возраста с ER+ РМЖ и ингибиторов ароматазы в течение пяти лет после пятилетнего лечения тамоксифеном снижает угрозу рецидива заболевания и смертность от рака молочной железы. Пока нет прямых сравнительных исследований относительной эффективности этих двух долгосрочных видов адъювантной эндокринотерапии, как нет и прямых доказательств продолженной терапии ингибиторами ароматазы более пяти лет, хотя косвенные данные свидетельствуют о возможной пользе такого лечения. Важной задачей является идентификация пациентов, которые наиболее вероятно получат пользу от долгосрочной (десять лет) эндокринотерапии. Новые подходы к эндокринотерапии РМЖ подразумевают прежде всего использование нового класса лекарственных препаратов, в частности фулвестранта (Фазлодекс®). Фулвестрант – антагонист рецепторов эстрогенов, который связывает, блокирует и усиливает деградацию ER. Первоначально он классифицировался как чистый антиэстроген. Сегодня фулвестрант считается прототипом селективных разрегуляторов (downregulator) рецепторов эстрогенов. Подавляющее большинство больных с рецептор-положительными (ER+/PR+) опухолями получают адъювантную эндо-

кринотерапию либо тамоксифеном в течение пяти лет, либо ингибиторами ароматазы от двух до пяти лет, единственным эффективным препаратом выбора в случае рецидива заболевания остается фулвестрант (Фазлодекс®).

Новым подходом к повышению эффективности эндокринотерапии является применение комбинированной эндокринотерапии (например, фулвестрант + ингибитор ароматазы).

Возможно, фулвестрант станет наиболее подходящим агентом для эффективной терапии HER2-позитивного РМЖ в комбинации с таргетными препаратами, такими как трастузумаб.

Предварительные данные свидетельствуют о том, что молекулярный подход, включая платформы генной экспрессии, такие как ROR – PAM50, может добавить ценную прогностическую информацию к классическим клиническим параметрам при планировании системной терапии РМЖ.

Благодаря успехам молекулярной генетики и открытию биологических подтипов РМЖ становятся более понятными причины резистентности к гормонотерапии. Среди них адаптивное нарастание экспрессии HER2 (коэкспрессия ER и HER2), активация mTOR-патогенетического пути, гиперактивация CDK4 и 6. Разработанные ингибиторы mTOR (эверолимус), избирательные ингибиторы CDK4 и 6 (палбоциклиб) успешно исследованы в фазе II клинических испытаний. ☺

Литература

1. Fisher B., Dignam J., Bryant J. et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors // J. Natl. Cancer Inst. 1996. Vol. 88. № 21. P. 1529–1542.
2. Tormey D.C., Gray R., Falkson H.C. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group // J. Natl. Cancer Inst. 1996. Vol. 88. № 24. P. 1828–1833.
3. Stewart H.J., Forrest A.P., Everington D. et al. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group // Br. J. Cancer. 1996. Vol. 74. № 2. P. 297–299.
4. Earl H., Gray R., Kerr D., Lee M. The optimal duration of adjuvant tamoxifen treatment for breast cancer remains uncertain: randomize into aTTom // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). 1997. Vol. 9. № 3. P. 141–143.
5. Fisher B., Dignam J., Bryant J., Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National



- Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2001. Vol. 93. № 9. P. 684–690.
6. *Gottardis M.M., Jordan V.C.* Development of tamoxifen-stimulated growth of MCF-7 tumors in athymic mice after long-term antiestrogen administration // *Cancer Res.* 1988. Vol. 48. № 18. P. 5183–5187.
 7. *Sluysen M.* Nuclear hormone receptor variants: their role in malignancy and progression to hormone resistance in cancer // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. 1991. Vol. 125. Suppl. 1. P. 48–53.
 8. *Swain S.M.* Tamoxifen: the long and short of it // *J. Natl. Cancer Inst.* 1996. Vol. 88. № 21. P. 1510–1512.
 9. *Peto R.* Five years of tamoxifen – or more? // *J. Natl. Cancer Inst.* 1996. Vol. 88. № 24. P. 1791–1793.
 10. National Cancer Institute. Clinical alert: adjuvant therapy of breast cancer – tamoxifen update. November 30, 1995. <https://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/tamoxifen.html>. Accessed February 8, 2014.
 11. *Davies E., Hiscox S.* New therapeutic approaches in breast cancer // *Maturitas*. 2011. Vol. 68. № 2. P. 121–128.
 12. *Gray R.G., Rea D., Handley K. et al.* aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Abstr. 5.
 13. *Dowsett M., Howell A.* Breast cancer: aromatase inhibitors take on tamoxifen // *Nat. Med.* 2002. Vol. 8. № 12. P. 1341–1344.
 14. *Smith I.E., Dowsett M.* Aromatase inhibitors in breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 24. P. 2431–2442.
 15. *Regan M.M., Neven P., Giobbie-Hurder A. et al.* Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. № 12. P. 1101–1108.
 16. *Colleoni M., Giobbie-Hurder A., Regan M.M. et al.* Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 9. P. 1117–1124.
 17. *Van de Velde C.J., Rea D., Seynaeve C. et al.* Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial // *Lancet*. 2011. Vol. 377. № 9762. P. 321–331.
 18. *Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al.* A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 19. P. 1793–1802.
 19. *Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al.* Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17 // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. Vol. 97. № 17. P. 1262–1271.
 20. *Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al.* Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. № 2. P. 355–361.
 21. *Ingle J.N., Tu D., Pater J.L. et al.* Duration of letrozole treatment and outcomes in the placebo-controlled NCIC CTG MA.17 extended adjuvant therapy trial // *Breast Cancer Res. Treat.* 2006. Vol. 99. № 3. P. 295–300.
 22. *Muss H.B., Tu D., Ingle J.N. et al.* Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17 // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 12. P. 1956–1964.
 23. *Wardley A.M.* Emerging data on optimal adjuvant endocrine therapy: Breast International Group trial 1-98/MA.17 // *Clin. Breast Cancer*. 2006. Vol. 6. Suppl. 2. P. S45–50.
 24. *Howell A., Robertson J.* Response to a specific antioestrogen (ICI 182780) in tamoxifen-resistant breast cancer // *Lancet*. 1995. Vol. 345. № 8955. P. 989–990.
 25. *Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E. et al.* Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 16. P. 3386–3395.
 26. *Robertson J.F.* Estrogen receptor downregulators: new anti-hormonal therapy for advanced breast cancer // *Clin. Ther.* 2002. Vol. 24. Suppl. A. P. A17–30.
 27. *Howell A., Robertson J.F., Vergote I.* A review of the efficacy of anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer with visceral metastases // *Breast Cancer Res. Treat.* 2003. Vol. 82. № 3. P. 215–222.
 28. *Robertson J.F.* Fulvestrant (Faslodex) – how to make a good drug better // *Oncologist*. 2007. Vol. 12. № 7. P. 774–784.
 29. *Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka 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.
 30. *Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka 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.
 31. *Личиницер М.Р., Летагин В.П., Максимов К.В.* Лечение распространенного рака молочной железы // *Маммология*. 2005. № 1. С. 51–53.
 32. *Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J. et al.* Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 27. P. 4530–4355.
 33. *Robertson J.F., Lindemann J.P., Llombart-Cussac A. et al.* Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized FIRST study // *Breast Cancer Res. Treat.* 2012. Vol. 136. № 2. P. 503–511.
 34. *Robertson J.F.* Fulvestrant 500 mg versus anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: overall survival from the phase II FIRST study. SABCS 2014. Abstr. S6-04.
 35. *Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. et al.* Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast

- cancer progressing after prior endocrine treatment // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 16. P. 3396–3403.
36. Perry N.M. Breast cancer screening – the European experience // Int. J. Fertil. Womens Med. 2004. Vol. 49. № 5. P. 228–230.
 37. Ingle J.N. Sequencing of endocrine therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10. № 1. Pt. 2. P. 362S–367S.
 38. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы. М.: Медицинское информационное агентство, 2008.
 39. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Нургазиев К.Ш. Обоснование стандартов лечения рака молочной железы. Алматы: Принт Экспресс, 2007.
 40. Howell A., Dowsett M. Endocrinology and hormone therapy in breast cancer: aromatase inhibitors versus antioestrogens // Breast Cancer Res. 2004. Vol. 6. № 6. P. 269–274.
 41. Jelovac D., Macedo L., Handratta V. et al. Effects of exemestane and tamoxifen in a postmenopausal breast cancer model // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10. № 21. P. 7375–7381.
 42. Pritchard K.I. Adjuvant endocrine therapy of the future: potential and possibilities. ASCO educational book. Chicago, 2008. P. 18–23.
 43. Pietras R.J. Interactions between estrogen and growth factor receptors in human breast cancers and the tumor-associated vasculature // Breast J. 2003. Vol. 9. № 5. P. 361–373.
 44. Steger G.G., Bartsch R., Wenzel C. et al. Fulvestrant (Faslodex) in pre-treated patients with advanced breast cancer: a single-centre experience // Eur. J. Cancer. 2005. Vol. 41. № 17. P. 2655–2661.
 45. Корман Д.Б. Эндокринная терапия злокачественных опухолей. М.: Практическая медицина, 2010.
 46. Arpino G., Wiechmann L., Osborne C.K., Schiff R. Cross-talk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance // Endocr. Rev. 2008. Vol. 29. № 2. P. 217–233.
 47. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. М.: СИМК, 2014.
 48. Leary A.F., Drury S., Detre S. Lapatinib restores hormone sensitivity with differential effects on estrogen receptor signaling in cell models of human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer with acquired endocrine resistance // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16. № 5. P. 1486–1497.
 49. Wong J.M., Ionescu D., Ingles C.J. Interaction between BRCA2 and replication protein A is compromised by a cancer-predisposing mutation in BRCA2 // Oncogene. 2003. Vol. 22. № 1. P. 28–33.
 50. Baselga J., Semiglazov V., van Dam P. et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 16. P. 2630–2637.
 51. Shapiro G.I. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 11. P. 1770–1783.
 52. Weinberg R.A. The Biology of Cancer. New York: Garland Science, 2013.
 53. Hiramata T., Koeffler H.P. Role of the cyclin-dependent kinase inhibitors in the development of cancer // Blood. 1995. Vol. 86. № 3. P. 841–854.
 54. Fry D.W., Harvey P.J., Keller P.R. et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts // Mol. Cancer Ther. 2004. Vol. 3. № 11. P. 1427–1438.
 55. Finn R.S., Dering J., Conklin D. et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro // Breast Cancer Res. 2009. Vol. 11. № 5. P. R77.
 56. Lamb R., Lehn S., Rogerson L. et al. Cell cycle regulators cyclin D1 and CDK4/6 have estrogen receptor-dependent divergent functions in breast cancer migration and stem cell-like activity // Cell. Cycle. 2013. Vol. 12. № 15. P. 2384–2394.
 57. <https://clinicaltrials.gov/>

Endocrinotherapy of Breast Cancer: Overriding Resistance

V.F. Semiglazov¹, G.A. Dashyan¹, V.V. Semiglazov²

¹ Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

Contact person: Vladimir Fyodorovich Semiglazov, vsemiglazov@mail.ru

Novel approaches to endocrinotherapy of the breast cancer primarily imply administration of a novel class medicinal drugs, particularly fulvestrant (Faslodex®), which is an antagonist of estrogen receptors that binds to, blocks and enhances their degradation. In case of breast cancer relapse, the only effective drug-of-choice is fulvestrant (Faslodex®) given the fact that the vast majority of patients with estrogen-receptor positive tumors receive adjuvanted endocrinotherapy either by using tamoxifen for 5 years or aromatase inhibitors for 2-5 years.

Key words: breast cancer, endocrinotherapy, tamoxifen, fulvestrant, Faslodex

Белые Ночи

Петербургский онкологический форум

8–10 июня, 2015
Санкт-Петербург,

отель «Холидей инн Московские ворота»
(Московский проспект, 97а)



ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ОСОО «Ассоциация онкологов России»
- ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
- ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
- ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России
- Томский НИИ онкологии
- ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
- Северо-западное отделение РАМН
- Ассоциация колопроктологов России
- Ассоциация онкологов Северо-Западного федерального округа
- Европейская школа онкологии (ESO)
- Евразийская федерация онкологии (EAFO)
- Евразийское общество специалистов по опухолям головы и шеи (EASHNO)
- Европейское общество онкологов-гинекологов (ESGO)
- Российское общество онкологов-гинекологов (RSGO)
- Фонд профилактики рака
- СПб научно-практическое общество анестезиологов-реаниматологов (СПбНПОАР)
- СПб ГБУЗ «Городской клинической онкологической диспансер»
- ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)»
- Ленинградский областной онкологический диспансер
- ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России
- ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
- ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
- АННМО «Вопросы онкологии»
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

В рамках форума пройдет представление и обсуждение современных подходов к диагностике, хирургическому, лекарственному и лучевому лечению больных онкологическими заболеваниями различных локализаций. Российские и зарубежные специалисты проведут мастер-классы по эндовидеохирургическим технологиям в онкологии.

Запланировано проведение цикла повышения квалификации для врачей по теме «Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний» с выдачей удостоверения государственного образца.

Онлайн-трансляции операций.

По окончании форума будет издан сборник материалов.

Магнитно-резонансная томография в первичной диагностике и оценке эффективности неоадъювантной терапии у больных раком молочной железы

В.Ф. Семиглазов¹, А.В. Комяхов², В.В. Семиглазов², Г.А. Дашян¹,
О.Л. Петренко¹, А.С. Петрова¹

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

*Вопрос о применении магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациенток с впервые выявленным раком молочной железы (РМЖ) остается спорным. В статье проанализированы влияние данных МРТ на краткосрочные хирургические результаты и риск возникновения местных рецидивов. Рассмотрен вопрос об использовании МРТ у определенных групп больных, в частности с опухолью *in situ*, инвазивным дольковым раком и оккультной формой РМЖ. Обсуждается потенциальная роль МРТ при оценке ответа на неоадъювантную химиотерапию. МРТ – более высокочувствительный метод по сравнению с обычными методами изображения. Тем не менее это обстоятельство не привело к улучшению планирования хирургического вмешательства и не улучшило отдаленные результаты, такие как уменьшение риска местного рецидива или увеличение выживаемости в любой популяции пациентов. МРТ является важным диагностическим методом у пациенток с оккультной формой РМЖ, продемонстрировавшим многообещающие результаты в оценке эффекта на неоадъювантную химиотерапию. Роль МРТ в дооперационной оценке характера роста и распространенности опухоли (моноцентричность, мультицентричность) у больных с впервые выявленным РМЖ остается неясной.*

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, рак молочной железы, органосохраняющее лечение, местный рецидив

Введение

Вопрос об использовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациенток с впервые выявленным раком молочной железы (РМЖ) требует дальнейшего изучения [1–8]. Определенную лепту вносят и противоречивые

данные множества небольших ретроспективных исследований. Правда, два рандомизированных контролируемых исследования и несколько метаанализов представили более надежные данные, позволяющие оценить роль МРТ в предоперационном периоде. Ар-

гументы в пользу предоперационной МРТ: высокая чувствительность по сравнению с обычными методами и более высокая выявляемость мультифокального, мультицентричного и контрлатерального РМЖ. Теоретически это должно было улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Аргумент против предоперационной МРТ: низкая специфичность, то есть высокая частота ложноположительных заключений, приводящих к увеличению числа мастэктомий.

Показатели частоты использования МРТ

В отличие от устоявшихся принципов применения МРТ для скрининга пациенток с наследственной предрасположенностью к РМЖ четкого алгоритма для использования МРТ у пациенток с впервые выявленным РМЖ нет [9].

Анализ регистра SEER (США) показал, что 46% из 9196 женщин со злокачественным новообразованием молочной железы прошли предоперационную МРТ с 2002 по 2009 г. [10]. Показатели использования МРТ зависят от возраста пациенток: МРТ проведена у 45% женщин в возрасте от 18 до 40 лет и только у 10% пациенток старше 81 года ($p < 0,001$).

Больные чаще проходили МРТ, если имели коммерческий полис медицинского страхования, жили



в городе, не имели сопутствующих заболеваний, стадий I–III заболевания, долькового РМЖ или ER-негативной опухоли. Более частое применение МРТ у пациенток молодого возраста и с ER-негативным раком может быть обусловлено наличием подтвержденного (мутация BRCA) или подозреваемого наследственного РМЖ.

Т.М. Breslin и соавт. указывают на более высокий уровень использования МРТ: в 2008 г. МРТ выполнена 53% пациенток моложе 65 лет со стадией IV РМЖ [11].

Результаты исследования оценки частоты использования МРТ у пожилых пациенток демонстрируют, что применение МРТ колеблется от 7 до 10% среди женщин в возрасте старше 65 лет [12–14], со значительной вариабельностью данных, связанных с географическим расположением и временным промежутком ($p < 0,01$).

S.Y. Wang и соавт. обнаружили в базе данных SEER, что к 2007 г. 27% пациенток со стадией 0–II РМЖ выполнялась предоперационная МРТ [13]. При этом, как и у более молодых пациенток, у пожилых больных применение МРТ привело к неоправданному увеличению числа мастэктомий [14]. Многие из этих больных могли быть подходящими кандидатами для органосохраняющего лечения и последующей гормонотерапии [15].

В 2010 г. был проведен опрос членов Американского общества хирургов-маммологов (American Society of Breast Surgeons), касающийся частоты использования МРТ. Из 1034 респондентов 41% сообщили, что регулярно ($> 75\%$ времени) рекомендуют МРТ молочных желез больным с впервые выявленным РМЖ [16]. Показано, что врачи, занимающиеся только практической деятельностью, чаще назначают МРТ по сравнению с врачами, осуществляющими еще и научную деятельность ($p = 0,01$). Рутинное назначение МРТ касалось женщин с отягощенным семейным анамнезом (73%), инвазивным дольковым РМЖ (69%), при планировании органосохраняющего лечения (47%) и повышении маммографической

плотности ткани молочной железы (88%). Предполагалось, что МРТ будет более информативной у пациенток с повышенной маммографической плотностью молочной железы. Однако исследования не показали существенной разницы в диагностической или прогностической ценности МРТ у таких больных [17]. Результаты исследований, посвященных изучению роли МРТ у женщин с дольковым раком молочной железы, продемонстрировали противоречивые результаты.

Роль МРТ в планировании лечения

Доказана высокая чувствительность МРТ в обнаружении мультифокальной или мультицентричной формы РМЖ. Метаанализ N. Houssami и соавт. [18], включавший 2610 пациенток с РМЖ, выявил около 16% (от 6 до 34% в отдельных исследованиях) дополнительных очагов РМЖ при предоперационной МРТ в дополнение к обычной визуализации. Эти данные в 8,1% случаев изменили объем операции до мастэктомии и в 11,3% случаев привели к более широкому иссечению опухоли.

Недавний метаанализ M.N. Plana и соавт. (2012), включавший данные 10 811 пациенток из 50 исследований, показал, что в 20% случаев были обнаружены дополнительные очаги РМЖ (диапазон – 6–71%) [19].

Несмотря на то что данные постоянно демонстрируют повышенную частоту обнаружения мультифокального и мультицентричного РМЖ, по мнению M. Pilewskie и T.A. King [9], сведений, подтверждающих улучшение результатов лечения РМЖ, планирование которого основано только на использовании МРТ, недостаточно. Таким образом, вклад МРТ в выбор местного лечения остается неясным.

МРТ и ближайшие хирургические результаты

Сторонники МРТ молочной железы утверждают, что МРТ лучше, чем другие методы, характеризует особенности распространения опухоли. Выполнение МРТ при-

звано улучшить планирование хирургического вмешательства и снизить вероятность позитивных хирургических краев резекции, а следовательно, необходимость повторной операции. Тем не менее исследования показали значительную вариабельность определения размера опухоли с помощью МРТ: недооценка размеров опухоли – от 8 до 59% и переоценка – от 11 до 70% случаев [20–24]. В двух проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях оценивали влияние МРТ на частоту ре-операций (ре-эксцизий и конверсий в мастэктомию вместо органосохраняющего лечения) [25, 26].

В исследование COMICE (2002–2007 гг.) были включены 1625 пациенток. Больные были разделены на две группы: с МРТ-оценкой и без нее. Не отмечалось отличий частоты ре-операций, выполненных у 19% больных группы МРТ и группы без МРТ, несмотря на пятикратное увеличение конверсии в мастэктомию планируемых первично органосохраняющих операций в группе МРТ по сравнению с группой без МРТ. При этом в 16 (28%) из 58 случаев, по данным морфологического заключения, можно было ограничиться органосохраняющей операцией [26].

В исследовании MONET участвовали 418 женщин с непальпируемыми опухолями, выявленными с помощью маммографии, ультразвукового исследования (УЗИ) или МРТ и интерпретированными по системе BI-RADS3 и BI-RADS5. В общей сложности при стереотаксис-биопсии идентифицировано 163 злокачественные опухоли (83 в группе МРТ и 80 в группе без МРТ). Важно отметить более высокую частоту ре-эксцизий после органосохраняющих операций в группе с МРТ (34%) в сравнении с группой без МРТ (12%) ($p = 0,008$). Однако не было отличий в переходе к мастэктомии после органосохраняющей операции между группой МРТ (11%) и группой без МРТ (14%) ($p = 0,49$) [25].

Радиомолочия

Таблица 1. Влияние данных МРТ на частоту возникновения местного рецидива

Авторы и год проведения исследования	Пациенты с МРТ/общее количество пациентов (%)	Включенные признаки	Время наблюдения, годы	Частота местного рецидива, %		p
				группа МРТ	группа без МРТ	
Fischer U., Zachariae O., Baum F. et al. (2004) [45]	121/346 (35)	Нет данных	3,4	1,2	6,5	< 0,001
Solin L.J., Orel S.G., Hwang W.T. et al. (2008) [46]	215/756 (28)	Возраст, лечение	8,0	3,0	4,0	0,51
Hwang N., Schiller D.E., Crystal P. et al. (2009) [47]	127/463 (27)	Возраст, химиотерапия, гормонотерапия, степень злокачественности (G), инвазия сосудов, рецепторный статус, HER2-статус	8,0	1,8	2,5	0,67
Shin H.C., Han W., Moon H.G. et al. (2012) [48]	572/794 (72)	Нет данных	5,0	1,2	2,3	0,33
Miller B.T., Abbott A.M., Tuttle T.M. (2012) [49]	125/265 (47) (a)	Нет данных	2,1 (b) 4,1 (c)	1,6	5,0	0,13
Ko E.S., Han B.K., Kim R.B. et al. (2013) [50]	229/615 (37)	Степень злокачественности, рецепторный статус, размер опухоли (d)	5,7	0,4	3,6	0,013

Примечание. HER2 – рецептор эпидермального фактора роста человека; а – группа пациентов, у которых проводилось органосохраняющее лечение и впоследствии обнаружен рецидив РМЖ; b – группа с МРТ-исследованием; c – группа без МРТ; d – скорректированные коэффициенты соотношения для местного рецидива – 6,37 (p=0,076).

Метаанализ исследований MONET и COMICE, включавший данные 3112 пациенток с РМЖ всех операбельных стадий, не выявил различий в частоте повторных операций после попытки выполнения органосохраняющего лечения, основанных на данных МРТ-исследования (11,6 против 11,4%, p=0,87) [26]. Тем не менее установлено, что применение МРТ значительно увеличивает первичную и общую (после ре-эксцизий) частоту выполнения мастэктомии (16,4 и 25,5% соответственно) по сравнению с группой без МРТ (8,1 и 18,2% соответственно). Эта разница сохранялась после коррективки по возрасту (отношение рисков 3,06–1,51; p<0,001) [27]. В дополнение к неоправданно высокой частоте ре-эксцизий использование предоперационной МРТ увеличивает частоту выполнения профилактической мастэктомии противоположной молочной железы [28–30]. При мультивариантном анализе T.A. King и соавт. [28], а также M.T. Sorbero и соавт. [29] установили, что МРТ-исследование является предиктором контралатеральной мастэктомии (ORs 2,8 и 2,04 соответственно).

В целом имеющиеся данные не подтверждают улучшение планирования типа хирургического вмешательства с помощью МРТ. Увеличение числа мастэктомий и профилактического удаления противоположной молочной железы из-за ложноположительных заключений МРТ едва ли оправдано при низком риске развития рака противоположной молочной железы в наше время.

МРТ и частота развития местных рецидивов

По данным маммографии и клинического обследования более чем в 90% случаев диагностируется солидное (моноцентричное) образование [31]. При патоморфологическом изучении секционных препаратов после мастэктомии фактически в 21–63% случаев выявляется мультицентричность или мультифокальность заболевания [32–38]. Однако, хотя у ряда пациенток, которым выполнены органосохраняющие операции, имеются остаточные микроскопические опухолевые очаги в ткани молочной железы, результаты рандомизированных клинических исследований и последние

данные EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, Oxford) демонстрируют одинаковые показатели выживаемости у пациенток, которым проведены органосохраняющие операции или мастэктомия [39–41]. Частота возникновения локальных рецидивов существенно снизилась с течением времени [42, 43].

Только в одном рандомизированном исследовании COMICE оценивали влияние МРТ на частоту возникновения местного рецидива. При трехлетнем наблюдении безрецидивный интервал достигнут у 94 и 96% больных в группе с МРТ и без МРТ соответственно [44].

Проведено несколько ретроспективных исследований, посвященных роли МРТ (табл. 1) [45–50]. И только исследование U. Fischer и соавт. (2004) [45] показывает более низкую частоту возникновения местного рецидива в группе МРТ. В этом исследовании участвовали 121 пациентка с РМЖ, которой была выполнена предоперационная МРТ, и 225 больных, которым МРТ не проводили. Среднее время наблюдения – 40 месяцев. Частота рецидивов составила

1,2% в группе МРТ и 6,5% в группе без МРТ ($p < 0,001$). Однако эти результаты сложно интерпретировать из-за необычно высокой частоты рецидивов (7% за три года) в группе без МРТ.

Такие различия скорее всего обусловлены небольшими размерами опухоли (T1) в группе МРТ, отсутствием метастазов в лимфатических узлах (N0), незначительным числом опухолей высокой степени злокачественности (G3) и более высоким удельным весом пациентов, получавших химиотерапию. Все эти факторы могли повлиять на более низкую частоту возникновения местных рецидивов в группе МРТ.

В пяти последующих исследованиях (табл. 1) не удалось найти достоверных различий в частоте развития местных рецидивов в группах МРТ и без МРТ при соблюдении единых характеристик опухоли. Во всех исследованиях наблюдалась низкая (0,4–5,0%) частота развития местных рецидивов на протяжении периода наблюдения от двух до восьми лет [46–50].

Недавний метаанализ, включавший данные 3169 женщин из четырех вышеперечисленных исследований, не выявил различия в показателях восьмилетней безрецидивной выживаемости (97% в группе МРТ против 95% без МРТ; $p = 0,87$) или восьмилетней безметастатической выживаемости (89% в группе МРТ против 93% без МРТ; $p = 0,37$) [51].

Необходимо отметить, что частота возникновения местного рецидива зависит от биологического подтипа РМЖ. Обычно местные рецидивы встречаются у пациентов с трижды негативным раком и HER2-позитивным РМЖ, если

не использовался трастузумаб [52, 53].

Многие рандомизированные контролируемые исследования ACRI (American College of Radiology Imaging Network) основываются на теоретических преимуществах предоперационной МРТ, что приводит к многочисленным дискуссиям. Цель таких исследований – оценить влияние результатов МРТ на частоту повторных операций, частных рецидивов, качество жизни, а также определить экономическую целесообразность применения МРТ у женщин с трижды негативным и HER2-позитивным РМЖ. В группе с HER2-позитивным статусом использование трастузумаба в адьювантном режиме значительно снижало риск развития местных рецидивов [54], а также риск возникновения метакриального рака молочной железы (contralateral breast cancer – CBC).

Роль МРТ в выявлении контрлатерального РМЖ

Использование МРТ может улучшить диагностику метакриального контрлатерального РМЖ за счет более высокой чувствительности метода и выявления оккультной формы рака противоположной молочной железы. В таблице 2 приведены результаты четырех ретроспективных исследований, в которых сравнивали частоту развития метакриального РМЖ у пациентов с МРТ и без нее [45, 46, 49–57]. В целом риск возникновения метакриального РМЖ был низким (0,5–6,0%) в обеих группах. Важный момент: результаты двух исследований продемонстрировали

разницу от 1 до 2% в группах МРТ и без МРТ [45, 57].

В метаанализе М.Е. Brennan и соавт. [58] оценивали частоту обнаружения метакриального РМЖ (CBC) с помощью МРТ у 3253 пациенток с диагностированным раком одной из молочных желез. У 4,1% больных диагностирован фактически синхронный РМЖ с помощью МРТ. Исследователи, основываясь на данных программы SEER (США) за 1973–1996 гг., сообщили, что реальный десятилетний риск возникновения метакриального РМЖ (при первичном РМЖ стадий 0–II) составил 6,1% [59]. Результаты последних исследований показали, что частота CBC с 1985 г. снижается примерно на 3% в год [60].

МРТ и отдаленные результаты лечения

Группой EBCSG по исследованию рака молочной железы выявлена четкая взаимосвязь между качеством диагностики и выживаемостью больных РМЖ. До настоящего времени не проводилось проспективных или рандомизированных исследований, оценивающих влияние МРТ на выживаемость больных РМЖ. Принимая во внимание результаты перечисленных выше исследований, демонстрирующие отсутствие влияния на частоту местных рецидивов, не следует ожидать, что МРТ улучшит показатели выживаемости. Неудивительно, что в ряде ретроспективных исследований [46, 48, 49] не зафиксировано улучшения показателей выживаемости у женщин, прошедших МРТ, по сравнению с теми, кому провели традиционное обследование.

Таблица 2. Влияние МРТ на частоту диагностики контрлатерального рака молочной железы (CBC)

Авторы и год проведения исследования	Пациенты с МРТ/общее количество пациентов (%)	Время наблюдения, годы	Частота возникновения CBC, %		p
			с данными МРТ	без данных МРТ	
Fischer U., Zachariae O., Baum F. et al. (2004) [45]	121/346 (35)	3,4	1,7	4,0	< 0,001
Solin L.J., Orel S.G., Hwang W.T. et al. (2008) [46]	215/756 (28)	8,0	6,0	6,0	0,39
Miller B.T., Abbott A.M., Tuttle T.M. (2012) [49]	229/615 (37)	5,7	2,2	1,3	0,51
Kim J.Y., Cho N., Koo H.R. et al. (2013) [57]	1771/3094 (57)	3,8	0,5	1,4	0,02

Таблица 3. Значение МРТ в планировании хирургического лечения при DCIS

Авторы и год проведения исследования	Пациенты с МРТ/общее количество пациентов (%)	Частота проведения повторных операций, %		p	Частота выполнения мастэктомии, %		p
		с данными МРТ	без данных МРТ		с данными МРТ	без данных МРТ	
Allen L.R., Lago-Toro C.E., Hughes J.H. et al. (2010) [61]	63/98 (64)	21,2	30,8	0,41	20,3 (a)	25,7 (a)	0,62
Itakura K., Lessing J., Sakata T. et al. (2011) [62]	38/149 (26)	16,0	11,0	0,42	45,0 (b)	14,0 (b)	< 0,001
Kropcho L.C., Steen S.T., Chung A.P. et al. (2012) [63]	60/158 (38)	30,7	24,7	0,40	17,7 (c)	4,1 (c)	0,0004
Davis K.L., Barth R.J. Jr., Gui J. et al. (2012) [65]	154/218 (71)	34,1	39,2	0,52	27,9 (a)	23,4 (a)	Нет данных
Pilewskie M., Kennedy C., Shappell C. et al. (2013) [64]	217/352 (62)	14,3	20,0	0,19	34,6 (b)	27,4 (b)	0,20

Примечание. а – общая частота мастэктомий, б – исходная частота мастэктомий, с – частота мастэктомий после органосохраняющего лечения.

Таблица 4. Влияние МРТ на планирование хирургического лечения больных ИЛС

Авторы и год проведения исследования	Пациенты с МРТ/общее число пациентов (%)	Частота проведения повторных операций, %		p	Частота выполнения мастэктомии, %		p
		с данными МРТ	без данных МРТ		с данными МРТ	без данных МРТ	
Mann R.M., Loo C.E., Wobbes T. et al. (2010) [68]	99/267 (37)	5,0	14,9	0,01	48,4 (a)	58,9 (a)	0,10
McGhan L.J., Wasif N., Gray R.J. et al. (2010) [70]	70/178 (39)	4,2	9,2	0,20	31,9 (a)	23,9 (a)	0,23
Heil J., Buhler A., Golatta M. et al. (2011) [69]	92/178 (52)	11,3	9,0	0,32	37,7 (b)	30,3 (b)	0,12

Примечание. а – общая частота мастэктомий, б – исходная частота мастэктомий.

МРТ при дуктальном раке in situ

Результаты пяти ретроспективных исследований, включавшие данные повторных операций и расширение объема до мастэктомии у женщин с дуктальной карциномой *in situ* (ductal carcinoma *in situ* – DCIS) с МРТ и без МРТ, представлены в табл. 3 [61–65]. Применение МРТ существенно не увеличило частоту выявления положительного края резекции и повторной операции для женщин, у которых были выполнены органосохраняющие операции, за исключением увеличения частоты выполнения мастэктомии в двух из шести исследований [62, 63].

М. Pilewskie и соавт. [66] сравнили частоту возникновения местнорегионарных рецидивов и метастазов РМЖ у 2321 пациентки с DCIS, прошедшей органосохраняющее лечение, с МРТ и без МРТ. Как и при инвазивном РМЖ, не выявлено связи между использованием МРТ и улучшением результатов. Данные восьмилетнего наблюдения показали отсутствие существенных отличий в частоте

возникновения местных рецидивов (14,6% в группе МРТ и 10,2% в группе без МРТ; $p = 0,52$) и метастазов (3,5% в группе МРТ и 5% в группе без МРТ; $p = 0,86$). При мультивариантном анализе не выявлено связи между использованием МРТ и снижением частоты местного рецидива ($p = 0,42$). Отдельно была проанализирована когорта из 904 пациенток, которым было выполнено органосохраняющее лечение и не была проведена послеоперационная лучевая терапия. Последующее восьмилетнее наблюдение продемонстрировало отсутствие разницы в частоте развития местных рецидивов между группой МРТ и группой без МРТ ($p = 0,33$) [66].

Применение МРТ у пациенток с инвазивной дольковой карциномой

Обзор 18 исследований, посвященных использованию МРТ у женщин с инвазивной дольковой карциномой (invasive lobular carcinoma – ILC), показал, что благодаря МРТ были обнаружены

дополнительные участки долькового рака в 32% случаев. Это привело к увеличению объема хирургического вмешательства в 28% случаев [67].

К настоящему моменту проведено три ретроспективных исследования влияния результатов предоперационной МРТ на планирование хирургического лечения ИЛС. Результаты этих исследований весьма противоречивы (табл. 4) [68–70].

R.M. Mann и соавт. [68] сообщили о значительном снижении повторных операций в группе МРТ (5%) по сравнению с группой без МРТ (15%) ($p = 0,01$) и снижении частоты выполнения мастэктомии (48% против 59%; $p = 0,098$). Наоборот: в исследовании J. Heil и соавт. [69] и L.J. McGhan и соавт. [70] не зафиксировано значительного снижения повторных операций в группе МРТ и существенного уменьшения числа мастэктомий. В метаанализе N. Houssami и соавт. не обнаружено тенденции к сокращению числа повторных операций у пациенток с ИЛС, которым была проведена МРТ ($p = 0,09$) [27].



Значение МРТ в идентификации оккультной (скрытой) формы РМЖ

Первичный РМЖ с метастатическим поражением подмышечных лимфоузлов и без видимой первичной опухоли на маммограммах, при УЗИ и физикальном обследовании (пальпации) встречается менее чем у 1% больных. МРТ становится стандартным методом визуализации и способна определить первичное поражение молочной железы более чем в 67% случаев [71]. При отсутствии первичной опухоли по данным МРТ пациентке может быть выполнена только лимфодиссекция с дальнейшей лучевой терапией и системным лечением.

В метаанализе восьми ретроспективных исследований [72], который включал данные 220 пациентов с оккультной формой РМЖ, с помощью МРТ идентифицированы подозрительные на рак очаги в молочной железе в 72% случаев (с чувствительностью 90% и специфичностью 31%). Средний патоморфологический размер этих очагов варьировал от 5 до 16 мм, в 90% оказавшихся инвазивным РМЖ.

В 21–60% случаев оккультных форм РМЖ, выявленных благодаря МРТ, органосохраняющее лечение оказывается успешным.

Применение МРТ в сложных клинических ситуациях

При болезни Педжета (рак соска молочной железы) использование МРТ также способно помочь в идентификации первичного очага заболевания. Болезнь Педжета характеризуется изменением соска, появлением эрозии, язвы в результате повреждения эпидермального слоя злокачественными клетками более чем в 90% случаев. При этом стандартное маммографическое исследование не выявляет опухоль почти у 50% больных [73].

М. Morrogh и соавт. [74], анализируя данные 34 пациенток с болезнью Педжета, проходивших лечение в одном учреждении, установили, что в 94% случаев причиной возникновения эрозии и язвы соска и ареолы являлся РМЖ. Маммография позволила обнаружить

признаки злокачественности лишь в 22% случаев. С помощью МРТ удалось выявить опухоль в ткани молочной железы у 50% больных в тех случаях, когда при маммографическом исследовании данные были отрицательными.

МРТ при неоадьювантной химиотерапии

Эффективная неоадьювантная химиотерапия позволяет отказаться от радикального оперативного вмешательства (мастэктомии) в пользу органосохраняющего лечения. При этом некоторые методы диагностики позволяют контролировать степень ответа на лечение, вплоть до полного патологического регресса (pCR) [75]. В последнее время при оценке клинического ответа на лечение, особенно его корреляции со степенью патоморфологического регресса, все большее значение придается магнитно-резонансной маммографии.

Так, метаанализ, включавший данные 2050 больных РМЖ из 44 клинических исследований неоадьювантной химиотерапии, показал, что МРТ хорошо визуализирует остаточную опухоль (средняя чувствительность 0,92). Тем не менее способность МРТ правильно определить больных, достигших полного патоморфологического ответа, в текущем анализе была ограничена. При этом средний показатель корреляции – полный патоморфологический ответ/полный клинический ответ равнялся 0,60. МРТ характеризуется более высокой точностью по сравнению с маммографией ($p=0,02$). Однако достоверных различий между МРТ и ультразвуковой диагностикой для предсказания полного патоморфологического регресса не выявлено ($p=0,15$) [76]. Многоцентровое ретроспективное исследование TBCRC 017 (2002–2011 гг.) с участием 746 больных РМЖ показало, что точность предсказания патоморфологического регресса (pCR) с помощью МРТ составляет 74%. При изучении биологических подтипов МРТ характеризовалась наиболее высокой негативной предсказательной оценкой полного регресса опухоли

у пациентов с трижды негативной и HER2-позитивной опухолью (60 и 62% соответственно) [77].

Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) – одна из главных целей неоадьювантного лечения, но не единственное условие для выполнения органосохраняющих и онкопластических операций. Пациентки с частичным клиническим ответом также могут быть кандидатами на органосохраняющее лечение после неоадьювантной химиотерапии.

В неоадьювантном исследовании I-SPY 1 уменьшение изменения размера опухоли от более 4 см до менее 4 см оценивалось как маркер для проведения органосохраняющего лечения. Из 174 пациенток с начальным размером опухоли более 4 см 81% больных имели патоморфологический размер опухоли менее 4 см после неоадьювантной химиотерапии. 37% из них было проведено органосохраняющее лечение. У 38% исследуемых имелось несоответствие (более 2 см) между измерениями при МРТ и патоморфологическим размером опухоли. В исследовании также установлено, что точность МРТ зависит от структуры опухоли, ее подтипа и гормонально-рецепторного статуса [78]. M.L. Marinivich и соавт. (2013) сравнивали размеры опухоли у 958 пациенток из 19 исследований после неоадьювантной химиотерапии, определенные различными методами визуализации, а также при окончательном патоморфологическом исследовании. Были получены схожие данные при сравнении МРТ и УЗИ в оценке размера опухоли (среднее отличие 0,1 см), в то время как при сравнении результатов МРТ и маммографии разница составила 0,4 см в пользу МРТ. В ряде случаев различия между МРТ-размерами и патоморфологическим размером достигали лишь 0,1 см. В 95% случаев размеры варьировали в пределах 4,2–4,4 см, что является клинически значимой погрешностью при планировании хирургического лечения [79]. Погрешность МРТ в оценке ответа на химиотерапию и опре-

Радиомолочия

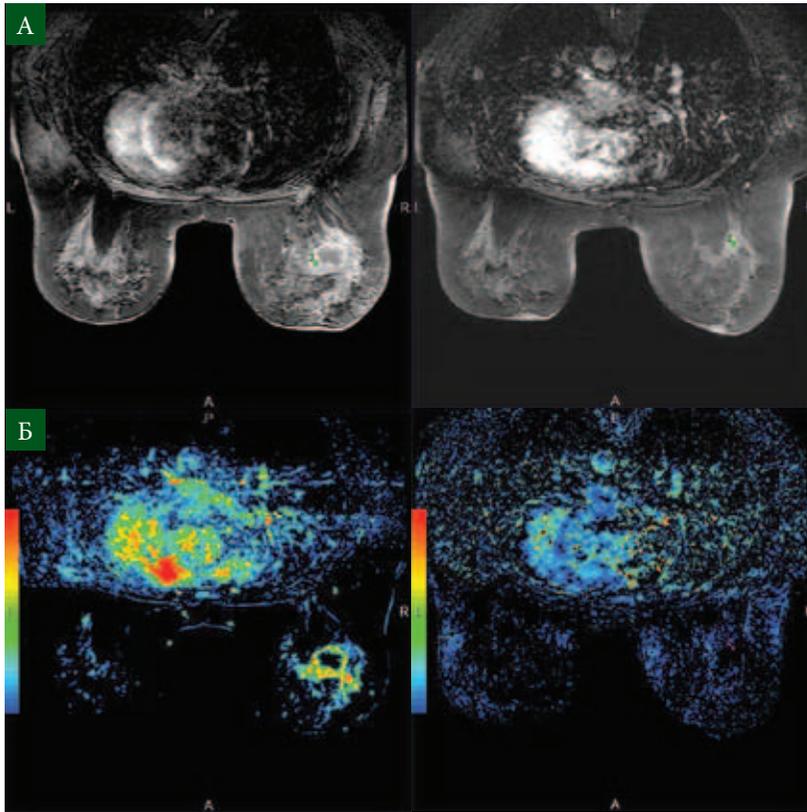


Рисунок. Оценка эффекта неоадьювантной химиотерапии с помощью МРТ (А – данные МРТ до неоадьювантной химиотерапии и после химиотерапии, Б – данные контрастной МРТ до неоадьювантной химиотерапии и после химиотерапии)

делении размера опухоли после неоадьювантной химиотерапии скорее всего связана как с подтипом опухоли, так и с режимом лечения. На рисунке показан эффект (полный регресс) неоадьювантной химиотерапии с помощью МРТ при солидной (монофокальной) опухоли.

Использование МРТ для планирования органосохраняющего лечения после неоадьювантной химиотерапии является областью

дальнейшего исследования. В тех случаях, когда пациент заранее нуждается в мастэктомии из-за мультицентричности опухоли или воспалительной формы РМЖ, выполнение МРТ для оценки не требуется.

Заключение

Анализ данных литературы не подтверждает необходимость рутинного использования МРТ для оценки клинко-анатомических

особенностей опухоли пациенток с впервые выявленным РМЖ.

Данные нескольких рандомизированных ретроспективных исследований не продемонстрировали улучшение планирования объема хирургического вмешательства с помощью МРТ. Наоборот, из-за ложноположительных заключений МРТ наблюдалось неоправданное увеличение частоты выполнения мастэктомии вместо органосохраняющего лечения.

Пока нет убедительных данных в пользу улучшения отдаленных результатов лечения, уменьшения частоты местных рецидивов, метастатических рецидивов, увеличения выживаемости при использовании МРТ в предоперационном периоде. Как показывает опыт, необходимо пересмотреть рутинное использование дорогостоящей МРТ, поскольку применение МРТ в первичном планировании хирургического вмешательства и в прогнозе отдаленных результатов нецелесообразно. Вместе с тем в ряде клинических ситуаций МРТ может предоставить ценную информацию. Речь, в частности, идет о пациентках с оккультным первичным РМЖ. В перспективе МРТ можно использовать в мониторинговании ответа опухоли на неоадьювантное системное лечение.

Растущие затраты на современные изобразительные диагностические процедуры у больных раком [80] свидетельствуют о необходимости постоянно изучать и критически оценивать данные литературы и расходовать средства здравоохранения, основываясь на фактических данных. ☺

Литература

- Hede K. Preoperative MRI in breast cancer grows contentious // J. Natl. Cancer Inst. 2009. Vol. 101. № 24. P. 1667–1669.
- Solin L.J. Counterinterview: pre-operative breast MRI (magnetic resonance imaging) is not recommended for all patients with newly diagnosed breast cancer // Breast. 2010. Vol. 19. № 1. P. 7–9.
- Morrow M. Magnetic resonance imaging for screening, diagnosis, and eligibility for breast-conserving surgery: promises and pitfalls // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2010. Vol. 19. № 3. P. 475–492.
- Sardanelli F. Overview of the role of pre-operative breast MRI in the absence of evidence on patient outcomes // Breast. 2010. Vol. 19. № 1. P. 3–6.
- Brasic N., Wisner D.J., Joe B.N. Breast MR imaging for extent of disease assessment in patients with newly diagnosed breast cancer // Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am. 2013. Vol. 21. № 3. P. 519–532.



6. *McLaughlin S., Mittendorf E.A., Bleicher R.J. et al.* The 2013 Society of Surgical Oncology Susan G. Komen for the Cure Symposium: MRI in breast cancer: where are we now? // *Ann. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 21. № 1. P. 28–36.
7. *Jatoi L., Benson J.R.* The case against routine preoperative breast MRI // *Future Oncol.* 2013. Vol. 9. № 3. P. 347–353.
8. *Houssami N., Morrow M.* Pre-operative breast MRI in women with recently diagnosed breast cancer – where to next? // *Breast.* 2010. Vol. 19. № 1. P. 1–2.
9. *Pilewskie M., King T.A.* Magnetic resonance imaging in patients with newly diagnosed breast cancer: a review of the literature // *Cancer.* 2014. Vol. 120. № 14. P. 2080–2089.
10. *Gold L.S., Buist D.S., Loggers E.T. et al.* Advanced diagnostic breast cancer imaging: variation and patterns of care in Washington state // *J. Oncol. Pract.* 2013. Vol. 9. № 5. P. e194–202.
11. *Breslin T.M., Banerjee M., Gust C., Birkmeyer N.J.* Trends in advanced imaging use for women undergoing breast cancer surgery // *Cancer.* 2013. Vol. 119. № 6. P. 1251–1256.
12. *Sommer C.A., Stitzenberg K.B., Tolleson-Rinehart S. et al.* Breast MRI utilization in older patients with newly diagnosed breast cancer // *J. Surg. Res.* 2011. Vol. 170. № 1. P. 77–83.
13. *Wang S.Y., Virnig B.A., Tuttle T.M. et al.* Variability of preoperative breast MRI utilization among older women with newly diagnosed early-stage breast cancer // *Breast J.* 2013. Vol. 19. № 6. P. 627–636.
14. *Killelea B.K., Long J.B., Chagpar A.B. et al.* Trends and clinical implications of preoperative breast MRI in Medicare beneficiaries with breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2013. Vol. 141. № 1. P. 155–163.
15. *Hughes K.S., Schnaper L.A., Bellon J.R. et al.* Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343 // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 19. P. 2382–2387.
16. *Parker A., Schroen A.T., Brenin D.R.* MRI utilization in newly diagnosed breast cancer: a survey of practicing surgeons // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. № 8. P. 2600–2666.
17. *Lehman C.D., Gatsonis C., Kuhl C.K. et al.* MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 13. P. 1295–1303.
18. *Houssami N., Ciatto S., Macaskill P. et al.* Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 19. P. 3248–3258.
19. *Plana M.N., Carreira C., Muriel A. et al.* Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis // *Eur. Radiol.* 2012. Vol. 22. № 1. P. 26–38.
20. *Boetes C., Veltman J., van Die L. et al.* The role of MRI in invasive lobular carcinoma // *Breast Cancer Res. Treat.* 2004. Vol. 86. № 1. P. 31–37.
21. *Onesti J.K., Mangus B.E., Helmer S.D., Osland J.S.* Breast cancer tumor size: correlation between magnetic resonance imaging and pathology measurements // *Am. J. Surg.* 2008. Vol. 196. № 6. P. 844–848.
22. *Behjatnia B., Sim J., Bassett L.W. et al.* Does size matter? Comparison study between MRI, gross, and microscopic tumor sizes in breast cancer in lumpectomy specimens // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2010. Vol. 3. № 3. P. 303–309.
23. *Kim do Y., Moon W.K., Cho N. et al.* MRI of the breast for the detection and assessment of the size of ductal carcinoma in situ // *Korean J. Radiol.* 2007. Vol. 8. № 1. P. 32–39.
24. *Muttalib M., Ibrahim R., Khashan A.S., Hajaj M.* Prospective MRI assessment for invasive lobular breast cancer. Correlation with tumour size at histopathology and influence on surgical management // *Clin. Radiol.* 2014. Vol. 69. № 1. P. 23–28.
25. *Peters N.H., van Esser S., van den Bosch M.A. et al.* Preoperative MRI and surgical management in patients with non-palpable breast cancer: the MONET – randomised controlled trial // *Eur. J. Cancer.* 2011. Vol. 47. № 6. P. 879–886.
26. *Turnbull L., Brown S., Harvey I. et al.* Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9714. P. 563–571.
27. *Houssami N., Turner R., Morrow M.* Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes // *Ann. Surg.* 2013. Vol. 257. № 2. P. 249–255.
28. *King T.A., Sakr R., Patil S. et al.* Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 16. P. 2158–2164.
29. *Sorbero M.E., Dick A.W., Beckjord E.B., Ahrendt G.* Diagnostic breast magnetic resonance imaging and contralateral prophylactic mastectomy // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16. № 6. P. 1597–1605.
30. *Chung A., Huynh K., Lawrence C. et al.* Comparison of patient characteristics and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy and unilateral total mastectomy in breast cancer patients // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19. № 8. P. 2600–2606.
31. *Morrow M., Bucci C., Rademaker A.* Medical contraindications are not a major factor in the underutilization of breast conserving therapy // *J. Am. Coll. Surg.* 1998. Vol. 186. № 3. P. 269–274.
32. *Holland R., Veling S.H., Mravunac M., Hendriks J.H.* Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery // *Cancer.* 1985. Vol. 56. № 5. P. 979–990.
33. *Anastassiades O., Iakovou E., Stavridou N. et al.* Multicentricity in breast cancer. A study of 366 cases // *Am. J. Clin. Pathol.* 1993. Vol. 99. № 3. P. 238–243.
34. *Egan R.L.* Multicentric breast carcinomas: clinical-radiographic-pathologic whole organ studies and 10-year survival // *Cancer.* 1982. Vol. 49. № 6. P. 1123–1130.
35. *Lagios M.D.* Multicentricity of breast carcinoma demonstrated by routine correlated serial subgross and radiographic examination // *Cancer.* 1977. Vol. 40. № 4. P. 1726–1734.
36. *Qualheim R.E., Gall E.A.* Breast carcinoma with multiple sites of origin // *Cancer.* 1957. Vol. 10. № 3. P. 460–468.
37. *Rosen P.P., Fracchia A.A., Urban J.A. et al.* 'Residual' mammary carcinoma following simulated partial mastectomy // *Cancer.* 1975. Vol. 35. № 3. P. 739–747.

Временная
 база данных

38. Schwartz G.F., Patchesfsky A.S., Feig S.A. et al. Multicentricity of non-palpable breast cancer // *Cancer*. 1980. Vol. 45. № 12. P. 2913–2916.
39. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9503. P. 2087–2106.
40. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 16. P. 1233–1241.
41. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 16. P. 1227–1232.
42. Pass H., Vicini F.A., Kestin L.L. et al. Changes in management techniques and patterns of disease recurrence over time in patients with breast carcinoma treated with breast-conserving therapy at a single institution // *Cancer*. 2004. Vol. 101. № 4. P. 713–720.
43. Ernst M.F., Voogd A.C., Coebergh J.W. et al. Using loco-regional recurrence as an indicator of the quality of breast cancer treatment // *Eur. J. Cancer*. 2004. Vol. 40. № 4. P. 487–493.
44. Turnbull L.W., Brown S.R., Olivier C. et al. Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE) // *Health Technol. Assess.* 2010. Vol. 14. № 1. P. 1–182.
45. Fischer U., Zachariae O., Baum F. et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer // *Eur. Radiol.* 2004. Vol. 14. № 10. P. 1725–1731.
46. Solin L.J., Orel S.G., Hwang W.T. et al. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 3. P. 386–391.
47. Hwang N., Schiller D.E., Crystal P. et al. Magnetic resonance imaging in the planning of initial lumpectomy for invasive breast carcinoma: its effect on ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conservation therapy // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16. № 11. P. 3000–3009.
48. Shin H.C., Han W., Moon H.G. et al. Limited value and utility of breast MRI in patients undergoing breast-conserving cancer surgery // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19. № 8. P. 2572–2579.
49. Miller B.T., Abbott A.M., Tuttle T.M. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19. № 2. P. 536–540.
50. Ko E.S., Han B.K., Kim R.B. et al. Analysis of the effect of breast magnetic resonance imaging on the outcome in women undergoing breast conservation surgery with radiation therapy // *J. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 107. № 8. P. 815–821.
51. Houssami N., Turner R., Macaskill P. et al. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 5. P. 392–401.
52. Metzger-Filho O., Sun Z., Viale G. et al. Patterns of recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 25. P. 3083–3090.
53. Lowery A.J., Kell M.R., Glynn R.W. et al. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype // *Breast Cancer Res. Treat.* 2012. Vol. 133. № 3. P. 831–841.
54. Dahabreh I.J., Linardou H., Siannis F. et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Oncologist*. 2008. Vol. 13. № 6. P. 620–630.
55. McArthur H.L., Mahoney K.M., Morris P.G. et al. Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer // *Cancer*. 2011. Vol. 117. № 24. P. 5461–5468.
56. Gianni L., Dafni U., Gelber R.D. et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. № 3. P. 236–244.
57. Kim J.Y., Cho N., Koo H.R. et al. Unilateral breast cancer: screening of contralateral breast by using preoperative MR imaging reduces incidence of metachronous cancer // *Radiology*. 2013. Vol. 267. № 1. P. 57–66.
58. Brennan M.E., Houssami N., Lord S. et al. Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 33. P. 5640–5649.
59. Gao X., Fisher S.G., Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 56. № 4. P. 1038–1045.
60. Nichols H.B., Berrington de González A., Lacey J.V. Jr. et al. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006 // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 12. P. 1564–1569.
61. Allen L.R., Lago-Toro C.E., Hughes J.H. et al. Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS? // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17. № 9. P. 2395–2400.
62. Itakura K., Lessing J., Sakata T. et al. The impact of preoperative magnetic resonance imaging on surgical treatment and outcomes for ductal carcinoma in situ // *Clin. Breast Cancer*. 2011. Vol. 11. № 1. P. 33–38.
63. Kropcho L.C., Steen S.T., Chung A.P. et al. Preoperative breast MRI in the surgical treatment of ductal carcinoma in situ // *Breast J.* 2012. Vol. 18. № 2. P. 151–156.
64. Pilewskie M., Kennedy C., Shappell C. et al. Effect of MRI on the management of ductal carcinoma in situ of the breast // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. № 5. P. 1522–1529.
65. Davis K.L., Barth R.J. Jr., Gui J. et al. Use of MRI in preoperative planning for women with newly diagnosed DCIS: risk or benefit? // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19. № 10. P. 3270–3274.



66. *Pilewskie M., Olcese C., Eaton A. et al.* Perioperative breast MRI is not associated with lower locoregional recurrence rates in DCIS patients treated with or without radiation // *Ann. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 21. № 5. P. 1552–1560.
67. *Mann R.M., Hoogveen Y.L., Blickman J.G., Boetes C.* MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature // *Breast Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 107. № 1. P. 1–14.
68. *Mann R.M., Loo C.E., Wobbes T. et al.* The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast // *Breast Cancer Res. Treat.* 2010. Vol. 119. № 2. P. 415–422.
69. *Heil J., Bühler A., Golatta M. et al.* Does a supplementary preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer change primary and secondary surgical interventions? // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. № 8. P. 2143–2149.
70. *McGhan L.J., Wasif N., Gray R.J. et al.* Use of preoperative magnetic resonance imaging for invasive lobular cancer: good, better, but maybe not the best? // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17. Suppl. 3. P. 255–262.
71. *Walker G.V., Smith G.L., Perkins G.H. et al.* Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis // *Cancer.* 2010. Vol. 116. № 17. P. 4000–4006.
72. *De Bresser J., de Vos B., van der Ent F., Hulsewé K.* Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 36. № 2. P. 114–119.
73. *Lim H.S., Jeong S.J., Lee J.S. et al.* Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation // *Radiographics.* 2011. Vol. 31. № 7. P. 1973–1987.
74. *Morrogh M., Morris E.A., Liberman L. et al.* MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple // *J. Am. Coll. Surg.* 2008. Vol. 206. № 2. P. 316–321.
75. *Kaufmann M., von Minckwitz G., Smith R. et al.* International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 13. P. 2600–2608.
76. *Hylton N.M., Blume J.D., Bernreuter W.K. et al.* Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy – results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL // *Radiology.* 2012. Vol. 263. № 3. P. 663–672.
77. *De Los Santos J.F., Cantor A., Amos K.D. et al.* Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017 // *Cancer.* 2013. Vol. 119. № 10. P. 1776–1783.
78. *Mukhtar R.A., Yau C., Rosen M. et al.* Clinically meaningful tumor reduction rates vary by prechemotherapy MRI phenotype and tumor subtype in the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657) // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. № 12. P. 3823–3830.
79. *Marinovich M.L., Macaskill P., Irwig L. et al.* Meta-analysis of agreement between MRI and pathologic breast tumour size after neoadjuvant chemotherapy // *Br. J. Cancer.* 2013. Vol. 109. № 6. P. 1528–1536.
80. *Dinan M.A., Curtis L.H., Hammill B.G. et al.* Changes in the use and costs of diagnostic imaging among Medicare beneficiaries with cancer, 1999–2006 // *JAMA.* 2010. Vol. 303. № 16. P. 1625–1631.

Magnetic Resonance Imaging in the Primary Diagnostics and Efficacy Evaluation of Neoadjuvant Therapy in Patients with Breast Cancer

V.F. Semiglazov¹, A.V. Komyakhov², V.V. Semiglazov², G.A. Dashyan¹, O.L. Petrenko¹, A.S. Petrova¹

¹ *Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg*

² *First Pavlov State Medical University of St. Petersburg*

Contact person: Vladimir Fyodorovich Semiglazov, vsemiglazov@mail.ru

A question regarding using magnetic resonance imaging (MRI) in patients with newly diagnosed breast cancer (BC) remains controversial. Here, an impact of MRI on a short-term surgical results and risk of local occurrences are being analyzed. Use of MRI in certain groups of patients, particularly, those who have cancer in situ, invasive lobular carcinoma and occult breast cancer are discussed. A potential role for MRI used to evaluate a response to neoadjuvant chemotherapy is analyzed. MRI is a more high-sensitivity approach compared to conventional imaging methods. Nonetheless, it did not result in improved planning of surgical interventions, nor did it improve long-term results such as a risk of local occurrence or elevated survival in any patient cohort. MRI is a modern diagnostic tool used in patients with occult BC that exhibited highly promising results in assessing therapeutic effects on neoadjuvant chemotherapy. A role for MRI in pre-surgical assessment evaluating tumor growth and spread (monocentric and multicentric BC) in patients with newly diagnosed BC remains unclear.

Key words: *magnetic resonance imaging, breast cancer, organ-conserving therapy, local recurrence*

Paget disease

Таргетные препараты в терапии рака желудка

М.Ю. Федянин¹, А.А. Трякин¹, Т.С. Серебрянская²,
Т.А. Никольская², С.А. Тюляндин¹

Адрес для переписки: Михаил Юрьевич Федянин, fedianinmu@mail.ru

Молекулярные изменения, выявленные в клетках аденокарциномы желудка, не только способствовали выделению различных молекулярных подтипов [1], но и стимулировали изучение ингибиторов компонентов соответствующих сигнальных путей сначала в клеточных линиях и ксенографтных моделях, а затем у больных метастатическим раком желудка. Однако хорошие предклинические результаты не всегда были ассоциированы с клинической эффективностью. В данном обзоре проанализированы основные достижения и неудачи, перспективы и препятствия на пути внедрения таргетной терапии в практику ведения больных метастатическим раком желудка.

Ключевые слова: рак желудка, таргетные препараты, трастузумаб, лапатиниб

Семейство рецепторов к эпидермальному фактору роста при раке желудка

Семейство рецепторов к эпидермальному фактору роста включает четыре представителя – EGFR, HER2, HER3 и HER4. Сигнал с данных рецепторов поступает в клетки по двум основным сигнальным путям – RAS-RAF-MEK-ERK и PI3K-AKT-mTOR. При этом гиперэкспрессия EGFR при раке желудка встречается в 50–80%, а HER2 – в 10–25% случаев [2, 3]. В 2010 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) зарегистрировало трастузумаб в соче-

тании с цисплатином и фторпиримидинами в качестве стандартной терапии больных метастатическим раком желудка и желудочно-пищеводного перехода при гиперэкспрессии HER2 в опухоли. Основанием для этого послужили результаты исследования ToGA, в котором медиана продолжительности жизни пациентов с гиперэкспрессией HER2 (IHC 3+ или 2+ с подтверждением амплификации по FISH) при добавлении к химиотерапии трастузумаба составила 16 месяцев в сравнении с 11,8 месяца при химиотерапии [4].

К настоящему моменту экспрессия белка HER2 является единственным зарегистрированным марке-

ром с предикторными свойствами при раке желудка. В силу биологических различий между аденокарциномой молочной железы и желудка в отношении внутриопухолевой гетерогенности, которая существенно выше при последней, и наличия базолатерального/латерального окрашивания антителами к HER2 мембраны клетки, отличается и иммуногистохимическая (ИГХ) оценка позитивного результата экспрессии HER2. Так, при раке желудка ИГХ окраска 3+ по HER2 означает, что в операционном материале $\geq 10\%$ опухолевых клеток имеют полную выраженную базолатеральную/латеральную мембранную окраску антителами. Если же для анализа используется только биопсийный материал, то независимо от количества окрашенных клеток результат 3+ подтверждается при окраске кластера опухолевых клеток, которые имеют полную выраженную базолатеральную/латеральную мембранную окраску антителами. Если же для анализа используется только биопсийный материал, то независимо от количества окрашенных клеток результат 3+ подтверждается при окраске кластера опухолевых клеток, которые имеют полную выраженную базолатеральную/латеральную мембранную окраску [4]. На эффективность добавления трастузумаба влияет и степень гетерогенности сигнала HER2 в опухолях с иммуногистохимически определяемой экспрессией 3+. При отсутствии гетерогенности сигнала медиана продолжительности жизни пациентов при терапии с включением трастузумаба значимо выше: 21,9 против 8,6 месяца [5].

Наиболее выраженный сигналинг с рецепторов HER2 происходит при образовании гетеродимеров с другими представителями семейства рецепторов к эпидермальному фактору роста. Поэтому предполагалось, что применение ингибиторов сигналинга с таких гетеродимеров будет эффективно при раке желудка.

Моноклональное антитело, ингибирующее формирование лигандазависимых гетеродимеров, – пертузумаб в сочетании с трастузумабом показывает наилучшие результаты в терапии больных раком молочной железы при гиперэкспрессии HER2 [2]. Пертузумаб продемонстрировал выраженную антипролиферативную и противоопухолевую активность на клеточных линиях и ксенотрансплантатах рака желудка с гиперэкспрессией HER2, особенно в сочетании с трастузумабом [6]. По результатам фармакокинетических исследований доза пертузумаба 840 мг каждые три недели в сочетании с трастузумабом, капецитабином и цисплатином была выбрана для проведения исследований фазы III [7]. В настоящее время проводится два исследования фазы III с пертузумабом при диссеминированном раке желудка [8, 9].

Еще одним механизмом воздействия на семейство рецепторов к эпидермальному фактору роста служит ингибирование тирозинкиназы гетеродимера HER2 и EGFR рецепторов (препарат лапатиниб). И результаты фазы II трех исследований при диссеминированном раке желудка были обнадеживающими [10–13]. Однако в отличие от моноклонального антитела к HER2 (трастузумаба) лапатиниб провалился в фазе III исследований в первой и во второй линиях, несмотря на отбор пациентов по гиперэкспрессии HER2 (табл. 1) [14, 15].

Следует отметить, что при изучении лапатиниба во второй линии терапии больных раком желудка (исследование TYTAN) отбор пациентов происходил по наличию амплификации гена HER2. Показано, что в отличие от рака молочной

Таблица 1. Исследования фазы III с анти-HER2-агентами у больных метастатическим раком желудка

Исследование	Количество пациентов	Режим	ОО, %	ВБП (медиана, мес.)	ОВ (медиана, мес.)	ОР для ОВ, р
ToGA (первая линия)	584	CF + T CF + P	47 35	6,7 5,5	13,8 11,1	0,74 0,0046
LOGiC (первая линия)	487	CapeOx + L CapeOx + P	53 40	6 5,4	12,2 10,5	0,91 0,35
TYTAN (вторая линия)	261	Паклитаксел + L Паклитаксел + P	27 9	5,4 4,4	11 8,9	0,84 0,2

Примечание. С – цисплатин, F – фторурацил, CapeOx – капецитабин + оксалиплатин, T – трастузумаб, P – плацебо, L – лапатиниб, ОО – объективный ответ, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ОР – отношение рисков.

железы при аденокарциноме желудка примерно в 20% случаев амплификация гена HER2 (по FISH) не сопровождается гиперэкспрессией белка (IHC 0–1+) [1]. Данное предположение подтверждается и результатами запланированного поданализа исследования TYTAN в зависимости от ИГХ значений экспрессии HER2. Так, в группе пациентов с ИГХ 3+ добавление лапатиниба к паклитакселу приводило к статистически значимому увеличению продолжительности жизни: 14 против 7,6 месяца (отношение рисков (ОР) 0,59; $p = 0,0176$) [15].

В отличие от лапатиниба три других ингибитора тирозинкиназы всех рецепторов эпидермального фактора роста (pan-Her) – афатиниб, дакомитиниб и позитиниб являются необратимыми ингибиторами. В предклинических экспериментах все три молекулы показали значимый противоопухолевый эффект при раке желудка с гиперэкспрессией HER2 [16–18]. При этом дакомитиниб демонстрирует синергетический эффект с трастузумабом и такими классическими химиотерапевтическими агентами, применяемыми при раке желудка, как цисплатин и фторурацил [19]. Однако из-за неудовлетворительных показателей эффективности в монотерапии дакомитинибом при химиорефрактерном раке желудка и гиперэкспрессии HER2 дальнейшее изучение препарата при данной нозологии приостановлено

[20]. Терапия афатинибом у семи пациентов с химиорефрактерным раком желудка и гиперэкспрессией HER2 только у одного больного способствовала достижению частичной регрессии опухоли [21]. Несмотря на такие скромные результаты, в настоящее время инициированы исследования фазы II по изучению комбинации афатиниба и паклитаксела и афатиниба и трастузумаба во второй линии и фазы III с цисплатином и фторпиримидинами в первой линии. Позитиниб находится еще на фазе I–II изучения при раке желудка в комбинации с паклитакселом и трастузумабом [9]. Результаты монотерапии афатинибом больных метастатическим раком желудка, рефрактерным к химиотерапии и трастузумабу, были представлены на конференции ASCO GI в феврале 2015 г. Из 20 пациентов, включенных в исследование, у двоих был достигнут объективный ответ, а медиана длительности контроля болезни составила четыре месяца [22].

При раке молочной железы также хорошо зарекомендовал себя еще один механизм действия на рецептор HER2. Речь идет о применении комбинированной молекулы трастузумаба и химиопрепарата эмтанзина (TDM-1). В предклинических экспериментах при раке желудка препарат показал противоопухолевую активность как в монотерапии, так и в комбинации с пертузумабом [23, 24]. Это стало началом клинических исследований с данным препаратом

у больных метастатическим раком желудка, в том числе фазы III исследования GATSBY [9].

В отличие от рака молочной железы при аденокарциноме желудка монотерапия трастузумабом малоэффективна. Низкая активность имеет место и при монотерапии другими анти-HER-агентами. Это диктует необходимость не только изучения их в комбинации с химиопрепаратами, но и изучения других рецепторов и их сигнальных путей, активных при раке желудка, а также механизмов резистентности к ингибиторам рецептора HER2.

Гиперэкспрессия другого представителя семейства рецепторов к эпидермальному фактору роста – EGFR встречается при аденокарциноме желудка в 50–80% случаев, а мутация в гене EGFR – в 5% [2, 3]. Зарегистрированные в терапии больных метастатическим раком толстой кишки моноклональные антитела к EGFR показали умеренные результаты в большом числе исследований фазы II при раке желудка как в монорежиме, так и в комбинациях с различными химиотерапевтическими агентами [25].

В рандомизированных исследованиях фазы III EXPAND (цетуксимаб в комбинации с цисплатином и капецитабином в первой линии) и REAL3 (панитумумаб в комбинации с эпирубицином, оксалиплатином и капецитабином в первой линии) добавление анти-EGFR моноклональных антител не способствовало существенному улучшению показателей выживаемости (табл. 2) [26, 27]. Несмотря на высокий уровень достижения объективного эффекта в 62% случаев, при добавлении панитумумаба к более агрессивному химиотерапевтическому режиму (доцетаксел, цисплатин, лейковорин, фторурацил) в рамках нерандомизированного исследования фазы II показатели медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни были не впечатляющими: 4,8 и 9,8 месяца [28]. Кроме того, добавление панитумумаба к режиму EOX (эпи-

рубицин + оксалиплатин + капецитабин) или цетуксимаба к режиму «цисплатин + фторурацил» в план периоперационного лечения больных операбельным раком желудка не привело к значимому уменьшению стадии заболевания и достижению полных патоморфологических эффектов [5, 29].

Так или иначе, сигнал с рецепторов к эпидермальному фактору роста (EGFR или HER2–4) в дальнейшем передается на сигнальные пути RAS-RAF-MEK-ERK и PI3K-AKT-mTOR. Поэтому логично было изучить возможность блокирования данных путей не только на уровне рецепторов, но и на нижестоящем уровне молекул. Кроме теоретических предпосылок имелись результаты и предклинических работ. В образцах 105 больных раком желудка, полученных при гастрэктомии, иммуногистохимически определили экспрессию p-ERK, p-MEK и RKIP (Raf kinase inhibitor protein). Экспрессия RKIP, p-MEK и p-ERK выявлена у 66, 51 и 61% пациентов соответственно. Наличие экспрессии RKIP обратно коррелировало с глубиной инвазии опухоли, вовлечением лимфатических сосудов и стадией заболевания. Экспрессия RKIP ассоциировалась с более длительным временем до прогрессирования. В то же время экспрессия p-MEK не влияла на выживаемость. Пациенты с экспрессией p-ERK имели тенденцию к непродолжительному времени до прогрессирования. Наихудшие показатели выживаемости зафиксированы у больных с экспрессией p-ERK и отсутствием экспрессии RKIP [30].

A.L. Paterson и соавт. при изучении опухолей кардиоэзофагеальной зоны у 42,7% больных отмечали активность MAPK-пути. Фосфорилированная форма ERK имела место в 34,3% случаев. При изучении клеточных линий применение тирозинкиназных ингибиторов и MEK-ингибитора в отсутствие активации тирозинкиназ не было эффективным. Между тем в клеточных линиях с активированным MAPK-путем применение тиро-

зинкиназных ингибиторов или MEK-ингибитора в наномолярных концентрациях ассоциировалось с цитотоксичностью и приводило к ингибированию фосфорилирования ERK и AKT [31].

Y.K. Yoon и соавт. показали, что ингибирование EGFR и MEK синергетически усиливает апоптоз *in vitro* и/или *in vivo* в клеточных линиях рака желудка с диким типом гена EGFR. EGFR-опосредованная активация AKT и MEK-опосредованная активация ERK значимо подавляется комбинацией AZD6244 и gefitinib в шести из девяти клеточных линий рака желудка. В трех резистентных линиях отмечается амплификация MET или FGFR. Тем не менее на ксенографтных моделях применение описанной выше комбинации потенциально чувствительных опухолей приводило лишь к задержке роста опухоли, но не к ее регрессии [32].

Таким образом, наиболее перспективным для изучения представляется применение комбинации MEK-ингибитора или ингибитора EGFR с ингибитором AKT. Тем более что монотерапия mTOR ингибитором эверолимусом при химиорефрактерном раке желудка оказалась неэффективной в фазе III исследования (табл. 2) [33].

Рецепторы к фактору роста фибробластов при раке желудка

Одними из наиболее исследуемых в настоящее время в онкологии биомаркеров и соответственно терапевтических мишеней считаются рецепторы к фактору роста фибробластов, а также лиганды к нему. Семейство человеческого фактора роста фибробластов включает 22 белковые молекулы (FGF) и пять типов рецепторов к FGF (FGFR). Комплекс FGF/FGFR участвует в процессах дифференцировки и пролиферации клеток различных типов [34, 35].

В исследовании с участием 24 больных раком желудка в 50% образцов опухоли наблюдалась амплификация гена FGFR1. В то же время гиперэкспрессия белка FGFR1 имела место у 61% пациен-

Таблица 2. Исследования фазы III с анти-EGFR-агентами и mTOR ингибиторами у больных метастатическим раком желудка

Исследование	Количество пациентов	Режим	ОО, %	ВБП (медиана, мес.)	ОВ (медиана, мес.)	ОР для ОВ, р
EXPAND (первая линия)	904	Цисплатин + капецитабин + Cet Цисплатин + капецитабин	30 29	4,4 5,6	9,4 10,7	1,0 0,95
REAL3 (первая линия)	553	ЕОХ + Рап ЕОХ	46 42	6,0 7,4	8,8 11,3	1,37 0,013
GRANITE-1 (вторая-третья линия)	656	Эверолимус Плацебо	– –	1,68 1,41	5,39 4,34	0,9 0,1244

Примечание. Cet – цетуксимаб, ЕОХ – эпирубицин + оксалиплатин + капецитабин, Рап – панитумумаб, ОО – объективный ответ, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ОР – отношение рисков.

тов. В данной работе не выявлено корреляций между экспрессией FGFR1 и клинико-морфологическими характеристиками заболевания [36].

При изучении молекулярных изменений в опухоли показано, что гиперэкспрессия HER2 и мутации в гене KRAS характерны для высокодифференцированного рака желудка с относительно благоприятным течением болезни [37, 38]. Между тем амплификация MET и FGFR2 является отличительной особенностью агрессивных опухолей желудка с диффузным характером роста [39, 40].

Амплификация FGFR2 выявляется как в клеточных линиях, так и в опухолях желудка [33], встречается в 10% случаев [41–43]. Кроме того, обнаруживаются активирующие мутации в гене FGFR2 [44]. Интересно, что амплификация FGFR2, выявленная в клеточных линиях рака желудка, приводит к формированию лиганд-независимой активации сигнального пути. Опухолевая клетка начинает продуцировать FGF7. В итоге секретлируемый клеткой FGF7 поддерживает дальнейшую пролиферацию клеток [43]. Кроме того, амплификация гена FGFR2 может сочетаться с делецией С-терминального экзона гена. Это облегчает интернализацию рецептора, что поддерживает рецептор в активном состоянии [45]. Клеточные линии рака желудка с амплификацией FGFR2 также имеют повышенный уровень фосфорилирования тирозинкиназ рецепторов EGFR, HER2 и ErbB3. В этой ситуации невозможно ингибиро-

вать EGFR гефитинибом и эрлотинибом [44].

Амплификация гена FGFR3 – событие редкое не только при опухолях желудка, но и при других нозологиях. В клеточных линиях рака желудка не выявлено нарушений экспрессии данного гена [45]. В клиническом же исследовании экспрессия FGFR3 не оказывала существенного влияния на прогноз [46].

При раке желудка обнаружена и амплификация гена FGFR4, наличие которой ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [47, 48]. Как и при других опухолях, прогностически значимым оказалось наличие полиморфизма гена FGFR4 – Gly388Arg, приводившее к замене в молекуле FGFR4 аминокислоты глицина на аргинин в 388-м положении [49].

В исследовании японских авторов, включавшем данные 222 больных раком желудка, высокий уровень экспрессии FGFR1–4 (без амплификации) выявлен в 30, 51, 64 и 79% опухолей соответственно. При этом гиперэкспрессия FGFR1, 2, 4 ассоциировалась с более выраженной глубиной инвазии опухоли, наличием метастазов в лимфоузлах и распространенной стадией заболевания, а также наличием висцеральных метастазов. Следует отметить некоторое несоответствие экспрессии FGFR в первичной опухоли и регионарных метастазах: конкордантность в экспрессии FGFR1 составила 69%, для FGFR2 – 50%, для FGFR4 – 76%. При однофакторном анализе гиперэкспрессия FGFR1, 2, 4 в первичной опухоли статистически

значимо ассоциировалась с низкими показателями выживаемости. Однако при многофакторном анализе достоверное влияние гиперэкспрессии не подтверждено. Только коэкспрессия нескольких FGFR наряду со стадией болезни оказывала достоверное негативное влияние на выживаемость при многофакторном анализе [48]. Таким образом, блокирование FGFR2 и 4 при диссеминированном раке желудка представляется перспективным направлением фармацевтической онкологии. Например, клеточные линии аденокарциномы желудка с амплификацией FGFR2 чувствительны к тирозинкиназному ингибитору FGFR2 – AZD4547 [50]. В настоящее время выполняется исследование фазы II, посвященное оценке эффективности комбинации AZD4547 и паклитаксела во второй линии терапии больных раком желудка с полисомией или амплификацией FGFR2 (исследование SHINE [9]).

C-met – рецептор к фактору роста гепатоцитов при раке желудка

Экспрессия рецепторов к фактору роста гепатоцитов на клетках аденокарциномы желудка наблюдается в 74% случаев. При этом мутации в гене c-met встречаются менее чем в 10%, а амплификация гена – в 2–23% случаев [51–56]. Его гиперэкспрессия является негативным прогностическим признаком. Сигнал с рецептора поддерживает такие функции клетки, как размножение, миграция и выживание, что определяет его в качестве потенциальной мишени для

Таблица 3. Исследования фазы III с антиангиогенными препаратами при раке желудка

Исследование	Количество пациентов	Режим	ОО, %	ВБП (медиана, мес.)	ОВ (медиана, мес.)	ОР для ОВ, р
AVAGAST (первая линия)	736	Цисплатин + капецитабин + бевацизумаб Цисплатин + капецитабин + плацебо	46 37	6,7 5,3	12,1 10,1	0,87 0,1
REGARD (вторая-третья линия)	355	BSC + рамицирумаб BSC	3,4 2,6	2,1 1,3	5,2 3,8	0,776 0,047
RAINBOW (вторая линия)	665	Паклитаксел + рамицирумаб Паклитаксел + плацебо	28 16	4,4 2,9	9,6 7,4	0,807 0,017
Третья линия	273	Апатиниб плацебо	2,8 0	2,6 1,8	6,5 4,7	0,71

Примечание. ОО – объективный ответ, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ОР – отношение рисков, BSC – best supportive care (наилучшая поддерживающая терапия).

терапевтического воздействия. И если ингибиторы тирозинкиназы c-met – форетиниб и кризотиниб не продемонстрировали значимой активности при раке желудка с амплификацией данного гена [55, 57], то моноклональные антитела к c-met – рилотумумаб и онартузамаб продолжают активно изучаться, в том числе в рамках фазы III исследований RILOMET и METGASTRIC [9].

Препарат рилотумумаб показал обнадеживающие результаты в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы II. В первой линии терапии больных метастатическим раком желудка рилотумумаб в комбинации с эпирубицином, цисплатином и капецитабином существенно снизил риск прогрессирования болезни в сравнении с комбинацией химиотерапии и плацебо (ОР 0,6; p=0,016). Однако общая выживаемость отличалась незначительно. Необходимо отметить, что только 56% больных, включенных в исследование, имели опухоли с экспрессией c-met [58].

На ASCO GI – 2015 были представлены результаты сразу двух исследований по применению препаратов, блокирующих met. В первом в рамках исследования фазы I у пациентов с амплификацией гена применяли селективный ингибитор тирозинкиназы c-met AMG337. У восьми (62%) из 13 больных раком желудка зафиксирован объективный ответ [59]. Во втором рандомизированном исследовании фазы II, включав-

шем 123 пациента с раком желудка, добавление моноклонального антитела к c-met онартузамаба к режиму FOLFOX (фторурацил + лейковорин + оксалиплатин) не улучшило отдаленные результаты. Это может быть обусловлено тем, что отбор пациентов в исследование происходил на основании гиперэкспрессии, а не амплификации гена [60].

Таким образом, блокада c-met представляется крайне перспективным направлением в таргетной терапии рака желудка. С интересом будем ожидать результатов текущих исследований фазы III.

Антиангиогенная терапия при раке желудка

Еще один таргетный подход, применяемый в онкологии, – воздействие на ангиогенез в опухоли. Наиболее изученный антиангиогенный препарат бевацизумаб блокирует сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF). В исследовании фазы III (AVAGAST) добавление бевацизумаба к химиотерапии способствовало увеличению выживаемости без прогрессирования. Кроме того, отмечалась тенденция к улучшению общей выживаемости, не достигшей статистической достоверности (табл. 3) [61]. При запланированном поданализе наибольший выигрыш от добавления бевацизумаба в выживаемости отмечен у пациентов американского региона, меньший – в Европе. В то же время у пациентов азиатского региона, составивших полови-

ну всех больных, не отмечалось увеличения общей выживаемости. Это может быть обусловлено, во-первых, более высокой частотой применения терапии второй и третьей линии в азиатской популяции больных (63%) по сравнению с американской (20%) и европейской (26%) и, во-вторых, различием в биологических подтипах опухолей. В проверочном исследовании фазы III AVATAR, проведенном в Китае, также не наблюдалось улучшения результатов от добавления бевацизумаба к цисплатину и капецитабину в первой линии у пациентов с метастатическим раком желудка [62]. Анализ молекулярных факторов в исследовании AVAGAST в качестве факторов, предсказывающих эффективность бевацизумаба, продемонстрировал высокий уровень VEGF-A в плазме и низкий уровень нейрофилина-1 в опухоли [63].

Отрицательные результаты исследования с бевацизумабом не перечеркнули дальнейший интерес к изучению антиангиогенной терапии при раке желудка. Следующим препаратом этой серии стал рамицирумаб, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело к VEGFR2. В сравнении с плацебо монотерапия рамицирумабом статистически значимо улучшила показатели общей выживаемости (табл. 3) [64]. Впоследствии положительными оказались результаты исследования фазы III по добавлению ра-



мицирумаба к паклитакселу во второй линии терапии рака желудка. Все это послужило основанием для регистрации в 2014 г. препарата для лечения больных метастатическим раком желудка. Рамицирумаб в комбинации с еженедельным паклитакселом в отличие от других таргетных препаратов с антиангиогенным действием достоверно увеличил число объективных ответов. Увеличение общей выживаемости, как и в случае с бевацизумабом, наблюдалось лишь в западной популяции больных. При многофакторном анализе наибольший выигрыш от добавления рамицирумаба к химиотерапии наблюдался в группах больных с потерей веса менее 10% [65].

В настоящее время планируется исследование фазы III RAINFALL по применению рамицирумаба в первой линии терапии рака желудка.

Изучение антиангиогенной терапии не ограничивается моноклональными антителами.

В 2014 г. были представлены результаты рандомизированного исследования фазы III, проведенного в Китае. В качестве третьей линии терапии пациенты получали апатиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы VEGFR2. По сравнению с плацебо препарат достоверно улучшил показатели выживаемости при удовлетворительной переносимости [66].

В 2015 г. появились предварительные результаты рандомизированного исследования фазы II по применению мультитирозинкиназного ингибитора, в том числе VEGFR, – регорафениба при химиорефрактерном метастатическом раке желудка (INTEGRATE). В сравнении с плацебо терапия регорафенибом привела к статистически значимому увеличению медианы времени до прогрессирования: 3,9 против 11,1 недели (OR 0,41; $p < 0,001$) [67].

Таким образом, как и при ряде других опухолей желудочно-кишечного тракта, при раке желудка применение антиангиогенного подхода оказалось эффективным.

Гомологичная рекомбинация при раке желудка

Активность различных путей репарации ДНК в опухолевых клетках позволяет избежать апоптоза при действии химиопрепаратов, даже тех, которые вызывают двуниевые разрывы ДНК. Одним из ведущих механизмов репарации двуниевых разрывов ДНК является гомологичная рекомбинация. При нарушениях в процессе гомологичной рекомбинации, например при мутации генов BRCA, функцию данного механизма восстановления непрерывности цепи ДНК берет на себя фермент PARP. Поэтому в условиях дефицита гомологичной рекомбинации применение ингибиторов PARP оказалось эффективным [68]. В 2014 г. FDA зарегистрировало препарат олапариб (PARP-ингибитор), применяемый при раке яичников, ассоциированном с BRCA-мутацией.

Мутация BRCA при раке желудка – событие крайне редкое. Однако снижение активности тех или иных компонентов системы гомологичной рекомбинации при раке желудка встречается в 35% случаев [69]. Изменение активности других молекул, не напрямую ассоциированных с процессами гомологичной рекомбинации, достигает 70% (дисфункция PTEN, мутация гена p53, ERCC1) [70–72]. Олапариб малоэффективен в монотерапии. Предклинические данные показывают, что большей эффективностью обладает комбинация PARP-ингибиторов и химиопрепаратов [68]. В 2013 г. на конгрессе ASCO были представлены результаты рандомизированного исследования фазы II по изучению комбинации олапариба и паклитаксела во второй линии терапии больных раком желудка. Исследователи установили, что в отсутствие экспрессии в опухоли ATM (отражение дефицита гомологичной рекомбинации) добавление олапариба к паклитакселу статистически значимо увеличивает общую выживаемость, но не выживаемость без прогрессирования [73].

Таким образом, еще одно направление таргетной терапии получило развитие при раке желудка – воздействие на механизмы репарации ДНК в опухоли.

Иммунотерапия при раке желудка

В последние годы активно набирает обороты и таргетное воздействие на так называемые иммунные контрольные точки (checkpoints) (PD-1 и PD-L1) при онкологических заболеваниях. Наличие PD-L1 на опухолевых клетках позволяет избежать цитотоксического действия клеток иммунной системы. Уже в 2014 г. было зарегистрировано моноклональное антитело к PD-1 при меланоме – пембролизумаб. В исследовании фазы Ib, результаты которого были представлены на конгрессе ESMO в 2014 г., среди 39 больных химиорефрактерным метастатическим раком желудка или желудочно-пищеводного перехода и экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ клеток опухоли на фоне приема пембролизумаба 31% пациентов достигли объективного ответа. Медиана длительности эффекта составила шесть месяцев. Отмечена корреляция между степенью выраженности экспрессии PD-L1 и объективным ответом опухоли [74]. Такие крайне обнадеживающие результаты уже на фазе I исследования послужили основанием для начала фазы II рандомизированного исследования пембролизумаба в монотерапии или в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом в качестве первой линии.

Заключение

Несмотря на то что терапия рака желудка несколько отставала от других нозологий в процессе внедрения в клиническую практику таргетных препаратов, в настоящее время рак желудка является одним из тех полигонов, на котором испытывают новые варианты персонализированного лечения. В последнее время появляется все больше обнадеживающих результатов при лечении этой агрессивной и рефрактерной к стандартной химиотерапии опухоли. ☺

Литература

1. *Cancer Genome Atlas Research Network*. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // *Nature*. 2014. Vol. 513. № 7517. P. 202–209.
2. *Arkenau H.T.* Gastric cancer in the era of molecularly targeted agents: current drug development strategies // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 135. № 7. P. 855–866.
3. *Ku G.Y., Ilson D.H.* Esophagogastric cancer: targeted agents // *Cancer Treat. Rev.* 2010. Vol. 36. № 3. P. 235–248.
4. *Bang Y.J., van Cutsem E., Feyereislova A. et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial // *Lancet*. 2010. Vol. 376. № 9742. P. 687–697.
5. *Mariette C., Piessen G., Monteryard C. et al.* Efficacy and safety of perioperative chemotherapy with 5FU-cisplatin-cetuximab in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas (GGOJA): a single-arm multicenter phase II trial (FFCD 0901) // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. Suppl. 3. Abstr. 154.
6. *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.
7. *Yamashita-Kashima Y., Iijima S., Yorozu K. et al.* Pertuzumab in combination with trastuzumab shows significantly enhanced antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer xenograft models // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. № 15. P. 5060–5070.
8. *Kang Y.K., Rha S.Y., Tassone P. et al.* A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer // *Br. J. Cancer.* 2014. Vol. 111. № 4. P. 660–666.
9. <https://clinicaltrials.gov/>
10. *Tabernero J., Hoff P.M., Shen L. et al.* Pertuzumab (P) with trastuzumab (T) and chemotherapy (CTX) in patients (pts) with HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: an international phase III study (JACOB) // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Abstr. TPS4150.
11. *Hecht J., Urba G., Koehler M., Ellis C.* Lapatinib monotherapy in recurrent upper gastrointestinal malignancy: phase II efficacy and biomarker analyses // *Proc. GI ASCO.* 2008. Vol. 43. Abstr. 43.
12. *Iqbal S., Goldman B., Fenoglio-Preiser C.M. et al.* Southwest Oncology Group study S0413: a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 12. P. 2610–2615.
13. *Pishvaian M., Sakaeva D., Hsieh R.K. et al.* A global multicenter phase II trial of lapatinib plus capecitabine in gastric cancer // *ASCO Meeting Abstracts.* 2011. Vol. 29. Suppl. 4. P. 88.
14. *Hecht J.R., Bang Y.J., Qin S. et al.* Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): the TRIO-013/LOGiC trial // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Abstr. LBA4001.
15. *Satoh T., Xu R.H., Chung H.C. et al.* Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN – a randomized, phase III study // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 19. P. 2039–2049.
16. *Janjigian Y.Y., Viola-Villegas N., Holland J.P. et al.* Monitoring afatinib treatment in HER2-positive gastric cancer with 18F-FDG and 89Zr-trastuzumab PET // *J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 54. № 6. P. 936–943.
17. *Nam H.J., Ching K.A., Kan J. et al.* Evaluation of the anti-tumor effects and mechanisms of PF00299804, a pan-HER inhibitor, alone or in combination with chemotherapy or targeted agents in gastric cancer // *Mol. Cancer Ther.* 2012. Vol. 11. № 2. P. 439–451.
18. *Nam H.J., Kim H.P., Yoon Y.K. et al.* Antitumor activity of HM781-36B, an irreversible Pan-HER inhibitor, alone or in combination with cytotoxic chemotherapeutic agents in gastric cancer // *Cancer Lett.* 2011. Vol. 302. № 2. P. 155–165.
19. *Gonzales A.J., Hook K.E., Althaus I.W. et al.* Antitumor activity and pharmacokinetic properties of PF-00299804, a second-generation irreversible pan-erbB receptor tyrosine kinase inhibitor // *Mol. Cancer Ther.* 2008. Vol. 7. № 7. P. 1880–1889.
20. *Oh D.Y., Lee K.W., Cho J.Y. et al.* A phase II open-label trial of dacomitinib monotherapy in patients with HER2-positive advanced gastric cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. 4. Abstr. 54.
21. *Janjigian Y.Y., Capanu M., Gromisch C.M. et al.* A phase II study of afatinib in patients (pts) with metastatic human epidermal growth factor receptor (HER2)-positive trastuzumab-refractory esophagogastric (EG) cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Suppl. 31. Abstr. e15017.
22. *Janjigian Y.Y., Ku G.Y., Ilson D.H. et al.* A phase II study of afatinib in patients (pts) with metastatic human epidermal growth factor receptor (HER2)-positive trastuzumab refractory esophagogastric (EG) cancer // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. Suppl. 3. Abstr. 59.
23. *Barok M., Tanner M., Kōninki K., Isola J.* Trastuzumab-DM1 is highly effective in preclinical models of HER2-positive gastric cancer // *Cancer Lett.* 2011. Vol. 306. № 2. P. 171–179.
24. *Yamashita-Kashima Y., Shu S., Harada N., Fujimoto-Ouchi K.* Enhanced antitumor activity of trastuzumab emtansine (T-DM1) in combination with pertuzumab in a HER2-positive gastric cancer model // *Oncol. Rep.* 2013. Vol. 30. № 3. P. 1087–1093.
25. *Chan J.A., Blaszkowsky L.S., Enzinger P.C. et al.* A multicenter phase II trial of single-agent cetuximab in advanced esophageal and gastric adenocarcinoma // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 6. P. 1367–1373.
26. *Lordick F., Kang Y.K., Chung H.C. et al.* Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. № 6. P. 490–499.
27. *Waddell T., Chau I., Cunningham D. et al.* Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagoga-



- tric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. № 6. P. 481–489.
28. *Tomasello G., Liguigli W., Toppo L. et al.* First-line dose-dense chemotherapy with docetaxel, cisplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (DCF) plus panitumumab (P) in patients with locally advanced or metastatic cancer of the stomach or gastroesophageal junction (GEJ): a phase II multicenter trial // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. Suppl. 3. Abstr. 146.
 29. *Wakatsuki T., Yamamoto N., Chin K. et al.* Association between intratumoral HER2 heterogeneity (IHH) and trastuzumab (T-mab) efficacy in HER2 positive-gastric cancer (GC) // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. Suppl. 3. Abstr. 92.
 30. *Fujimori Y., Inokuchi M., Takagi Y. et al.* Prognostic value of RKIP and p-ERK in gastric cancer // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2012. Vol. 31. № 30.
 31. *Paterson A.L., Shannon N.B., Lao-Sirieix P. et al.* A systematic approach to therapeutic target selection in oesophago-gastric cancer // *Gut.* 2013. Vol. 62. № 10. P. 1415–1424.
 32. *Yoon Y.K., Kim H.P., Han S.W. et al.* Combination of EGFR and MEK1/2 inhibitor shows synergistic effects by suppressing EGFR/HER3-dependent AKT activation in human gastric cancer cells // *Mol. Cancer Ther.* 2009. Vol. 8. № 9. P. 2526–2536.
 33. *Van Cutsem E., Yeh K., Bang Y. et al.* Phase III trial of everolimus in previously treated patients with advanced gastric cancer: GRANITE-1 // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. 4. Abstr. LBA3.
 34. *Ornitz D.M., Xu J., Colvin J.S. et al.* Receptor specificity of the fibroblast growth factor family // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. № 25. P. 15292–15297.
 35. *Sleeman M., Fraser J., McDonald M. et al.* Identification of a new fibroblast growth factor receptor, FGFR5 // *Gene.* 2001. Vol. 271. № 2. P. 171–182.
 36. *Oki M., Yamamoto H., Taniguchi H. et al.* Overexpression of the receptor tyrosine kinase EphA4 in human gastric cancers // *World. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. № 37. P. 5650–5656.
 37. *Yokota J., Yamamoto T., Miyajima N. et al.* Genetic alterations of the c-erbB-2 oncogene occur frequently in tubular adenocarcinoma of the stomach and are often accompanied by amplification of the v-erbA homologue // *Oncogene.* 1988. Vol. 2. № 3. P. 283–287.
 38. *Yashiro M., Nishioka N., Hirakawa K.* K-ras mutation influences macroscopic features of gastric carcinoma // *J. Surg. Res.* 2005. Vol. 124. № 1. P. 74–78.
 39. *Kuniyasu H., Yasui W., Kitadai Y. et al.* Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992. Vol. 189. № 1. P. 227–232.
 40. *Tsujimoto H., Sugihara H., Hagiwara A., Hattori T.* Amplification of growth factor receptor genes and DNA ploidy pattern in the progression of gastric cancer // *Virchows Arch.* 1997. Vol. 431. № 6. P. 383–389.
 41. *Hattori Y., Odagiri H., Nakatani H. et al.* K-sam, an amplified gene in stomach cancer, is a member of the heparin-binding growth factor receptor genes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. Vol. 87. № 15. P. 5983–5987.
 42. *Yoshida T., Sakamoto H., Terada M.* Amplified genes in cancer in upper digestive tract // *Semin. Cancer Biol.* 1993. Vol. 4. № 1. P. 33–40.
 43. *Jang J.H., Shin K.H., Park J.G. et al.* Mutations in fibroblast growth factor receptor 2 and fibroblast growth factor receptor 3 genes associated with human gastric and colorectal cancers // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. № 9. P. 3541–3543.
 44. *Kunii K., Davis L., Gorenstein J. et al.* FGFR2-amplified gastric cancer cell lines require FGFR2 and Erbb3 signaling for growth and survival // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. № 7. P. 2340–2348.
 45. *Nakazawa K., Yashiro M., Hirakawa K.* Keratinocyte growth factor produced by gastric fibroblasts specifically stimulates proliferation of cancer cells from scirrhous gastric carcinoma // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. № 24. P. 8848–8852.
 46. *Cha J.Y., Maddileti S., Mitin N. et al.* Aberrant receptor internalization and enhanced FRS2-dependent signaling contribute to the transforming activity of the fibroblast growth factor receptor 2 IIIb C3 isoform // *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284. № 10. P. 6227–6240.
 47. *Shin E.Y., Lee B.H., Yang J.H. et al.* Up-regulation and co-expression of fibroblast growth factor receptors in human gastric cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 126. № 9. P. 519–528.
 48. *Ye Y., Shi Y., Zhou Y. et al.* The fibroblast growth factor receptor-4 Arg388 allele is associated with gastric cancer progression // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17. № 12. P. 3354–3361.
 49. *Murase H., Inokuchi M., Takagi Y. et al.* Prognostic significance of the co-overexpression of fibroblast growth factor receptors 1, 2 and 4 in gastric cancer // *Mol. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 2. № 4. P. 509–517.
 50. *Xie L., Su X., Zhang L. et al.* FGFR2 gene amplification in gastric cancer predicts sensitivity to the selective FGFR inhibitor AZD4547 // *Clin. Cancer Res.* 2013. Vol. 19. № 9. P. 2572–2583.
 51. *Nakajima M., Sawada H., Yamada Y. et al.* The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas // *Cancer.* 1999. Vol. 85. № 9. P. 1894–1902.
 52. *Taniguchi K., Yonemura Y., Nojima N. et al.* The relation between the growth patterns of gastric carcinoma and the expression of hepatocyte growth factor receptor (c-met), autocrine motility factor receptor, and urokinase-type plasminogen activator receptor // *Cancer.* 1998. Vol. 82. № 11. P. 2112–2122.
 53. *Wu C.W., Li A.F., Chi C.W. et al.* Hepatocyte growth factor and Met/HGF receptors in patients with gastric adenocarcinoma // *Oncol. Rep.* 1998. Vol. 5. № 4. P. 817–822.
 54. *Janjigian Y.Y., Tang L.H., Coit D.G. et al.* MET expression and amplification in patients with localized gastric cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2011. Vol. 20. № 5. P. 1021–1027.
 55. *Lennerz J.K., Kwak E.L., Ackerman A. et al.* MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 36. P. 4803–4810.
 56. *Drebbler U., Baldus S.E., Nolden B. et al.* The overexpression of c-met as a prognostic indicator for gastric carcinoma compared to p53 and p21 nuclear accumulation // *Oncol. Rep.* 2008. Vol. 19. № 6. P. 1477–1483.

ОНКОЛОГИЯ

57. Shah M.A., Wainberg Z.A., Catenacci D.V. et al. Phase II study evaluating 2 dosing schedules of oral foretinib (GSK1363089), cMET/VEGFR2 inhibitor, in patients with metastatic gastric cancer // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 3. P. e54014.
58. Iveson T., Donehower R.C., Davidenko I. et al. Rilotumumab in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line treatment for gastric or oesophagogastric junction adenocarcinoma: an open-label, dose de-escalation phase 1b study and a double-blind, randomised phase 2 study // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 9. P. 1007–1018.
59. Kwak E.L., LoRusso P., Hamid O. et al. Clinical activity of AMG 337, an oral MET kinase inhibitor, in adult patients (pts) with MET-amplified gastroesophageal junction (GEJ), gastric (G), or esophageal (E) cancer // J. Clin. Oncol. Vol. 2015. 33. Suppl. 3. Abstr. 1.
60. Shah M., Cho J.Y., Huat I.T. et al. Randomized phase II study of FOLFOX +/- MET inhibitor, onartuzumab (O), in advanced gastroesophageal adenocarcinoma (GEC) // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. Suppl. 3. Abstr. 2.
61. Ohtsu A., Shah M.A., van Cutsem E. et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. № 30. P. 3968–3976.
62. Shen L., Li J., Xu J. et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study) // Gastric. Cancer. 2015. Vol. 18. № 1. P. 168–176.
63. Van Cutsem E., de Haas S., Kang Y.K. et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 17. P. 2119–2127.
64. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9911. P. 31–39.
65. Wilke H., Muro K., van Cutsem E. et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 11. P. 1224–1235.
66. Qin S. Phase III study of apatinib in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 5s. Abstr. 4003.
67. Pavlakis N., Sjoquist K.M., Tsobanis E. et al. INTEGRATE: a randomized phase II double-blind placebo-controlled study of regorafenib in refractory advanced oesophagogastric cancer (AOGC) – a study by the Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG), first results // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. Suppl. 3. Abstr. 9.
68. Kelley M.R. DNA Repair in cancer therapy. Molecular targets and clinical applications. Elsevier, 2012.
69. Kang B., Guo R.F., Tan X.H. et al. Expression status of ataxia-telangiectasia-mutated gene correlated with prognosis in advanced gastric cancer. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis Volume. February 2008638. Issues 1–2, 1:17–25.
70. Yang L., Kuang L.G., Zheng H.C. et al. PTEN encoding product: a marker for tumorigenesis and progression of gastric carcinoma // World J. Gastroenterol. 2003. Vol. 9. № 1. P. 35–39.
71. Fenoglio-Preiser C.M., Wang J., Stemmermann G.N., Noffsinger A. TP53 and gastric carcinoma: a review // Hum. Mutat. 2003. Vol. 21. № 3. P. 258–270.
72. De Dosso S., Zanellato E., Nucifora M. et al. ERCC1 predicts outcome in patients with gastric cancer treated with adjuvant cisplatin-based chemotherapy // Cancer Chemother. Pharmacol. 2013. Vol. 72. № 1. P. 159–165.
73. Bang Y.J., Im S.A., Lee K.W. et al. Olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer: a randomized, double-blind phase II study // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. Abstr. 4013.
74. Muro K., Bang Y., Shankaran V. et al. A phase 1b study of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in patients (Pts) with advanced gastric cancer. Presented at: ESMO 2014 Congress, Sept. 26–30. 2014, Madrid, Spain. LBA15.

Targeted Drugs in Therapy of Gastric Cancer

M.Yu. Fedyanin¹, A.A. Tryakin¹, T.S. Serebriyskaya², T.A. Nikolskaya², S.A. Tyulyandin¹

¹ N.N. Blokhin Cancer Research Center

² Center of Living Systems, MIPT

Contact person: Mikhail Yuryevich Fedyanin, fedyaninmu@mail.ru

Molecular changes revealed in gastric adenocarcinoma cells contribute both to isolation of different molecular subtypes and stimulated study of inhibitors acting on relevant signaling pathways in cell lines and xenograft models as well as patients with metastatic gastric cancer. However, good preclinical results were not always associated with clinical efficacy. Here, we review the main achievements and failures, future and obstacles towards introduction of targeted therapy into maintenance of patients with metastatic gastric cancer.

Key words: gastric cancer, targeted drugs, trastuzumab, lapatinib



Москва, 2015
23–24 апреля

гостиница Рэдиссон Ройал Украина

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ОПУХОЛИ ЖКТ»



Российское общество клинической онкологии при содействии Ассоциации онкологов России, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ
РОССИИ

ESMO

GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE



Таргетная терапия при метастатическом раке почки: как добиться оптимального клинического результата?

Сателлитный симпозиум, организованный при поддержке компании Pfizer (Москва, 6 марта 2015 г.) в рамках Российского международного симпозиума по раку почки, был посвящен основным аспектам таргетной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР). Специалисты обсудили мультимедицинский принцип лечения и клинические рекомендации по ведению пациентов с мПКР.



Д-р Б. Рини

Доцент Клиники медицинского колледжа Университета Case Western Reserve д-р Брайан Рини (Brian J. Rini, Кливленд, США) в своем докладе затронул такие вопросы, как эффективность и безопасность препаратов терапии первой линии, способы оптимизации лечения и возможности последовательного перехода с одной линии терапии на другую.

Последовательная таргетная терапия при метастатическом раке почки

Одним из препаратов первой линии для лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) благоприятного и промежуточного прогноза с доказанной эффективностью уровня IA является сунитиниб. В рандомизированном международном исследовании фазы III сунитиниб (Сутент®) сравнивали с интерфероном (ИФН) альфа у пациентов с мПКР, ранее не получавших лечение¹. Согласно результатам, медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) в группе сунитиниба была достоверно выше (11 месяцев), чем в группе ИФН-альфа (5 месяцев). Кроме того, использование сунитиниба привело к достоверному увеличению частоты объективных ответов по сравнению с применением ИФН-альфа (47 против 12%; $p < 0,001$). Целью рандомизированного открытого исследования COMPARZ

стало сравнение результатов таргетной терапии у больных мПКР, получавших в первой линии сунитиниб или пазопаниб. Медиана ВВП составила 8,4 и 9,5 месяца в группах пазопаниба и сунитиниба, общая выживаемость – 28,4 и 29,3 месяца соответственно. Согласно дизайну non-inferiority, на основании результатов COMPARZ исследователями был сделан вывод, что эффективность пазопаниба по показателям общей и безрецидивной выживаемости не хуже (non-inferior), чем у сунитиниба². «На мой взгляд, сунитиниб превосходит пазопаниб по выживаемости без прогрессирования. При этом, как и пазопаниб, он обладает определенной токсичностью. Так, частота прерывания терапии из-за нежелательных явлений в исследовании COMPARZ составила 24% в группе пациентов, получавших пазопаниб, и 19%

¹ Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 22. P. 3584–3590.

² Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 8. P. 722–731.



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

в группе принимавших сунитиниб», – пояснил д-р Б. Рини. Преимущество сунитиниба в качестве препарата первой линии у больных мПКР подтверждено также в рандомизированном исследовании RECORD-3. В нем участвовал 471 пациент с мПКР, ранее не получавший таргетную терапию. Больные были рандомизированы в равном соотношении в группу сунитиниба 50 мг/сут (четыре недели приема и две недели перерыва) и группу эверолимуса 10 мг/сут. Терапию назначали до прогрессирования заболевания, после чего пациентов переводили с сунитиниба на эверолимус и наоборот. Оценка ВВП в первой линии продемонстрировала более высокую эффективность сунитиниба по сравнению с эверолимусом: медиана ВВП в группе сунитиниба составила 10,7 месяца, в группе эверолимуса – 7,8 месяца. Как показал анализ результатов, применение сунитиниба в режиме первой линии сопровождалось увеличением общей выживаемости (до 32 месяцев в группе «сунитиниб/эверолимус» по сравнению с 22,4 месяца в группе «эверолимус/сунитиниб»)³. Аналогичные выводы об эффективности сунитиниба в режиме первой линии были получены в крупном рандомизированном исследовании SWITCH с участием 365 больных мПКР⁴. «Анализ последовательной терапии „сунитиниб/сорафениб“ и „сорафениб/сунитиниб“ подтвердил преимущество сунитиниба по медиане ВВП в первой линии. На сегодняшний день данные большого количества исследований и практический опыт подтверждают, что

сунитиниб демонстрирует высокую эффективность в качестве терапии первой линии при метастатическом почечно-клеточном раке», – констатировал докладчик. Далее д-р Б. Рини рассмотрел современные стратегические подходы к оптимизации лечения мПКР. В частности, существуют возможности, связанные с повышением дозы пероральных таргетных препаратов. Правда, в силу их потенциальной токсичности повышение дозы не всегда способствует приверженности пациентов терапии и улучшению качества их жизни. Предлагаются также различные способы модификации режима терапии. Этот метод направлен на оптимизацию уровня концентрации препарата в организме и может способствовать улучшению баланса между эффективностью и переносимостью терапии. Ретроспективный обзор исследований по изменению режима приема сунитиниба у больных мПКР показал, что прием препарата в течение четырех недель с двухнедельным перерывом (4/2) с последующим переходом на двухнедельный прием с недельным перерывом (2/1)⁵ способствует достоверному ($p < 0,001$) снижению нежелательных явлений и увеличению длительности лечения с 13,5 до 24,4 месяца⁶. «Думаю, переход со стандартной схемы 4/2 на схему 2/1 оптимален. Режим 2/1 хорошо переносится пациентами и позволяет им соблюдать приверженность терапии», – уточнил докладчик. Согласно стандартам лечения мПКР в США, при неэффективности терапии первой линии пациенты получают терапию второй линии. При выборе терапии второй линии предпочтение зачастую отдают

препаратам группы ингибиторов тирозинкиназ. Не так давно к ним добавился акситиниб (Инлита®). Его эффективность и безопасность сравнивали с таковыми сорафениба в качестве терапии второй линии мПКР в рандомизированном исследовании AXIS⁷. Полученные данные показали определенные преимущества акситиниба: медиана ВВП у пациентов группы акситиниба была достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов группы сорафениба (6,7 против 4,7 месяца). Что касается медианы общей выживаемости, она была сопоставима в обеих группах (20,1 и 19,2 месяца соответственно). Это связывают с продолжением терапии в третьей и последующих линиях в обеих группах пациентов. Профили токсичности у обоих препаратов были схожи, за исключением преобладания частоты развития артериальной гипертензии в группе акситиниба и более высокой частоты ладонно-подошвенного синдрома в группе сорафениба. Частота отмены терапии из-за нежелательных явлений составила 3,9 и 8,2% на фоне применения акситиниба и сорафениба соответственно. Сравнению эффективности и безопасности темсиролимуса и сорафениба в качестве терапии второй линии было посвящено рандомизированное исследование INTORSECT с участием 512 больных мПКР. Медиана ВВП в группе темсиролимуса составила 4,28 месяца, в группе сорафениба – 3,91 месяца ($p = 0,1933$). Однако медиана общей выживаемости была выше в группе сорафениба – 16,64 месяца (в группе темсиролимуса – 12,27 месяца)⁸. В целом темсиролимус (Торизел®) хорошо изучен и в большей сте-

Онкология

³ Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M. et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 25. P. 2765–2772.

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00732914>.

⁵ Режим 2/1 не зарегистрирован.

⁶ Najjar Y.G., Mittal K., Elson P. et al. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50. № 6. P. 1084–1089.

⁷ Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial // Lancet. 2011. Vol. 378. № 9807. P. 1931–1939.

⁸ Hutson T.E., Escudier B., Esteban E. et al. Temsirolimus vs sorafenib as second line therapy in metastatic renal cell carcinoma: phase 3 results from the INTORSECT trial. ESMO. 2012. Abstr. LBA22.



Контроль над заболеванием и сохранение качества жизни пациентов – первоочередная задача врача. У больных мПКР этому способствуют правильный выбор терапии, оптимальная доза, схема лечения и компенсация побочных эффектов

пени продемонстрировал преимущества как препарат первой линии терапии у больных с неблагоприятным прогнозом.



Профессор
Б.Я. Алексеев

Как отметил заместитель директора по науке Национального медицинского исследовательского радиологического центра им. П.А. Герцена, д.м.н., профессор Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ, основными целями мультидисциплинарного подхода к лечению больных являются:

- ✓ скоординированное высокоэффективное взаимодействие медицинских специалистов для своевременного назначения и проведения всего запланированного объема лечения;
- ✓ профилактика и коррекция возникающих побочных эффектов для достижения необходимого продолжительного эффекта от проводимого лечения.

Бесспорно, лечение всех форм почечно-клеточного рака – задача трудная. Дело в том, что полный ответ на терапию таргетными препаратами наблюдается редко, и пациенты с мПКР обычно нуждаются в длительном лечении. На сегодняшний день уже достаточно данных для оптимального выбора лечения не только в первой, но и во второй линии терапии больных распространенным раком почки. Как показывают результаты исследований, медиана ВВП у пациентов с рефрактерным мПКР при использовании акситиниба составляет 6,7 месяца, эверолимуса – 4,9 месяца, сорафениба – 4,7 месяца. При этом акситиниб рекомендуется во второй

линии лечения мПКР независимо от предшествующей терапии – как после цитокинов, так и после ингибиторов тирозинкиназ. Безусловно, продолжение таргетной терапии в режиме третьей и последующих линий также способствует увеличению общей выживаемости. Резюмируя сказанное, д-р Б. Рини отметил, что контроль над заболеванием и сохранение хорошего качества жизни больных мПКР – первоочередная задача врача. Способствовать этому должны в совокупности правильный выбор терапии и дозы препарата, оптимальные схемы лечения, контроль над побочными эффектами.

Мультидисциплинарный подход к терапии пациентов с метастатическим раком почки

Решать эти две основные задачи обязаны члены мультидисциплинарной команды – онкоуролог, патоморфолог, химиотерапевт, лучевой терапевт, нейрохирург, ортопед, кардиолог, эндокринолог, торакальный, абдоминальный хирург.

Онкоуролог и химиотерапевт – два основных члена команды. Между тем в определении наиболее успешной тактики ведения больного мПКР особая роль отводится патоморфологической оценке опухоли. При выборе препарата крайне важно учитывать гистологический вариант. Эффективность препаратов при разных гистологических типах неравнозначна. Как показывают результаты исследований, сунитиниб, например, характеризуется высокой эффективностью у больных светлоклеточным мПКР, а темсиролимус – у пациентов с несветлоклеточным раком почки. Именно поэтому от квалификации патоморфолога и его умения интерпретировать данные гистологии зависит успех лечения.

Роль лучевой терапии в лечении больных мПКР не так велика. Вместе с тем она занимает опре-

деленное место в алгоритме ведения данных пациентов, особенно когда речь идет об облучении метастазов в головном мозге при невозможности проведения хирургического вмешательства.

Без терапевтов, кардиологов, эндокринологов и врачей других специальностей успешная профилактика и коррекция нежелательных токсических явлений весьма затруднительна.

Докладчик особо отметил роль хирурга, поскольку удаление метастатических очагов на сегодняшний день признано одним из наиболее эффективных способов лечения больных генерализованным ПКР. Исходя из обзора данных зарубежной литературы, пятилетняя выживаемость больных мПКР с метастазами в легких после метастазэктомии имеет место в 36% случаев. Согласно данным хирургического лечения метастазов рака почки в легких у 90 пациентов в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена, пятилетняя выживаемость может достигать 40%.

По словам профессора Б.Я. Алексеева, следует учитывать прогноз-



Сателлитный симпозиум компании Pfizer

тические факторы, к которым относятся период до развития метастазов, характер операции, состояние внутригрудных лимфоузлов и количество метастазов. Лечение больных раком почки с метастазами в костях предусматривает как радикальные оперативные вмешательства (сегментарная резекция костей с эндопротезированием, резекция костей таза, вертебрэктомия), так и паллиативные (чрескожный, погружной, наkostный остеосинтез, малоинвазивная хирургия).

По мнению докладчика, сочетание хирургического вмешательства с таргетной терапией у больных мПКР приводит к улучшению результатов лечения. В подтверждение он привел клинический случай из собственной практики.

Больная С, 56 лет. Диагноз: рак левой почки T3bN2M1, метастазы в костях, легких. Пациентке 5 июня 2013 г. в связи с переломом позвонка была проведена ламинэктомия L2–L3 с транспедикулярной фиксацией L2–L5, назначена таргетная терапия Торизелом внутривенно в дозе 25 мг в неделю в течение трех недель. После этого больной выполнили нефрэктомиию слева, тромбозектомию из нижней полой вены и парааортальную лимфаденэктомиию. В начале августа 2013 г. у пациентки обнаружили метастатическое поражение головного мозга. 5 августа 2013 г. больной провели микрохирургическое удаление метастатической интракраниальной опухоли правой теменно-затылочной области с пластикой твердой мозговой оболочки. С сентября 2013 г. по настоящее время пациентка полу-

чает таргетную терапию Сутентом (сунитинибом). На фоне терапии отмечается стабилизация процесса в легких и костях.

«Мы понимаем необходимость командного подхода к лечению больных, но есть объективные и субъективные проблемы, которые на практике мешают нам его реализовать. Речь идет об отсутствии единых стандартов лечения, преемственности между стационаром и поликлиникой, недостаточной подготовке специалистов в области лечения метастатического почечно-клеточного рака и нежелании сотрудничать с врачами смежных специальностей. Решение этих проблем позволило бы улучшить результаты лечения заболевания», – подчеркнул профессор Б.Я. Алексеев, завершая выступление.

Российские клинические рекомендации по ведению пациентов с мПКР

Учитывая назревшую необходимость в единых современных подходах к ведению пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, группа экспертов (Б.Я. Алексеев, М.И. Волкова, А.С. Калпинский, А.Д. Каприн, В.Б. Матвеев, Д.А. Носов) под эгидой Ассоциации онкологов России разработала Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки.

По словам ведущего научного сотрудника отделения клинической фармакологии и химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Дмитрия Александровича НОСОВА, эти рекомендации в большей степени совпадают с рекомендациями Ассоциации онкологов России и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO).

Докладчик ознакомил участников симпозиума с наиболее значимы-

ми разделами новых клинических рекомендаций. Прежде всего он обозначил роль хирургических методов лечения при метастатическом процессе.

Выполнение паллиативной нефрэктомии рекомендовано больным в удовлетворительном общесоматическом состоянии (ECOG ≤ 2).

Противопоказаниями к паллиативной нефрэктомии являются бурное прогрессирование процесса, высокий операционный риск, неудаляемая опухоль (местнораспространенный процесс), соматический статус ECOG ≥ 2.

Радикальное удаление солитарных и единичных метастазов рассматривается как возможная лечебная опция в хорошо отобранной группе больных ПКР с благоприятным прогнозом и индолентным биологическим течением процесса.

В настоящее время для лечения мПКР помимо ИФН-альфа



Д.м.н. Д.А. Носов

и интерлейкина 2 зарегистрировано семь таргетных препаратов: ингибиторы VEGFR сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, ингибиторы белка mTOR темсиролимус, зверолимус и моноклональное антитело бевацизумаб.

Представленные в новых клинических рекомендациях режимы применения препаратов в большинстве своем стандартны и практически не отличаются от таковых международных



Согласно результатам большинства клинических исследований и клиническим рекомендациям по ведению больных мПКР, сунитиниб (Сутент®) является препаратом выбора в терапии первой линии, а препарат второго поколения ингибиторов тирозинкиназ акситиниб (Инлита®) показан для терапии во второй линии после цитокинов и ингибиторов тирозинкиназ

рекомендаций. Отличия состоят лишь в появлении еще одного дополнительного режима назначения сунитиниба, альтернативного стандартному, и возможности повышения дозы акситиниба.

«Мы сознательно решили инкорпорировать режим, альтернативный стандартному, когда мы назначаем сунитиниб в течение двух недель, затем делаем перерыв одну неделю. Но это допускается только при появлении токсических осложнений 3–4-й степени в стандартном режиме приема сунитиниба 4/2. Мы также предусмотрели возможность эскалации дозы акситиниба с 5 мг два раза в день до 7 мг два раза в день через две недели терапии и далее до 10 мг два раза в день при отсутствии токсических осложнений 3–4-й степени», – пояснил Д.М. Носов.

Затем докладчик представил схему лекарственного лечения мПКР, включающего терапию первой и второй линии.

Терапия первой линии предусматривает:

- ✓ при наличии симптомов заболевания, а также у пациентов с неудаленной первичной опу-

холью использование сунитиниба, пазопаниба, бевацизумаба + ИФН-альфа;

- ✓ применение темсиролимуса у больных с неблагоприятным прогнозом;
- ✓ использование сорафениба в качестве альтернативной опции;
- ✓ при благоприятном прогнозе и удаленной первичной опухоли, отсутствии симптомов болезни, ограниченной распространенности процесса допустимо использование ИФН-альфа в монотерапии, но при условии тщательного мониторинга эффективности лечения и возможности применения таргетных препаратов при прогрессировании болезни.

Терапия второй линии предполагает:

- ✓ при прогрессировании после терапии ингибиторами тирозинкиназ назначение эверолимуса или акситиниба;
- ✓ при прогрессировании после терапии ИФН-альфа назначение сунитиниба, пазопаниба, акситиниба и сорафениба.

Завершая выступление, Д.А. Носов, основываясь на новых клинических рекомендациях, представил алгоритм назначения таргетных препаратов.

Если у ранее не леченного пациента с любым прогнозом имеются симптомы болезни, первичная опухоль, то в качестве стандарта терапии ему можно назначить сунитиниб, или комбинацию бевацизумаба + ИФН-альфа, или пазопаниб, а в качестве альтернативной опции сорафениб.

У пациентов с неблагоприятным прогнозом стандартной терапией считается темсиролимус.

У пациентов с благоприятным прогнозом и без симптомов болезни, у которых удалена первичная опухоль, в отдельных случаях допускается назначение ИФН-альфа.

Терапия второй линии при прогрессировании после терапии

ингибиторами тирозинкиназ предусматривает применение эверолимуса или акситиниба.

В случае прогрессирования после терапии ИФН-альфа возможно назначение сунитиниба, пазопаниба, акситиниба, сорафениба.

Заключение

Существенное изменение подходов к лечению метастатического почечно-клеточного рака с использованием таргетной терапии позволило улучшить прогноз заболевания. Особая роль отводится последовательности назначения препаратов, оптимизации доз и режимов лечения, способствующих снижению токсичности и увеличению продолжительности терапии.

Согласно результатам большинства клинических исследований и клиническим рекомендациям по ведению больных мПКР, сунитиниб (Сутент®) является препаратом выбора в терапии первой линии, а препарат второго поколения ингибиторов тирозинкиназ акситиниб (Инлита®) – в терапии второй линии как после цитокинов, так и после ингибиторов тирозинкиназ. Темсиролимус (Торизел®) назначается в качестве терапии первой линии пациентам с неблагоприятным прогнозом.

Современный алгоритм ведения больных мПКР предусматривает оптимизацию терапии сунитинибом (Сутентом) при появлении токсических осложнений 3–4-й степени за счет перехода со стандартного приема сунитиниба 4/2 на прием 2/1. Оптимизация терапии акситинибом (Инлитой) при отсутствии токсических осложнений 3–4-й степени заключается в эскалации дозы акситиниба (Инлиты) с 5 мг два раза в день до 7 мг два раза в день после двух недель терапии и далее до 10 мг два раза в день. ☺

Препарат ИНЛИТА® (INLYTA) применяется для лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) при неэффективности одной предшествующей линии системной терапии¹.



3-4

МЕСЯЦА

медиана ВБП* по сравнению с 4,7 мес на сорафенибе².

Благодаря превосходству в эффективности
ИНЛИТА® – НОВЫЙ СТАНДАРТ
2-й линии терапии распространенного ПКР²⁻⁴.

- Преимущество по ВБП в сравнении с сорафенибом продемонстрировано в исследовании AXIS²:
 - 43% увеличения медианы ВБП (6,7 мес по сравнению с 4,7 мес; ОР=0,67; 95% ДИ: 0,54, 0,81; P<0,0001)
- Превосходство медианы ВБП при анализе в подгруппах (после прогрессирования на цитокинах или сунитинибе):
 - 12,1 мес по сравнению с 6,5 мес на сорафенибе — после цитокинов (ОР=0,46; 95% ДИ: 0,32, 0,68; P<0,0001)
 - 4,8 мес по сравнению с 3,4 мес на сорафенибе — после сунитиниба (ОР=0,74; 95% ДИ: 0,57, 0,96; P<0,0107)
- Более чем двукратное увеличение частоты объективного ответа (19,4% по сравнению с 9,4%; P=0,0001)
- Увеличение времени до ухудшения состояния:
 - 3,1 мес на Инлите по сравнению с 2,8 мес на сорафенибе (ОР = 0,83; 95% ДИ: 0,70, 0,98; P=0,014)
- Побочные эффекты были в большинстве случаев управляемы:
 - Наиболее часто (≥20%) наблюдались диарея, артериальная гипертензия (АГ), утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, ладонно-подошвенный синдром, потеря веса, рвота, астения и запор
 - Наиболее частыми (≥10%) выраженными (3-4 степень) были АГ, диарея и утомляемость

* ВБП — выживаемость без прогрессирования

реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНЛИТА®

Регистрационный номер: ЛП 002115

Международное непатентованное название: акситиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

Активное вещество: акситиниб 1 мг или 5 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат (32,00/ 56,00 мг), кроскармеллоза натрия, магния стеарат; пленочная оболочка — ципадрай красный.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE17

Показания к применению

Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к акситинибу и другим компонентам препарата;
- Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- Артериальные тромбозы в течение предше-

ствующих 12 месяцев;

- Венозные тромбозы в течение предшествующих 6 месяцев;
- Метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующего лечения;
- Недавно перенесенные или имеющиеся в настоящее время желудочно-кишечные кровотечения;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

С осторожностью

Акситиниб должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска артериальных тромбозов, венозных тромбозов или имеющих их в анамнезе; у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией; у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

Способ применения и дозы

Внутри. Прием препарата не зависит от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза — 5 мг 2 раза в сутки с интервалом приблизительно 12 часов. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую

дозу в обычное для нее время. Повышение и снижение дозы препарата рекомендуется проводить в зависимости от индивидуальной оценки безопасности и переносимости.

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени: коррекция дозы при нарушении функции легкой степени тяжести не требуется. При нарушении функции печени средней степени тяжести рекомендуется снижение дозы акситиниба примерно вдвое. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение препарата не изучалось.

Применение у больных с нарушением функции почек: при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. При тяжелом нарушении функции почек препарат Инлита® следует принимать с осторожностью.

Побочное действие

Наиболее частыми (≥ 20%) нежелательными реакциями на фоне терапии акситинибом являлись диарея, повышение артериального давления, утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, снижение массы тела, рвота, астения и запор.

Передозировка

Специфическое лечение передозировки акситиниба не разработано. При подозрении на передозировку следует приостановить терапию акситинибом и провести необходимое поддерживающее лечение.

Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита®

Литература

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-002115 от 01.07.2013 г.). 2. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1931-1939. 3. Escudier B, Eisen T, Porta C et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii165-vii171, 2012. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. Version 1. 2013. NCCN.org



Российская общественная
организация
«Мужское здоровье»



Российское
общество
урологов

XI конгресс

«Мужское здоровье»

с международным участием

При поддержке общественных
профессиональных медицинских организаций

Дорогие коллеги, друзья, дамы и господа!

Приглашаем Вас принять участие в XI Российском конгрессе «Мужское здоровье», который пройдет в г. Сочи – курорте федерального значения и летней столице России.

В рамках научной программы конгресса будут обсуждаться наиболее актуальные вопросы мужского здоровья в формате междисциплинарного подхода возможности диагностики и лечения с учетом достижений фундаментальной науки в области медицины и многое другое.

Место проведения:

гостиница Пуллман Сочи Центр 5*, г. Сочи,
ул. Орджоникидзе 11

Сроки проведения:

27–29 апреля 2015 г.

Срок подачи тезисов:

до 15 марта 2015 г. Тезисы высылать
на roo.rusmh@gmail.com

Требования к присылаемым материалам:

- шрифт Times New Roman,
- одинарный интервал,
- размер шрифта 12 пт.,
- максимальный объем одна страница А4.

Тезисы, поступившие после 15 марта 2015 г.
рассматриваться не будут!

Лучшие работы и доклады, отобранные
Междисциплинарным советом, традиционно будут
отмечены специальными премиями и дипломами

Технический организатор:

ООО «Научно-методический организационный
медицинский центр».

Координаты оргкомитета:

ЛАЛАБЕКОВА Марина Валерьевна,
исполнительный директор
+7 (499) 432-96-22, marina.lal@mail.ru

ОХОБОТОВ Дмитрий Александрович,
ученый секретарь РОО «Мужское здоровье»
14072003m@gmail.com

С дополнительной информацией можно ознакомиться
на сайте конгресса www.rusmh.org

По вопросам бронирования гостиниц, трансфера и
организации культурной программы обращаться в
оргкомитет

ПРОДЛЕВАЕТ ЖИЗНЬ

больным местно-распространенным
и/или метастатическим ЭР+ РМЖ в постменопаузе*

Фазлодекс®
фулвестрант **500 мг**



**При рецидиве или первом прогрессировании заболевания
после/на фоне проведенной терапии антиэстрогенами**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: ЛС-000855. **Торговое название препарата:** Фазлодекс® **Международное непатентованное название:** фулвестрант. **Лекарственная форма:** раствор для внутримышечного введения. Показания к применению: Местно-распространенный или диссеминированный рак молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе при прогрессировании после или на фоне терапии антиэстрогенами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фулвестранту или любому другому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при нарушениях функции почек и печени. Способ применения и дозы: внутримышечно, путем медленной (в течение 1-2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области. **ВЗРОСЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ ЖЕНСКОГО ПОЛА (ВКЛЮЧАЯ ПОЖИЛОЙ ВОЗРАСТ): РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОЗА – 500 МГ 1 РАЗ В МЕСЯЦ. ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ ТЕРАПИИ: 500 МГ 2 РАЗА В МЕСЯЦ (ВТОРОЕ ВВЕДЕНИЕ – ЧЕРЕЗ 2 НЕДЕЛИ ПОСЛЕ ПЕРВОЙ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА).** Дозировку у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. **Побочное действие:** наблюдавшиеся нежелательные реакции представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1 - < 10\%$); нечасто ($\geq 0,1 - < 1\%$). *Со стороны системы пищеварения:* очень часто – тошнота; часто – рвота, диарея, анорексия. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – ощущение жара (“приливы”), тромбоз эмболия. *Со стороны кожи и кожных придатков:* часто – сыпь. *Местные реакции:* очень часто – реакции в месте введения препарата, включая слабо выраженные транзиторные боль и воспаление; нечасто – кровотечение, гематома в месте введения. *Со стороны мочеполовой системы:* часто – инфекции мочевыводящих путей; нечасто – вагинальный кандидоз, бели, вагинальные кровотечения. *Со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень часто – повышение активности “печёночных” ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы); часто – повышение концентрации билирубина; нечасто – печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы. *Прочие:* очень часто – астения; часто – головная боль, реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница). **Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.**

Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Дата утверждения – 26.12.2012

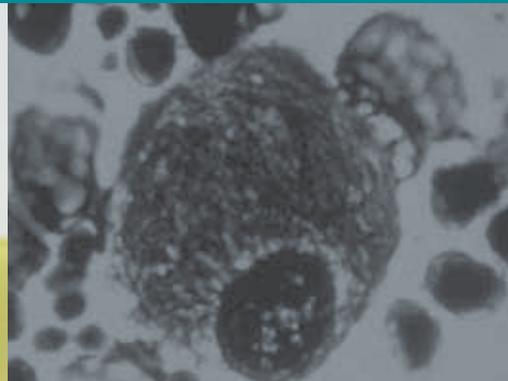
***Применение Фазлодекса 500 мг обеспечивает увеличение общей выживаемости больных по сравнению с применением Фазлодекса 250 мг (ОР 0.81 (95%ДИ 0.69-0.96), $p=0.016$ (номинальное значение). Di Leo A, et al. Cancer Res 2012;72(24 Suppl):Abstract nr S1-4., Di Leo A, et al. J Natl Cancer Inst. 2014 Jan;106(1):djt337**

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: 7 (495) 799 56 98,
www.astrazeneca.ru

AstraZeneca

Болезнь Гоше

Диагноз:
Легко подтвердить
Стандарт лечения:
Церезим®
...и он может жить
полноценной жизнью



Когда симптомы не позволяют поставить знакомый диагноз,
подумайте о том, что это редкое заболевание.

genzyme
A SANOFI COMPANY

Краткое описание препарата: Торговое название: ЦЕРЕЗИМ®. Активный ингредиент: Имиглюцераза 200 ЕД или 400 ЕД. Вспомогательные вещества: маннитол, натрия цитрата дигидрат, лимонной кислоты моногидрат, полисорбат 80. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Показания к применению: Для длительной ферменто-заместительной терапии у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейронопатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейронопатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые не неврологические проявления данного заболевания. К не неврологическим проявлениям болезни Гоше относятся один или более из следующих симптомов: • анемия (после исключения других причин, таких, как дефицит железа) • тромбоцитопения • костные заболевания (после исключения других причин, таких, как дефицит витамина D) • гепатомегалия и спленомегалия

Противопоказания: Повышенная чувствительность к активному ингредиенту или другим компонентам препарата.

С осторожностью: Следует соблюдать осторожность при введении препарата пациентам, у которых наблюдается образование антител или симптомов повышенной чувствительности к Церезазе (альглюцеразе).

Способ применения и дозы: Для внутривенной инфузии. Перед применением содержимое каждого флакона следует восстановить водой для инъекций, объединить несколько флаконов в зависимости от предписанной дозы и развести раствором NaCl 0,9 % для в/в инъекций до общего объема 100-200 мл, после чего вводить путем в/в инфузии в течение 1-2 часов или со скоростью, не превышающей 1 Ед/кг массы тела в минуты. Восстановление и разведение препарата следует проводить в асептических условиях. Применение начальных доз в 60 Ед/кг массы тела однократно каждые 2 недели в течение 6 месяцев показало улучшение гематологических и висцеральных параметров, и в дальнейшем приводило к приостановлению прогрессирования или уменьшению выраженности костных поражений. Применение доз ниже 2,5 Ед/кг массы тела три раза в неделю или однократное введение 15 Ед/кг массы тела каждые 2 недели показало улучшение гематологических параметров и снижение органомегалии, но не влияло на параметры костной системы.

Побочное действие: К наиболее частым нежелательным реакциям (приблизительно 3 % пациентов) при применении препарата относятся реакции повышенной чувствительности. Симптомы появились во время проведения инфузии или же вскоре после ее окончания; они включали в себя зуд, приливы, крапивницу/ангионевротический отек, дискомфорт в области грудной клетки, тахикардию, цианоз, респираторные симптомы и парестезию.

Перед применением ознакомьтесь с подробной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Владелец регистрационного удостоверения: «Джензайм Европа Б.В.», Нидерланды,
Фирма-производитель (выпускающий контроль качества): «Джензайм Лтд.», Великобритания
Церезим® - зарегистрированная торговая марка
Регистрационное удостоверение в России ПН013386/01
Джензайм, компания группы Санофи | 125009, г. Москва, ул. Тверская, д.22
Тел: (495) 721-14-00 | Факс: (495) 721-14-11 | www.genzyme.com | www.cerezyme.com