

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **38** **ТОМ 15**  
**2019**

ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ  
И РАДИОЛОГИЯ №3

Целесообразность назначения двойной таргетной терапии при HER2-позитивном раннем раке молочной железы

14

Новый стандарт лечения серозного рака яичников

24

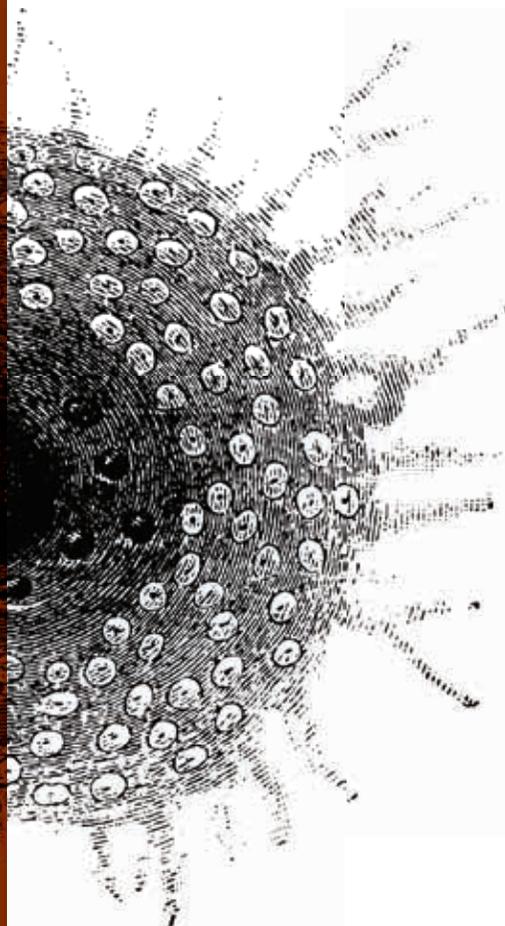
Атезолизумаб во второй линии терапии распространенного уротелиального рака мочевого пузыря

30



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала



# ВОЗЬМИТЕ ПОД КОНТРОЛЬ

## BRCA-ассоциированный рак яичников с препаратом Линпарза

Первый в своем классе PARP-ингибитор, применение которого значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников с наличием мутации *BRCA1/2*<sup>1</sup>

Поддерживающая терапия препаратом Линпарза **статистически значимо увеличивает выживаемость без прогрессирования** у больных с платиночувствительным рецидивом рака яичников с мутацией *BRCA1/2* до **11,2 месяца** в сравнении с 4,3 месяца при использовании плацебо и **снижает риск прогрессирования на 82%** (ОР 0,18; 95% ДИ 0,10-0,31;  $p < 0,0001$ )<sup>1</sup>

Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза, капсулы 50 мг (ЛП-003716 от 11.07.2016 с изменениями от 07.08.2017) с учетом изменения 1.

Регистрационный номер: ЛП-003716 от 11.07.2016. Торговое наименование: Линпарза. Международное непатентованное наименование: олапариб. Лекарственная форма: капсулы 50 мг. Показания к применению: поддерживающая монотерапия при платиночувствительном рецидиве серозного эпителиального рака яичников, маточных труб или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с наличием герминальной (наследственной) мутации гена *BRCA* и/или соматической мутации гена *BRCA* (возникшей в клетках опухоли) у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащий режим химиотерапии. Противопоказания: повышенная чувствительность к олапарибу или любому из компонентов препарата; беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); нарушение функции почек тяжелой степени; нарушение функции печени средней и тяжелой степени; дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). С осторожностью: совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A и ингибиторами P-gp. Способ применения и дозы: внутрь по 400 мг (8 капсул) 2 раза в сутки (суточная доза 800 мг). Пациентки должны начать поддерживающую терапию препаратом Линпарза не позднее 8 недель после завершения курса химиотерапии, содержащей препарат платины. Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования основного заболевания. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациенток смотрите в полном варианте инструкции. Побочное действие: наблюдавшиеся нежелательные реакции 3 и выше степеней СТCAE представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ). *Нарушения метаболизма и питания:* нечасто – снижение аппетита. *Нарушения со стороны нервной системы:* нечасто – головная боль, головокружение. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – тошнота, рвота, диарея; нечасто – боль в верхней части живота, стоматит. *Общие нарушения и реакции в месте введения:* часто – утомляемость (включая астению). *Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований (приведена частота отклонений результатов лабораторных исследований, а не отмеченных нежелательных реакций):* очень часто – анемия (снижение концентрации гемоглобина), лимфопения (снижение количества лимфоцитов), часто – нейтропения (снижение абсолютного количества нейтрофилов), тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов), нечасто – повышение концентрации креатинина в крови. Рекомендуется выполнять клинический анализ крови до начала терапии, повторять его ежемесячно в течение первых 12 месяцев терапии, и затем – периодически для мониторинга клинически значимых изменений гематологических параметров во время лечения, которые могут потребовать приостановки терапии или снижения дозы препарата и/или дополнительного лечения.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию.

1. Ledermann, J, et al. 2014. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 15(8), pp.852-856.

LYN\_RU-4512 Дата одобрения: 07/09/2018 Дата истечения: 07/09/2020

ПРОФЕССИОНАЛ 5+

# КОНФЕРЕНЦИЯ РУКОВОДИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

ПОВЫШЕНИЕ  
ЭКОНОМИЧЕСКОЙ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ  
МЕДИЦИНСКОЙ  
ОРГАНИЗАЦИИ

18 -19 ноября  
МОСКВА

 [facebook.com/prof5plus.ru](https://facebook.com/prof5plus.ru)

 [instagram.com/prof5plus](https://instagram.com/prof5plus)

 +7 (499) 993-03-25    +7 (996) 965-88-59

 [info@prof5plus.ru](mailto:info@prof5plus.ru)     [www.prof5plus.ru](http://www.prof5plus.ru)



Российское общество  
по контрацепции

# 20/11/19

## 09:00 – 18:00

Москва, Новый Арбат, 36  
здание Правительства Москвы  
Малый конференц-зал

### XXIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

# АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ: АКТУАЛЬНЫЕ И ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ

Научные руководители:

**Серов Владимир Николаевич**

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

**Прилепская Вера Николаевна**

Доктор медицинских наук, профессор



## МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>

127051, Россия, Москва, +7 495 699 14 65 [www.medq.ru](http://www.medq.ru)  
Большой Каретный пер., 7 +7 495 699 81 84 [info@medq.ru](mailto:info@medq.ru)

Эффективная фармакотерапия. 2019.  
Том 15. № 38.  
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

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

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

## Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2019.  
Volume 15. Issue 38.  
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

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

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

## Editorial Board

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

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

### Аллергология и иммунология

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

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,  
Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

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

### Кардиология и ангиология

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

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, G.Ye. IVANOVA,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

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

## Editorial Board

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

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

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

### Allergology and Immunology

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

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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

#### Psychiatry

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

### **Онкология, гематология и радиология**

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

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛЁВА

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фото съемка** И. ЛУКЬЯНЕНКО

### **Oncology, Hematology and Radiology**

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

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** A. KYAZHINA, N. FROLOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** I. LUKYANENKO

Тираж 10 000 экз. Выходит 4 раза в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

Print run of 10 000 copies. Published 4 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

# Содержание

## Люди. События. Даты

Поддерживающая терапия и ее значение  
в современной онкологии 8

Компании «Берингер Ингельхайм» и OSE Immunotherapeutics  
объявили о введении моноклонального антитела BI 765063  
первому пациенту в клиническом исследовании фазы I 12

## Ретроспективные исследования

С.С. СИДОРОВА, Д.М. ПОНОМАРЕНКО,  
Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Е.А. РЫБКИНА,  
З.В. ДЬЯКОНЕНКО, Д.А. БОГОМОЛОВ, И.Д. КЛИМОВА  
Клинический опыт применения двойной таргетной  
блокады (пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел)  
в неoadъювантной терапии раннего  
HER2-положительного рака молочной железы 14

М.Г. ЛЕОНОВ, Т.В. ШЕЛЯКИНА, Х.У. АХМАТХАНОВ  
Определение факторов риска возникновения рака шейки  
матки среди женского населения Чеченской Республики 20

## Лекции для врачей

С.В. ХОХЛОВА  
Новое в лечении high grade серозного рака яичников 24

## Клиническая практика

С.С. СИДОРОВА, Д.М. ПОНОМАРЕНКО,  
Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, С.П. СИДОРОВ, Е.А. РЫБКИНА,  
З.В. ДЬЯКОНЕНКО, Е.В. СЕРЕДКИН, О.В. БАКЛАНОВА  
Применение анти-PD-L1 моноклонального антитела  
атезолизумаба во второй линии терапии  
распространенного уротелиального рака мочевого пузыря 30

Р.А. МУРАШКО, А.В. ЯЩЕНКО, М.Г. ЛЕОНОВ,  
Р.В. КОНЬКОВ, А.Ю. ГОРЯЙНОВА  
Ведение пациентов с местнораспространенным раком  
прямой кишки с гнойно-воспалительными  
осложнениями и наличием свищевого хода 36

## Медицинский форум

Иммунотерапия немелкоклеточного рака легкого:  
осталось ли место для химиотерапии? 40

Новые возможности таргетной терапии  
при нерезектабельном гепатоцеллюлярном раке:  
что сегодня мы можем предложить пациентам 44

# Contents

## People. Events. Dates

Supportive Therapy and Its Importance  
in Modern Oncology

Beringer Ingelheim Company and OSE Immunotherapeutics  
Announced the Introduction of BI 765063 Monoclonal Antibody  
to the First Patient in the 1<sup>st</sup> Phase Clinical Trial

## Retrospective Studies

S.S. SIDOROVA, D.M. PONOMARENKO,  
D.Yu. YUKALCHUK, Ye.A. RYBKINA,  
Z.V. DYAKONENKO, D.A. BOGOMOLOV, I.D. KLIMOVA  
Clinical Experience of Dual Targeted Blockade  
(Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel)  
in Neoadjuvant Therapy of Early HER-2-Positive  
Breast Cancer

M.G. LEONOV, T.V. SHELYAKINA, Kh.U. AKHMATKHANOV  
Determination of Risk Factors for Cervical Cancer Among  
the Female Population of the Chechen Republic

## Clinical Lectures

S.V. KHOKHLOVA  
New in High Grade Serous Ovarian Cancer Treatment

## Clinical Practice

S.S. SIDOROVA, D.M. PONOMARENKO,  
D.Yu. YUKALCHUK, S.P. SIDOROV, Ye.A. RYBKINA,  
Z.V. DYAKONENKO, Ye.V. SEREDKIN, O.V. BAKLANOVA  
Application of Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody  
Atezolizumab in Second Line Therapy of Common  
Urothelial Bladder Cancer

R.A. MURASHKO, A.V. YASHCHENKO,  
M.G. LEONOV, R.V. KONKOV, A.Yu. GORYAYNOVA  
Management of Patients with Locally Advanced  
Rectal Cancer with Purulent-Inflammatory  
Complications and the Presence of Fistula

## Medical Forum

Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer:  
Is There Room for Chemotherapy?

New Opportunities for Targeted Therapy  
in Unresectable Hepatocellular Cancer:  
What We Can Offer Patients Today



**ПЕРЬЕТА®**  
пертузумаб

## ЦЕЛЬ – ИЗЛЕЧЕНИЕ



**ПЕРЬЕТА®**  
в комбинации  
с трастузумабом  
и химиотерапией в адьювантном  
режиме HER2-положительного  
раннего рака молочной железы<sup>1</sup>

- Снижает относительный риск рецидива до 24% у пациенток из группы высокого риска рецидива заболевания<sup>1</sup>
- Включена в перечни ЖНВЛП и ОНЛС на 2019 год<sup>2</sup>

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

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

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

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





# Поддерживающая терапия и ее значение в современной онкологии

*Об эффективности лечения злокачественных новообразований и улучшении качества жизни онкологических больных трудно говорить в ситуации, когда противоопухолевая терапия проводится препаратами, вызывающими тяжелые побочные эффекты. Не случайно тема поддерживающей терапии онкологических больных сегодня крайне актуальна. Каким образом достижения в лечении рака приводят к росту такого показателя, как распространенность, и чем эта тенденция позитивна, на пресс-конференции компании «Сандоз», посвященной поддерживающей терапии и ее влиянию на качество жизни и прогноз пациентов, рассказали Антон Владимирович СНЕГОВОЙ, д.м.н., профессор, заведующий отделением амбулаторной химиотерапии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, председатель правления Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии, Лали Михайловна КОГОНИЯ, д.м.н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, профессор кафедры паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, председатель рабочей группы по разработке и созданию практических рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), член Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), член Американской ассоциации клинических онкологов (ASCO), член Европейской ассоциации клинических онкологов, Людмила Григорьевна ЖУКОВА, д.м.н., профессор, заместитель директора по онкологии Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы, член правления RUSSCO, член ASCO.*

**З**а десять лет уровень распространенности злокачественных новообразований в России увеличился на 38,8%: если в 2007 г. он составлял 1783,9 случая на 100 000 населения, то в 2017 г. – 2475,3 случая на 100 000 населения. Рост показателя эксперты связывают с успехами отечественной медицины: с ростом заболеваемости и выявляемости увеличивается и выживаемость онкологических пациентов. Так, доля пациентов, умерших в течение первого года после установления диагноза, снизилась с 30 (2016 г.) до 22% (2017 г.)<sup>1</sup>.

## История вопроса

Термин поддерживающей терапии был предложен Международной

ассоциацией по поддерживающей терапии в онкологии в 2008 г., а уже в 2009 г. в России состоялся первый семинар по этой теме.

Чуть более десяти лет назад на отечественном фармацевтическом рынке появились биосимиляры – препараты, позволяющие корректировать побочные эффекты химиотерапии. Например, филграстим применяется против одного из самых тяжелых побочных эффектов – фебрильной нейтропении.

В 1980–90-х гг. химиотерапия стала основным методом противоопухолевого лечения. Однако многие пациенты отказывались от нее из-за невыносимых тошноты и рвоты. Кратность этих побочных явлений могла достигать до 30–40 раз

в день. Испытав такие ощущения, на второй-третий раз пациенты отказывались от курса химиотерапии. Это подвигло ученых к созданию не только препаратов для терапии онкологических заболеваний, но также лекарственных средств и методик, направленных на облегчение осложнений.

Осложнения повышают риск смертности. И если вероятность летального исхода от тошноты минимальная, то от инфекционных осложнений высокая. Не случайно одна из целей назначения поддерживающей терапии – профилактика фебрильной нейтропении с помощью специализированных препаратов, восстанавливающих функцию костного мозга после лекарствен-

<sup>1</sup> Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018, С. 5, 11.



## Здравоохранение сегодня

ного противоопухолевого лечения и защищающих от инфекционных осложнений.

В конце 1980-х – начале 1990-х гг. впервые было показано, что у больных раком поджелудочной железы, которые получали вместе с химиотерапией поддерживающую терапию, общая выживаемость значительно выше.

### Концепция качества жизни

Концепция качества жизни появилась в России в 1990-е гг. Ее активно развивали врачи Санкт-Петербурга под руководством профессора А.А. Новика. Они сформулировали понятие «качество жизни», разработали методологию исследования этого понятия, основные направления его применения в медицине. Теперь онкологических пациентов разделяют на группы в зависимости от диагноза и состояния, определяют степень необходимой им помощи.

Начиная с 1990-х гг. качество жизни пациентов по важности занимает второе место после показателей общей выживаемости при любой лекарственной терапии, в частности противоопухолевой. Такого принципа придерживаются эксперты Всемирной организации здравоохранения. Сегодня можно не только бороться с осложнениями противоопухолевого лечения, но и предотвращать их развитие. Препараты поддерживающей терапии позволяют значительно ускорить восстановление иммунной защиты после химиотерапии.

Фебрильная нейтропения – следствие химиотерапии может вызывать септическое состояние и угрожать жизни пациентов. Поэтому назначение препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) при иммунных осложнениях и идиопатической нейтропении крайне важно. Дополнительная поддерживающая терапия должна назначаться всем пациентам, получающим противоопухолевое лечение, причем сразу после установления диагноза. Объем и варианты поддерживаю-

щего лечения у пациентов различны. Но с помощью сопроводительного лечения онкологи должны не только бороться с осложнениями, но и профилировать их. На заре развития противоопухолевого лечения многие пациенты умирали от инфекционных осложнений. И тогда европейские врачи, которые по праву считаются первопроходцами в данном направлении, поняли: чтобы улучшить результаты лечения, создания новых мощных препаратов недостаточно. Надо также разработать методологию, чтобы пациент смог перенести мощное лечение.

### Можно ли поставить знак равенства?

Можно ли поставить знак равенства между поддерживающей терапией и паллиативной помощью? Этот вопрос часто возникает у пациентов. И врач обязан объяснить им разницу.

Поддерживающая терапия необходима всем онкологическим больным, она улучшает качество жизни и увеличивает ее продолжительность. Основная цель поддерживающей терапии – помочь пациенту перенести назначенное ему противоопухолевое лечение. Для этого необходимо избавить больного от тошноты, провести профилактику инфекционных осложнений, поднять уровень гемоглобина, улучшить общее состояние и повысить физическую активность. Задача паллиативной помощи иная – улучшить качество оставшейся жизни, когда противоопухолевое лечение уже не помогает. И здесь важно бороться с хроническим болевым синдромом.

Паллиативная помощь предназначена пациентам с четвертой стадией заболевания. Ее основная цель – облегчить симптомы. Если врачи не могут вылечить пациента, это не значит, что они не могут ему помочь.

В приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 915н «Об утверждении Порядка оказания ме-

дицинской помощи населению по профилю „онкология“» содержится раздел «паллиативная медицинская помощь», в котором дано определение этого понятия. Вычленение понятия «паллиативная медицинская помощь в клинической онкологии» позволяет начать подготовку кадров этого профиля. Онколог не в состоянии решать все вопросы, касающиеся и методов лечения, и поддерживающей терапии, и паллиативной помощи. Паллиативной помощью должны заниматься отдельные специалисты.

В России у истоков этой области медицины стоит заведующий кафедрой паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова профессор Г.А. Новиков. Он разработывает паллиативную помощь на протяжении последних 30 лет. Благодаря его усилиям и работе его кафедры был принят указанный закон. Первая в России кафедра паллиативной медицины была организована в 2013 г., а в марте 2018 г. ее сотрудниками было подготовлено около 2000 специалистов этого профиля. Но если поддерживающая терапия уже присутствует в клинических рекомендациях на протяжении шести лет, то рекомендации по паллиативной помощи еще только предстоит разработать.

### Положение дел в Москве

За последние несколько лет закупка препаратов Г-КСФ для поддерживающей, или сопроводительной, терапии увеличилась в полтора раза. После консультации в крупном онкологическом учреждении пациент получает рекомендации не только по тактике лечения, схеме химиотерапии, но и по поддерживающей терапии. Онкологи на местах имеют возможность проводить коррекцию осложнений. Изменилась и сама процедура применения препаратов, что позволило избавить пациентов от ежедневных визитов в клинику для их введения.

При поддержке Департамента здравоохранения г. Москвы недавно

ОНКОЛОГИЯ



## Здравоохранение сегодня

было достигнуто предварительное соглашение с Фондом обязательного медицинского страхования (ОМС) г. Москвы о введении нового тарифа ОМС по коррекции осложнений после фебрильной нейтропении. Это очень важное достижение, поскольку пациенты, у которых развивается фебрильная нейтропения, к сожалению, оказываются самыми незащищенными. Теперь появится возможность оказывать этим пациентам качественную и своевременную помощь в рамках ОМС. Улучшается маршрутизация больных с развившимися осложнениями. Это позволяет экстренно оказывать им неотложную помощь в случае возникновения серьезных осложнений на фоне лечения. Особое внимание уделяется и просветительской работе: пациентов обучают обращать внимание на ранние

тревожные симптомы, свидетельствующие о развитии тяжелых осложнений, а также инструктируют, как действовать при их возникновении. Эта работа крайне важна, поскольку в профилактике осложнений пациент является полноценным членом команды, которая борется за его жизнь и здоровье. Немотивированный и неподготовленный пациент может пропустить тревожные симптомы. Благодаря поддерживающей терапии удается «отвязать» многих пациентов от больничной койки и позволить им вести полноценную жизнь.

### Возможности регионов

В этом году на лекарственное обеспечение онкологических пациентов государство выделило денежных средств практически в два раза больше, чем в прошлом. Врачи имеют возможность назначать под-

держивающую терапию, главное – не забывать об этом.

Конечно, регионы различаются по своим возможностям. Когда в 2008–2009 гг. направление поддерживающей терапии только начинало развиваться, разница в возможностях между регионами и Москвой была колоссальной. Сегодня ситуация изменилась кардинально. У региональных онкологов есть все возможности для проведения адекватной поддерживающей терапии или профилактики и коррекции осложнений. Современные методики уже применяют врачи Санкт-Петербурга, Северо-Западного региона, Центрального федерального округа, Томска, Тюмени.

Технологии и препараты, которые применяются в развитых странах, в настоящее время зарегистрированы и в России. ☺



## • конференции • выставки • семинары •

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

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

**Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.**

**Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!**

# Инлита® рекомендована в качестве второй линии терапии мПКР после любого предшествующего лечения<sup>1,2</sup>



- ▶ **ИНЛИТА® способствует увеличению медианы ВВП на 43% по сравнению с сорафенибом во второй линии терапии мПКР<sup>3</sup>**
- ▶ **ИНЛИТА® – единственный ИТК, позволяющий индивидуально повышать дозу для достижения максимальной эффективности<sup>4,5</sup>**

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНЛИТА®

Регистрационный номер: ЛЛП 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, кроскармеллоза натрия, магния стеарат; пленочная оболочка – опадой 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 C по классификации Чайлд-Пью);
- Артериальные тромбозы в течение предшествующих 12 месяцев;
- Венозные тромбозы в течение предшествующих 6 месяцев;
- Метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующее лечение;
- 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 и у пациентов с нарушением функции печени средней тяжести (класс B по классификации Чайлд-Пью). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина <15 мл/мин) следует соблюдать осторожность при применении акситиниба.

**Способ применения и дозы**

Внутрь. 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 обычный 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 печени 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 с легкой до тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина 15–89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности препарат Инлита® следует принимать с осторожностью.

**Побочное действие**

Следующие побочные явления отмечались часто (≥1 % и <10 %) и очень часто (≥10 %): повышение артериального давления, кровотечения (в том числе носовое кровотечение, гематурия, ректальное кровотечение, кровоизлияние в головной мозг, желудочное кровотечение и кровотечение в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта); венозные эмболические и тромботические явления (в том числе легочная эмболия, окклюзия/тромбоз вены сетчатки и тромбоз глубоких вен), артериальные эмболические и тромботические явления (в том числе транзиторная ишемическая атака и острое нарушение мозгового кровообращения), явления сердечной недостаточности (в том числе сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, сердечно-легочная недостаточность, дисфункция левого желудочка, сниженная фракция выброса и правожелудочковая недостаточность); гипотиреоз, гипертиреоз; шум в ушах; диарея, рвота, тошнота, боль в области живота, стоматит, запор, диспепсия, геморрой, боль в верхней части живота, перфорация желудочно-кишечного тракта, свищи, метеоризм, глоссодыния; снижение аппетита, дегидратация, гиперкальциемия, гиперкальциемия, гипокальциемия; головная боль, дисгевзия, головокружение; артралгия, боль в конечностях, миалгия; анемия, полицитемия, тромбоцитопения; диспноэ, кашель,

дисфония, кровохарканье, боль в ротовой полости; синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ладонно-подошвенный синдром), кожная сыпь, сухость кожи, эритема, кожный зуд, алопеция; протинурия, почечная недостаточность; повышенная утомляемость, астения, воспаление слизистой оболочки; снижение массы тела; повышение концентрации креатинина, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, липазы, амиллазы; гипогликемия, гипергликемия, снижение концентрации бикарбонатов, гипернатриемия, гипонатриемия, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, снижение количества тромбоцитов, белых кровяных телец, лимфоцитов, снижение гемоглобина, повышение концентрации тиреотропного гормона.

**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®.

**Список литературы**

1. Bernard Escudier, Camillo Porta, Manuela Schmidinger et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology Feb 2019.
2. Носов Д. А., Волкова М. И., Гладков О. А., Попов А. М., Харкевич Г. Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака // Экокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3&2, 2018 (том 8). С. 440–446
3. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1931–1939.
4. B. Rini, M. Garrett, D. Poland, et al. Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. The Journal of Clinical Pharmacology 2013 53(5) 491–504
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-002115 от 01.07.2013 г. Дата переоформления РУ 02.07.2018).



# Компании «Берингер Ингельхайм» и OSE Immunotherapeutics объявили о введении моноклонального антитела BI 765063 первому пациенту в клиническом исследовании фазы I

*Первый в своем классе<sup>1</sup> запатентованный ингибитор контрольной точки BI 765063 разрабатывается в рамках соглашения о сотрудничестве между компаниями «Берингер Ингельхайм» и OSE Immunotherapeutics. Получение разрешения на проведение клинического исследования и введение изучаемого препарата первому пациенту дало старт поэтапным выплатам компании «Берингер Ингельхайм» в адрес компании OSE Immunotherapeutics, общий объем которых составит 15 млн евро.*

Компании «Берингер Ингельхайм» и OSE Immunotherapeutics 28 октября 2019 г. объявили, что первому пациенту, включенному в клиническое исследование фазы I, была введена доза моноклонального антитела BI 765063 (ранее известного как OSE-172) – антагониста сигнального регуляторного белка альфа (SIRP-альфа), предназначенного для терапии пациентов с прогрессирующими солидными опухолями. BI 765063 – моноклональное антитело, антагонист ингибитора контрольных точек миелоидных клеток SIRP-альфа. BI 765063 препятствует соединению CD47, лиганда рецептора SIRP-альфа, собственно с SIRP-альфа и тем самым нарушает передачу сигналов, способных снижать противоопухолевые свойства клеток костного мозга. Задача исследования фазы I – подбор корректной дозы миелоидного ингибитора контрольных точек BI 765063, применяемого как в монорежиме, так и в комбинации с моноклональным антителом, ингибитором контрольных точек Т-лимфоцитов BI 754091, антагонистом PD-1, разработанным компанией «Берингер Ингельхайм». «Мы очень довольны прогрессом, достигнутым по программе исследования BI 765063. Введение

терапевтической дозы препарата первому пациенту – важный этап в процессе его разработки. Появление моноклональных антител, блокирующих контрольные точки миелоидных клеток, в клинической практике подтверждает стремление компании «Берингер Ингельхайм» создать новую волну инноваций в иммунотерапии рака для повышения эффективности лечения пациентов с трудноизлечимыми новообразованиями», – заявил Джонатон СЕДЖВИК (Jonathon SEDGWICK), профессор, старший вице-президент и руководитель глобального подразделения исследований в области иммунологической терапии рака и иммуномодуляции компании «Берингер Ингельхайм». «Мы рады начать первую фазу клинических исследований применения новой молекулы, воздействующей на белок SIRP-альфа, у человека. Мы верим, что она обладает огромным потенциалом в лечении солидных опухолей, – подчеркнул Алексис ПЕЙРОЛЕС (Alexis PEYROLES), руководитель компании OSE Immunotherapeutics. – Это один из многих ожидаемых нами этапов сотрудничества с нашим партнером – компанией «Берингер Ингельхайм», и мы надеемся на скорое внедрение этого потенциально

революционного метода лечения в клиническую практику. Подобные достижения в изучении новых соединений, открытых нашей R&D-командой, обеспечивают компании OSE стабильную финансовую базу, которая позволит нам значительно расширить портфель первых в своем классе разработок в области иммуноонкологии».

Исследование проводится компанией OSE Immunotherapeutics в рамках соглашения, в соответствии с которым компания «Берингер Ингельхайм» получила исключительные права на BI 765063. Получение разрешения на проведение клинического исследования 15 марта 2019 г. и подбор дозы изучаемого препарата для первого пациента в рамках фазы I дали старт поэтапным выплатам компании «Берингер Ингельхайм» в адрес компании OSE Immunotherapeutics, общий объем которых составит 15 млн евро. Цель данного исследования – оценить безопасность, фармакокинетику, фармакодинамику и предварительную эффективность иммунотерапии у пациентов с распространенными солидными опухолями. 🌟

*Источник: пресс-релиз компании «Берингер Ингельхайм»*

<sup>1</sup> BI 765063 (OSE-172) – OSE Immunotherapeutics // [ose-immuno.com/en/ose-product/ose-172/](http://ose-immuno.com/en/ose-product/ose-172/)

# Интернет-магазин медицинской книги [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

**ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

**Зайдите к нам!**



# Клинический опыт применения двойной таргетной блокады (пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел) в неоадъювантной терапии раннего HER2-положительного рака молочной железы

С.С. Сидорова, Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, Е.А. Рыбкина,  
З.В. Дьяконенко, Д.А. Богомолов, И.Д. Климова

Адрес для переписки: Светлана Сергеевна Сидорова, s\_kopinina@mail.ru

Для цитирования: Сидорова С.С., Пономаренко Д.М., Юкальчук Д.Ю. и др. Клинический опыт применения двойной таргетной блокады (пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел) в неоадъювантной терапии раннего HER2-положительного рака молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 38. С. 14–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-38-14-18

*Проведен ретроспективный анализ результатов (клинический и патоморфологический ответ) лечения 20 пациенток, получавших неоадъювантную терапию комбинацией пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела на базе отделения дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии солидных опухолей Иркутского областного онкологического диспансера в 2017–2019 гг. Доказана целесообразность назначения двойной таргетной блокады в неоадъювантном режиме у пациенток с ранним HER2-позитивным раком молочной железы с неблагоприятным прогнозом.*

**Ключевые слова:** HER2-позитивный рак молочной железы, неоадъювантная терапия, трастузумаб, пертузумаб

## Введение

Как в мире, так и в России рак молочной железы (РМЖ) сохраняет ведущие позиции в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. В общей структуре онкологической заболеваемости в РФ в 2017 г. РМЖ (11,5%) занимал второе место после рака кожи (12,5%, с меланомой – 14,2%). РМЖ (21,0%) является ведущей онколо-

гической патологией у женского населения РФ [1].

В 2018 г. в Российской Федерации с впервые установленным диагнозом РМЖ поставлено на учет 64 544 больных. В Сибирском федеральном округе зарегистрирована 7971 пациентка, в том числе в Иркутской области – 1165 [2].

Несмотря на то что свыше 70% пациенток имеют раннюю стадию

РМЖ [2], смертность от него среди женского населения сохраняется на высоком уровне – почти 30 на 100 тыс. населения [1].

Общая и бессобытийная выживаемость при раннем РМЖ зависит не только от стадии заболевания, но и от молекулярно-биологического подтипа опухоли. Основным фактором высокого риска рецидива – гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) на поверхности опухолевой клетки, относящегося к трансмембранным рецепторам с активностью тирозинкиназы, что является следствием амплификации гена HER2 в 17-й хромосоме [3].

План лечения также зависит от молекулярно-биологического подтипа РМЖ и стадии заболевания. Согласно клиническим рекомендациям RUSSCO, неоадъювантная лекарственная терапия может улучшить безрецидивную и общую выживаемость лишь в случае достижения полного патоморфологического ответа [4].



Анализ результатов крупных клинических исследований с доступными данными о полном морфологическом ответе (pCR) показал, что стандартные режимы химиотерапии (антрациклины ± таксаны) перед или после операции не демонстрируют достоверных отличий [5].

Добавление трастузумаба (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против HER2) к стандартным режимам химиотерапии в неoadъювантном режиме в рамках исследования NOAH значительно увеличивало частоту объективного ответа на лечение – 81 против 73% ( $p=0,18$ ) и частоту полных патоморфологических ответов – до 43 против 23% ( $p=0,002$ ) [6].

Примерно у 15% больных HER2-положительным РМЖ отмечается первичная или приобретенная резистентность к трастузумабу [7]. С целью преодоления одного из механизмов резистентности к трастузумабу разработано еще одно моноклональное антитело пертузумаб (Перьета). Пертузумаб связывается с доменом II HER2, блокируя лиганд-индуцированную HER2/HER3-гетеродимеризацию (то есть удвоение рецепторов и, как следствие, их активацию) [8].

В исследовании NeoSphere оценивали достижение полного патоморфологического ответа при назначении комбинации трастузумаба и доцетаксела с пертузумабом в неoadъювантном режиме. Полный патоморфологический ответ в группе пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом отмечался практически в два раза чаще, чем в группе стандартной терапии трастузумабом и доцетакселом. Частота pCR составила 45,8% [9]. На основании проведенных клинических исследований получено разрешение на использование этой схемы в клинической практике и включение ее в стандартное лечение в соответствии с рекомендациями NCCN [10].

### Материал и методы исследования

Исследование выполнено на базе Иркутского областного онкологического диспансера.

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 20 пациенток, получавших лечение в отделении дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии солидных опухолей Иркутского областного онкологического диспансера в 2017–2019 гг. Основными критериями включения в исследование стали возраст старше 18 лет, наличие раннего HER2-позитивного РМЖ, подтвержденного результатами морфологического исследования (гистологического, иммуногистохимического, генетического), наличие опухоли молочной железы более 2 см или пораженных регионарных лимфоузлов (подтвержденных результатами морфологического исследования – цитологического или гистологического), состояние на момент включения по ECOG 0–1, удовлетворительные лабораторные показатели. У всех пациенток был диагностирован HER2-позитивный РМЖ в стадии IIB–IIIA. Все больные имели по одному и более признаку неблагоприятного прогноза: опухоль более 2 см, метастатическое поражение подмышечных лимфоузлов, эстроген-негативный статус опухоли, высокий индекс пролиферации Ki-67.

Индивидуальные планы лечения пациенток были составлены на основании решения общего мультидисциплинарного консилиума диспансера. Больные получали неoadъювантную терапию по схеме:

- 1) четыре курса – комбинация с антрациклинами в первый день каждого 21-дневного цикла:
  - ✓ доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> – внутривенная инфузия;
  - ✓ циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> – внутривенная инфузия;
- 2) четыре курса – комбинация двойной блокады рецептора HER2/neu с доцетакселом в первый день каждого 21-дневного цикла:
  - ✓ пертузумаб: первое введение, нагрузочная доза – 840 мг в виде внутривенной капельной инфузии в течение 60 минут, со второго введения – в дозе 420 мг;
  - ✓ трастузумаб: первое введение, нагрузочная доза – 8 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной ка-

пельной инфузии, далее со второго введения – в дозе 6 мг/кг;

- ✓ доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в течение часа.

Лечение проводилось на фоне профилактической антиэметогенной, десенсибилизирующей и дезинтоксикационной инфузионной терапии. Эффект оценивали клинически в процессе лекарственного противоопухолевого лечения с применением инструментальных методов исследования – рентгенологического (маммография) и ультразвукового. Отмечался полный ответ (исчезновение всех опухолевых очагов, уменьшение лимфоузлов до 10 мм и менее) и частичный ответ (уменьшение опухолевых очагов от 30% и более). Следует отметить, что достижение полного клинико-рентгенологического ответа опухоли создает некоторые сложности на этапе планирования и выполнения хирургической операции, а также на этапе морфологической оценки лечебного патоморфоза из-за отсутствия макроскопического опухолевого узла и возможности визуального контроля. В связи с этим большинству пациенток провели маркировку первичной опухоли для эффективного контроля опухолевого очага на хирургическом и морфологическом этапах. По окончании неoadъювантного лечения пациенткам выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной резекции молочной железы, радикальной мастэктомии. На основании заключения гистологического исследования оценивали патоморфологический ответ. Для оценки патоморфологического ответа использовали систему определения методом Лавниковой и систему RCB. Затем в адъювантном режиме назначали терапию исходя из гормонально-рецепторного статуса опухоли и патоморфологического ответа на неoadъювантную терапию.

### Критерии полного патоморфологического ответа

Показано, что при использовании разных систем имеют место отличия в оценке частоты полного морфологического регресса, что усложняет прогнозирование эф-

Онкология



## Характеристики пациенток

Показатель	Количество больных, абс. (%)
Возраст, лет:	
■ 0–29	3 (15)
■ 30–39	12 (60)
■ 40–49	4 (20)
■ 50–59	1 (5)
■ > 60	0
Размер опухоли, см:	
■ < 1,9	3 (15)
■ 2,0–2,9	9 (45)
■ 3,0–3,9	6 (30)
■ > 4,0	2 (10)
Поражение регионарных лимфоузлов:	
■ есть	16 (80)
■ нет	4 (20)
Морфологическое строение: инвазивная карцинома неспецифицированного типа G2	20 (100)
Рецепторный статус:	
■ ER+ PR+	7 (35)
■ ER+ PR-	8 (40)
■ ER- PR+	1 (5)
■ ER- PR-	4 (20)
Индекс пролиферативной активности Ki-67, %:	
■ < 20	1 (5)
■ 20–39	4 (20)
■ 40–59	13 (65)
■ 60–79	1 (5)
■ 80–100	1 (5)
Клинический ответ:	
■ полный	18 (90)
■ частичный	2 (10)
Хирургическое лечение:	
■ радикальная резекция молочной железы	8 (40)
■ радикальная мастэктомия	11 (55)
■ без операции	1 (5)
RCB:	
■ RCB-0	18 (90)
■ RCB-I	1 (5)
■ RCB-II	0
■ RCB-III	0
■ не определено	1 (5)

фективности лечения. В клинических рекомендациях Европейского общества онкологов (ESMO) для определения выраженности лечебного эффекта первичного РМЖ приводится система «ложа остаточной опухоли» (Residual Cancer Burden – RCB), подразделяющая изменения от полного патоморфологического ответа (pCR) до выраженной остаточной опухоли [11]. Система RCB – математическая модель, предложенная W. Symmans

и соавт. в 2007 г. на основании оценки некоторых характеристик остаточной опухоли и кривых безрецидивной выживаемости больных. Авторы исследования предложили формулу, учитывающую микроскопические размеры ложа опухоли, выраженность инвазивного компонента, рассчитанную на основании процента карциномы *in situ* и инвазивного рака в опухоли, число лимфатических узлов с метастазами, наибольший диаметр метастаза в лимфоузле [12].

Класс остаточной опухоли (остаточная опухолевая нагрузка):

- RCB-0 (pCR, полный патоморфологический ответ) – значение индекса 0;
- RCB-I (минимальная остаточная опухоль) – менее 1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;
- RCB-II (умеренная остаточная опухоль) – 1,36–3,28, промежуточный риск прогрессирования заболевания;
- RCB-III (выраженная остаточная опухоль) – более 3,28, высокий риск прогрессирования заболевания [13].

## Результаты

В исследование с июля 2017 по август 2019 г. было включено 20 пациенток, большинство из них (60%) молодого возраста – от 30 до 39 лет. У всех больных наблюдалась стадия IIB либо IIIA, опухоли имели морфологическое строение инвазивной карциномы неспецифицированного типа G2, рецепторный статус различный. У большинства пациенток регистрировался высокий индекс пролиферативной активности Ki-67 (таблица). У одной больной в процессе лечения выявлено метастатическое поражение головного мозга, назначена терапия трастузумабом эмтанзином. 95% пациенток получили восемь курсов неоадьювантной терапии. У 90% больных на фоне лечения клинически достигнут полный ответ. Этим пациенткам выполнено хирургическое лечение, объем оперативного пособия определялся исходным размером опухоли, объемом молочной железы. У всех больных оценивали патоморфологический ответ по системе RCB. В результате проведенной неоадьювантной терапии с применением двойной таргетной блокады полный патоморфологический ответ pCR достигнут в 90% случаев.

## Обсуждение

В рутинную клиническую практику Иркутского областного онкологического диспансера давно вошло определение рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа



(HER2-статус) на поверхности опухолевых клеток иммуногистохимическим методом и определение амплификации гена HER2 (ERBB2) методом FISH-гибридизации. Для прогнозирования заболевания, подбора адекватной противоопухолевой, в том числе таргетной, терапии необходимо установить молекулярно-биологический подтип опухоли молочной железы, а также индекс пролиферации Ki-67 [14]. При раннем РМЖ особое значение придается неоадъювантной или предоперационной лекарственной терапии – одному из перспективных и активно развивающихся направлений онкологии. Эффективное предоперационное системное лечение модифицирует последующий хирургический этап, способствует элиминации субклинических микрометастазов, а также позволяет оценить чувствительность карциномы к проводимой терапии. Однако основной ее целью является достижение полной морфологической регрессии, выражающейся в повышении выживаемости без прогрессирования и, как следствие, общей выживаемости. Таким образом, для проведения неоадъювантного лечения необходимо подбирать наиболее эффективную схему, при которой достижение pCR будет более вероятным [11].

Добавление трастузумаба к стандартной химиотерапии в неоадъювантном режиме при раннем HER2-позитивном РМЖ изучали в рамках рандомизированного исследования NOAN. 228 пациенток получали химиотерапию: три цикла доксорубицина и паклитаксела, четыре цикла паклитаксела, три цикла циклофосфида, метотрексата и 5-фторурацила с добавлением или без добавления трастузумаба. В итоге добавление трастузумаба не только достоверно увеличило частоту полных патоморфологических ответов до 81%, но и улучшило показатель бессобытийной трехлетней выживаемости до 71% по сравнению с 56% в группах больных, не получивших трастузумаб [6].

Трастузумаб связывается с субдоменом IV HER2-рецептора, мар-

кирует опухолевую клетку для распознавания естественными киллерами (NK-клетки), а также нарушает работу сигнал-трансдукторных систем внутри клетки, что приводит к прекращению роста клетки и апоптозу [6].

Пертузумаб связывается с внеклеточным доменом II рецептора HER2 опухоли и препятствует димеризации (образованию пар) рецепторов. Пертузумаб и трастузумаб имеют разные точки приложения на рецепторе HER2. Понимание механизма действия пертузумаба позволяет предположить, что пертузумаб и трастузумаб должны использоваться одновременно для блокирования различных субдоменов рецептора HER2 и прерывания нескольких сигнальных путей [8].

В крупном многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании II фазы, посвященном оценке эффективности пертузумаба и/или трастузумаба в комбинации с препаратами из группы таксанов в качестве неоадъювантной терапии, NeoSphere (Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin Early Regimen Evaluation; NCT00545688) доказана достоверно более высокая эффективность комбинации «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел». В рамках исследования 417 пациенток с ранним HER2-позитивным РМЖ были рандомизированы на четыре группы по четыре цикла терапии комбинациями:

- трастузумаб + доцетаксел;
- пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел;
- пертузумаб + трастузумаб;
- пертузумаб + доцетаксел.

Наибольшая частота полного патоморфологического ответа наблюдалась в группе триплета – 45,8%. Пятилетняя безрецидивная выживаемость достигла 84%. При этом частота нежелательных явлений была сопоставима во всех группах [9].

Частота pCR во всех группах была на высоком уровне – не только на фоне применения комбинаций цитотоксической терапии

с таргетным агентом (доцетаксел + трастузумаб – 29%, доцетаксел + пертузумаб – 24%), но и в группе трастузумаба и пертузумаба (16,8%). Следовательно, добиться полного ответа опухоли удалось в отсутствие цитостатиков, что может оказаться ценным клиническим решением для пациенток с противопоказаниями к назначению химиотерапии. Интересно, что частота полного патоморфологического ответа во всех группах чаще регистрировалась у пациенток с эстроген-отрицательным рецепторным статусом – 63,2% в группе терапии пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом [9].

Еще одно крупное многоцентровое рандомизированное исследование II фазы TRYPHAEANA (NCT00976989) было посвящено анализу токсичности, прежде всего кардиотоксичности, при назначении комбинации пертузумаба и трастузумаба с одним из трех неоадъювантных режимов:

- 1) одновременное применение пертузумаба, трастузумаба и антрациклин-содержащей химиотерапии;
- 2) антрациклин-содержащая химиотерапия с последующим назначением пертузумаба и трастузумаба;
- 3) отсутствие антрациклинов, назначение анти-HER2-дуплета одновременно с карбоплатином и доцетакселом [12].

По результатам исследования, какого-либо достоверного различия между группами не выявлено. Ни в одной из исследуемых групп не зафиксировано нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы [15].

## Выводы

Достижение полной морфологической регрессии опухоли стало рутинным в клинической практике благодаря персонифицированному подходу к терапии, а также активному применению интервенционных технологий на всех этапах лечения.

Актуальным остается вопрос эскалации и деэскалации таргет-

Онкология



ной терапии раннего РМЖ. Данные международных клинических исследований показывают, что при назначении комбинации пертузумаба и трастузумаба с химиотерапией в неoadъювантном режиме значительно большая доля пациенток достигает полного па-

томорфологического ответа (в отличие от групп сравнения). В настоящее время применение двойной таргетной терапии HER2-позитивного раннего РМЖ рассматривается прежде всего при наличии факторов неблагоприятного прогноза, таких как размер опухоли более

2 см, наличие метастатического поражения подмышечных лимфоузлов, эстроген-негативный статус опухоли, высокий индекс пролиферации Ki-67. Высока вероятность, что именно на фоне этой терапии будет достигнут полный патоморфологический ответ [16]. ☺

### Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
3. Ross J.S., Fletcher J.A. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy // *Oncologist*. 1998. Vol. 3. № 4. P. 237–252.
4. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO*. 2017. Т. 7. № 3s2. С. 105–134.
5. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В., Дамян Г.А. и др. Неoadъювантное лечение HER2-позитивного рака молочной железы // *Фарматека*. 2016. № 8 (321). С. 14–16.
6. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // *Lancet*. 2010. Vol. 375. № 9712. P. 377–384.
7. Nahta R., Esteva F.J. HER2 therapy: molecular mechanisms of trastuzumab resistance // *Breast Cancer Res*. 2006. Vol. 8. № 6. P. 215.
8. Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F. et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex // *Cancer Cell*. 2004. Vol. 5. № 4. P. 317–328.
9. 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.
10. Gradishar W.J., Anderson B.O., Blair S.L. et al. Breast cancer version 3.2014 // *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2015. Vol. 13. № 4. P. 448–475.
11. Senkus E., Kyriakides S., Ohno S. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol*. 2015. Vol. 26. Suppl. 5. P. v8–30.
12. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25. № 28. P. 4414–4422.
13. Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В., Берзина Т.А. и др. Методика исследования операционного материала при раке молочной железы после неoadъювантной терапии для оценки остаточной опухолевой нагрузки (по системе RCB) // *Архив патологии*. 2016. Т. 78. № 2. С. 41–46.
14. Сидорова С.С., Пономаренко Д.М., Юкальчук Д.Ю. и др. Неoadъювантная терапия пациентки с ранним HER2-позитивным раком молочной железы: эффективность комбинации пертузумаба, трастузумаба, доцетаксела // *Эффективная фармакотерапия*. 2018. № 31. С. 12–14.
15. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: a randomized phase II study (TRYPHAENA) // *Cancer Res*. 2011. Vol. 71. Suppl. 24. P. 112s.
16. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *Lancet*. 2014. Vol. 384. № 9938. P. 164–172.

### Clinical Experience of Dual Targeted Blockade (Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel) in Neoadjuvant Therapy of Early HER-2-Positive Breast Cancer

S.S. Sidorova, D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, Ye.A. Rybkina, Z.V. Dyakonenko, D.A. Bogomolov, I.D. Klimova

Irkutsk Regional Oncology Dispensary

Contact person: Svetlana S. Sidorova, s\_koninina@mail.ru

*A retrospective analysis of the results (clinical and pathomorphological response) of treatment of 20 patients received neoadjuvant therapy with the combination of pertuzumab, trastuzumab and docetaxel on the basis of the of Antitumor Drug Therapy of Solid Tumors Hospital Department of the Irkutsk Regional Oncology Dispensary in 2017–2019. Proved the expediency of dual targeted blockade in neoadjuvant mode in patients with early HER2-positive breast cancer with an unfavorable prognosis.*

**Key words:** HER2-positive breast cancer, neoadjuvant therapy, trastuzumab, pertuzumab

# X ЮБИЛЕЙНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

14-16 АПРЕЛЯ  
РОССИЯ, МОСКВА  
ГК «КОСМОС»



# 2020

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА

### НА КОНФЕРЕНЦИИ БУДУТ ШИРОКО ОСВЕЩЕНЫ

- Онкологические заболевания
- Наследственные заболевания
- Вирусные гепатиты
- Инфекции репродуктивных органов
- ВИЧ-инфекция
- Туберкулез
- Инфекционные и наследственные болезни животных
- Заболевания респираторного тракта
- Инфекции желудочно-кишечного тракта
- Персонализированная медицина
- Эпидемиология природно-очаговых и особо опасных инфекций
- Паразитарные и протозойные инфекции
- Антибиотикорезистентность
- Молекулярные методы в трансфузиологии и трансплантологии
- Новейшие разработки в области массового параллельного секвенирования (NGS)
- Механизмы старения и долголетия
- Молекулярные методы в эпидемиологическом надзоре
- Контроль качества и безопасность пищевых продуктов
- Исследования древней ДНК
- Воспроизводство и защита растений в сельском и лесном хозяйстве

[www.md2020.ru](http://www.md2020.ru)



<sup>1</sup> Онкологический диспансер № 3, Новороссийск

<sup>2</sup> Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

<sup>3</sup> Республиканский онкологический диспансер, Грозный

# Определение факторов риска возникновения рака шейки матки среди женского населения Чеченской Республики

М.Г. Леонов, д.м.н.<sup>1</sup>, Т.В. Шелякина, д.м.н., проф.<sup>2</sup>, Х.У. Ахматханов<sup>3</sup>

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

Для цитирования: Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Ахматханов Х.У. Определение факторов риска возникновения рака шейки матки среди женского населения Чеченской Республики // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 38. С. 20–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-38-20-23

*Проведено ретроспективное исследование факторов риска развития рака шейки матки среди различных групп женского населения Чеченской Республики в период 2015–2017 гг. Основную группу составили 213 больных раком шейки матки, контрольную – 421 пациентка. Выделены наиболее значимые факторы для формирования группы риска. Разработанная в ходе исследования карта индивидуального прогнозирования риска заболевания может быть использована врачами акушерами-гинекологами, терапевтами, врачами общей практики, акушерками смотровых кабинетов, фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктов.*

**Ключевые слова:** рак шейки матки, факторы риска, медико-социальные факторы, математический анализ

Для углубленного изучения факторов риска возникновения злокачественных опухолей шейки матки и формулирования гипотез развития канцерогенеза особое значение имеет анализ распространенности рака данной локализации в разных географических зонах. Как известно, показатели заболеваемости различны не только в регионах, но и у разных этнических групп одного региона. Это своеобразный естественный эксперимент, который позволяет выявлять этиопатогенетические особенности различных форм злокачественных опухолей [1–5].

Исследования по выявлению факторов риска рака шейки матки неоднозначны. На основании их результатов составить единое представление о механизме развития заболевания не представляется возможным. Это обусловлено тем, что частота заболеваемости раком в изучаемой местности зависит от комплекса этиопатогенетических факторов, их сочетания и степени влияния [6, 7].

Исследование проведено на территории Чеченской Республики, уникальной по природно-климатическим условиям, многонациональному составу населения, масштабу послевоенных восстановительных

работ, особенно промышленных предприятий, инфраструктуры социальных объектов города, села, объектов здравоохранения в целом и онкологической службы в частности. Онкологическая служба в республике не только восстанавливается, но заново формируется благодаря внедрению современных инновационных технологий.

Цель исследования – изучить факторы риска заболевания раком шейки матки в Чеченской Республике и выделить наиболее значимые для формирования группы повышенного риска развития данного заболевания.

## Материал и методы исследования

Ретроспективное исследование факторов риска возникновения рака шейки матки проведено среди различных групп женского населения Чеченской Республики. Использовалась специально разработанная анкета, которая включала 46 признаков. Были сформированы две группы респондентов. В первую вошли 213 больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования шейки матки. Все они имели гистологическую верификацию диагноза. Вторая (контрольная) группа включала



421 пациентку без онкологической патологии. Эти женщины прошли обследование в тот же период. Исследование выполнено на базе республиканского онкологического диспансера Чеченской Республики в период 2015–2017 гг.

За основу исследования взят метод «случай – контроль». Анализ выявленных факторов риска, наиболее значимых для канцерогенеза рака шейки матки, выполнен методом многомерного шкалирования. Метод позволяет прогнозировать индивидуальный риск развития заболевания с учетом наиболее значимых из выделенных факторов. С помощью системного анализа установлены ведущие медико-социальные факторы риска. Для комплекса учетных медико-социальных показателей проведен корреляционный анализ парных связей.

В завершение исследования разработан алгоритм прогноза риска возникновения рака шейки матки. Его последовательность такова:

- ✓ оценка обследуемой пациентки по информативному комплексу показателей;
- ✓ анализ вклада этих показателей в прогноз риска возникновения рака шейки матки и отражения их в соответствующей таблице;
- ✓ умножение данных на уже установленные коэффициенты дискриминантных функций;
- ✓ суммирование полученных произведений и вычисление искомого числа.

Полученная дискриминантная функция определения риска развития этого заболевания среди женского населения имеет вид:

$$DF = -0,36 (\Phi 18) - 0,15 (\Phi 23) - 0,24 (\Phi 24) - 0,34 (\Phi 26) - 0,18 (\Phi 27) - 0,52 (\Phi 31) + 2,99.$$

Средняя ошибка уравнения – 4,8%. Подставив в полученную функцию величины каждого из показателей конкретной пациентки, можно вычислить искомое значение. Как и предполагалось, средние значения дискриминантных функций в основной и контрольной группах имели разный знак – минус и плюс соответственно. Если в результате указанных вычислений получается отрицательное число, риск возник-

новения рака шейки матки имеет место, если положительное – риск отсутствует.

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных на первом этапе начали с оценки связей (корреляции) каждого учетного показателя с частотой рака шейки матки в основной и контрольной группах.

Медико-социальные характеристики больных раком шейки матки имели свои особенности. Так, гинекологические заболевания наблюдались у 138 (64,9%) женщин основной группы и 165 (39,1%) – контрольной ( $p < 0,05$ ). У больных раком шейки матки преобладали эрозия шейки матки – 37,4% (в контрольной группе – 17,9%;  $p < 0,05$ ), хронический эндоцервицит – 19,6% (в контрольной – 11,4%;  $p < 0,05$ ), миома матки – 7,6% (в контрольной – 3,8%;  $p < 0,05$ ).

Значимые различия между сравниваемыми группами были определены по следующим показателям: интраэпителиальная неоплазия шейки матки 1–3-й степени (45,8% пациенток основной группы, 0,8% – контрольной;  $p < 0,05$ ), вирусные инфекции гениталий. Вирус папилломы человека отмечался в анамнезе у 17,5% больных основной группы и 3,7% – контрольной ( $p < 0,05$ ), вирус герпеса – у 12,5 и 4,2% пациенток соответственно ( $p < 0,05$ ). Инфицированность цитомегаловирусом констатировали 1,8 и 1,9% респондентов соответственно ( $p > 0,05$ ).

В отношении других перенесенных гинекологических заболеваний достоверной разницы по изучаемым признакам не установлено.

Полостные операции в анамнезе по поводу заболеваний органов женской половой системы отметили 4,7% больных основной группы и 5,1% – контрольной ( $p > 0,05$ ).

При изучении такого фактора, как количество беременностей, оказалось, что 81,7% женщин основной группы имели от трех до четырех беременностей, 79,6% пациенток контрольной – от одной до двух. По количеству половых партнеров большинство женщин в сравни-

ваемых группах отметили одного. Однако по количеству абортотворения корреляционная связь между сравниваемыми группами оказалась сильной, а различия достоверными. 87,3% пациенток основной группы назвали больше трех абортов, 56,7% пациенток контрольной – один аборт. В исследуемой группе женщин, которым первый аборт был выполнен в возрасте до 18 лет, было больше, чем в контрольной, – 7,9 против 1,7% ( $p < 0,05$ ).

Наличие циркумцизии у мужа констатировало большинство респондентов обеих групп (95,6% – основной и 94,8% – контрольной;  $p > 0,05$ ). В основной группе регулярную половую жизнь отметили 82,9% женщин, в контрольной – 20,4% ( $p > 0,05$ ).

Среди факторов риска возникновения злокачественных опухолей женской половой сферы значение имеют возраст появления и характер либидо, характер менструации, наличие кровянистых выделений в менопаузе.

Пониженное либидо отметили большинство женщин контрольной группы (76,8%), повышенное – 85,8% респондентов исследуемой группы. Возраст появления либидо в основной группе обозначили до 15 лет (54,2%), в контрольной – от 16 лет и старше (75,8%).

79,8% женщин основной группы отметили скудный или, наоборот, обильный характер менструаций в анамнезе, 79,4% женщин контрольной группы – умеренный.

Кровянистые выделения в менопаузе имели место у 77,4% пациенток основной группы и у 47,4% пациенток контрольной, что свидетельствовало о достоверности различий между группами по данному признаку ( $p < 0,05$ ).

Характер принимаемой пищи показал, что число употреблявших пищу в значительной мере белковую пищу в сравниваемых группах практически одинаково (48,3% – в основной, 51,1% – в контрольной;  $p > 0,05$ ).

Оценка роли наследственных факторов имеет значение, когда речь идет о заболевании в молодом возрасте, то есть о влиянии наследст-

Онкология



венности – семейной предрасположенности к новообразованиям органов половой системы, в том числе опухолей шейки матки.

Мы изучили семейный онкологический анамнез как потенциальный фактор риска возникновения рака шейки матки. Среди опрошенных основной группы на наличие в семье доброкачественных опухолей гениталий указали 7,1% (2,6% – по отцовской линии, 4,5% – по материнской), злокачественных новообразований женских половых органов – 3,0% (1,9% – по отцовской линии, 1,1% – по материнской). Однако различия не являлись достоверными, поскольку в контрольной

группе также имел место наследственный фактор: 4,9% – доброкачественные опухолевые заболевания женских половых органов среди родственников, 3,2% – злокачественные опухоли женских половых органов в семье ( $p > 0,05$ ).

Оценивая данные ретроспективного исследования факторов риска методом «случай – контроль», мы не смогли установить достоверность различий среди сравниваемых групп по наличию соматических заболеваний. Этот признак назвали 63,9% женщин основной группы и 41,2% – контрольной ( $p < 0,05$ ). Максимальный риск появления онкопатологии шейки

матки в основной и контрольной группах был обусловлен заболеваниями мочевыделительной системы, главным образом хроническим пиелонефритом, который встречался в основной группе в два раза чаще, чем в контрольной, – 10,6 против 5,9% ( $p < 0,05$ ).

Среди больных раком шейки матки 12,6% пациенток имели патологию органов дыхания (хронический бронхит). В контрольной группе таких насчитывалось 3,8% ( $p < 0,05$ ). Достоверная разница выявлена при исследовании такого фактора, как эндокринная патология (21,7% – в основной группе, 12,4% – в контрольной;  $p < 0,05$ ), в частности сахарный диабет (11,2 и 3,4% соответственно;  $p < 0,05$ ) и заболевания щитовидной железы (15,6 и 6,9% соответственно;  $p < 0,05$ ).

В основной группе чаще, чем в контрольной, встречались лица с сопутствующими заболеваниями, снижающими иммунитет (частые инфекционные заболевания – 18,6 и 11,4% пациенток соответственно;  $p < 0,05$ ).

Достоверных различий между сравниваемыми группами в отношении таких факторов, как экстрагенитальные патологии, заболевания сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, не установлено.

В результате исследования 46 анализируемых признаков определен комплекс из 18 наиболее информативных.

Очевидно, что факторы действуют в совокупности. Для оценки их естественных связей использован метод многомерного шкалирования, с помощью которого выделены три группы наиболее тесно коррелирующих признаков.

Первую группу составили семь факторов: характер менструации, кровянистые выделения в менопаузе, возраст появления либидо, возраст начала половой жизни, количество беременностей, количество аборт, возраст женщины при первом аборте.

Во вторую группу включены пять факторов: возраст начала менструации, характер либидо, регулярность половой жизни, рождение крупного плода, травма шейки матки при родах.

### Вклад неблагоприятных факторов в оценку риска возникновения рака шейки матки

Показатель модальности	Вклад в оценку риска РШМ	Пример: обследуемая пациентка А из основной группы	Пример: обследуемая пациентка Я из контрольной группы
<b>Ф18 – возраст начала половой жизни</b>			
1 – до 16 лет	2,9	2,9	
2 – 17–18 лет	2,1		
3 – 19 лет и старше	1,8		1,8
4 – отсутствие половой жизни	1,6		
<b>Ф23 – возраст женщины при первых родах</b>			
1 – до 18 лет	2,7		
2 – 18–19 лет	2,5	2,5	
3 – 20–29 лет	1,9		1,9
4 – 30–39 лет	1,7		
5 – 40 лет и старше	0,4		
6 – родов не было	0,3		
<b>Ф24 – количество аборт</b>			
1 – 1–2	1,2		
2 – 3–5	1,5		1,5
3 – 6–9	2,1	2,1	
4 – 10 и более	2,3		
5 – аборт не было	1,1		
<b>Ф26 – рождение крупного плода</b>			
1 – да	1,4	1,4	
2 – нет	1,0		1,0
<b>Ф27 – травма шейки матки при родах</b>			
1 – да	1,5	1,5	
2 – нет	0,9		0,9
<b>Ф31 – вирусные инфекции гениталий</b>			
1 – вирус папилломы человека	1,7	1,7	
2 – вирус герпеса	1,2		
3 – цитомегаловирусная инфекция	1,1		
4 – вирусной инфекции не выявлено	0,8		0,8

Примечание. РШМ – рак шейки матки.



Третья группа представлена шестью факторами: возрастом женщины при первых родах, хроническим эндоцервицитом, вирусными инфекциями гениталий, эрозией шейки матки, миомой матки, эндокринной патологией.

Из показателей первого блока максимальный вклад в линейную комбинацию внесли возраст начала половой жизни и количество аборт, из второго блока – рождение крупного плода и травма шейки матки при родах, из третьего – возраст женщины при первых родах и вирусные инфекции гениталий. По оценке вклада в комплекс признаков, заслуживающих особого внимания при разработке прогноза, включены шесть медико-социальных показателей, образующих информативный комплекс: возраст начала половой жизни, возраст женщины при первых родах, ко-

личество абортов, рождение крупного плода, травма шейки матки при родах и вирусные инфекции гениталий.

Определен вклад информативных медико-социальных показателей в оценку риска возникновения рака шейки матки (таблица).

### Заключение

Анализ факторов риска возникновения злокачественных новообразований шейки матки показал значимую роль как экзогенных, так и эндогенных факторов в процессе канцерогенеза заболевания (возраст начала половой жизни, возраст женщины при первых родах, количество абортов, рождение крупного плода, травма шейки матки при родах и вирусные инфекции гениталий).

На основании результатов исследования была разработана диагно-

стическая карта прогнозирования риска возникновения рака шейки матки. Она может быть использована при проведении диспансеризации, профилактических осмотров и скрининга с целью ранней диагностики предраковой патологии и рака шейки матки. Большое значение имеет выделение групп риска заболевания злокачественными новообразованиями для проведения углубленного обследования среди этих пациенток высококвалифицированными специалистами (акушерами-гинекологами, онкологами) с использованием высокоинформативных дорогостоящих методов исследования (кольпоскопия, цитологическое, гистологическое, иммуноморфологическое исследование, опухолевые маркеры, компьютерная и магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование и др.). ☺

### Литература

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М., 2009.
2. Гагагаева З.М., Шелякина Т.В., Канторова А.А. Онкоэпидемиологические особенности заболеваемости раком шейки матки в условиях Республики Ингушетия // Сибирский онкологический журнал. 2009. Приложение № 2. С. 49.
3. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
4. Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И. и др. Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы // Исследования и практика в медицине. 2015. № 2 (1). С. 36–41.
5. Леонов М.Г., Шелякина Т.В. Современные возможности профилактики и ранней диагностики рака шейки матки. М.: Вузовская книга, 2012.
6. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Савостикова М.В. Рак шейки матки. Традиционные и новые подходы к проблеме // Акушерство и гинекология. 2015. № 7. С. 94–99.
7. Шелякина Т.В., Панков А.К., Горин И.Ю. Сравнительное изучение некоторых аспектов эпидемиологии рака молочной железы, яичников и шейки матки на Северном Кавказе. Материалы рабочего совещания экспертов стран – членов СЭВ по теме «Эпидемиология гинекологического рака и лечение ранних форм рака шейки матки». Тбилиси, 1983. С. 38–40.

### Determination of Risk Factors for Cervical Cancer Among the Female Population of the Chechen Republic

M.G. Leonov, MD, PhD<sup>1</sup>, T.V. Shelyakina, MD, PhD, Prof.<sup>2</sup>, Kh.U. Akhmatkhanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Oncological Dispensary № 3, Novorossiysk*

<sup>2</sup> *Rostov Cancer Research Institute*

<sup>3</sup> *Republican Oncological Dispensary, Grozny*

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

*The retrospective study of risk factors for cervical cancer among various groups of the Chechen Republic female population in the period of 2015–2017 years was conducted. The main group was consisted of 213 patients with cervical cancer, the control group – 421 patients. Identified the most significant factors for the formation of the risk group. The map of individual disease risk prediction which was developed during the study can be used by obstetricians-gynecologists, therapists, general practitioners, midwives of examination rooms, paramedic and paramedic-obstetric points.*

**Key words:** *cervical cancer, risk factors, medical and social factors, mathematic analysis*

Онкология



# Новое в лечении high grade серозного рака яичников

С.В. Хохлова, д.м.н.

Адрес для переписки: Светлана Викторовна Хохлова, SVKhokhlova@mail.ru

Для цитирования: Хохлова С.В. Новое в лечении high grade серозного рака яичников // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 38. С. 24–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-38-24-29

В структуре смертности среди гинекологических злокачественных опухолей эпителиальный рак яичников остается на первом месте. У большинства пациенток опухоль диагностируется на поздней стадии, что во многом объясняет плохой прогноз таких больных. Мутации генов BRCA1 и BRCA2, которые кодируют белки, необходимые для репарации двухцепочечной ДНК в системе гомологичной репарации, могут привести к повышенной предрасположенности к раку яичников или молочной железы. Наследственные мутации BRCA присутствуют примерно в 26% эпителиального рака яичников. Описаны также соматические мутации в генах BRCA. В настоящее время алгоритм первичного лечения high grade серозной аденокарциномы яичников предполагает циторедуктивную операцию с последующей стандартной комбинированной химиотерапией карбоплатином и паклитакселом. Рак яичников крайне чувствителен к химиотерапии, в частности препаратам платины. Эффективность первичного лечения достигает 75–80%, тем не менее у большинства пациенток развивается рецидив заболевания.

Таргетная терапия, включающая антиангиогенный агент бевацизумаб и ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), недавно была одобрена для применения у больных раком яичников. Основанием послужили результаты рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавших значительные преимущества в выживаемости без прогрессирования с приемлемой переносимостью и без значительного влияния на качество жизни пациенток. Олапариб, первый ингибитор PARP, получивший одобрение, сегодня применяется в качестве поддерживающей монотерапии у больных раком яичников с платиночувствительным рецидивом заболевания и мутацией BRCA, достигших полного или частичного ответа на фоне платиносодержащей химиотерапии. Анализ мутационного статуса BRCA стал решающим для выбора терапевтических опций. Такие достижения делают возможным персонализированное лечение больных раком яичников.

**Ключевые слова:** BRCA, олапариб, репарация ДНК

## Введение

В структуре смертности эпителиальный рак яичников занимает первое место среди онкогинекологических заболеваний [1]. У большинства пациенток рак яичников диагностируется уже на распространенных стадиях – IIВ–IV, согласно классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), когда в опухолевый процесс вовлечены брюшная

полость и другие органы [2]. Это во многом объясняет плохой прогноз данной патологии.

Эпителиальный рак яичников, на долю которого приходится 90% первичных опухолей яичников, относится к гетерогенным заболеваниям и имеет несколько гистологических подтипов: серозная, муцинозная, эндометриоидная, светлоклеточная, переходноклеточная аденокарцино-

ма (опухоль Бреннера), смешанные и недифференцированные аденокарциномы [2].

Канцерогенез эпителиального рака яичника до конца не ясен. Согласно дуалистической модели канцерогенеза, рак яичников можно разделить на две категории – опухоли 1-го и 2-го типа [3]. Опухоли 1-го типа, к которым относятся высокодифференцированные серозные, муциноз-



ные, эндометриоидные и светлоклеточные карциномы, а также опухоль Бреннера, имеют лагентное течение и характеризуются мутациями генов, участвующих в сигнальных путях KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, CTNNB1, ARID1A и PPP2R1A [3]. Опухоли 2-го типа (низкодифференцированные серозные, эндометриоидные и недифференцированные карциномы) считаются наиболее распространенными. Они агрессивны, генетически крайне нестабильны и обычно диагностируются на поздней стадии [3]. При опухолях 2-го типа редко выявляются мутации, характерные для опухолей 1-го типа, в то время как мутации p53 и BRCA встречаются достаточно часто [3, 4]. Согласно данным недавних популяционных исследований [5], мутации генов BRCA1 и BRCA2, свидетельствующие о повышенной предрасположенности к раку, регистрируются приблизительно в 26% случаев эпителиального рака яичников. BRCA1 и BRCA2 кодируют белки, которые играют важную роль в репарации двухцепочечной ДНК. При спорадическом раке яичников имеют место соматические мутации BRCA и различные эпигенетические инактивации этих генов [6, 7]. При эпителиальном раке яичников начальных стадий, ограниченном яичниками и органами малого таза (стадии I–IIA FIGO), проводится циторедуктивная операция [8]. В 70% случаев удается добиться продолжительной ремиссии, однако в 30% случаев в первые два года развивается рецидив заболевания [8]. Современное первичное лечение при распространенных стадиях (IIIB–IV FIGO) эпителиального рака яичников предполагает проведение циторедуктивной операции с комбинированной химиотерапией карбоплатином и паклитакселом [8]. Хотя большинство пациенток достигает ремиссии в первой линии химиотерапии, у большинства (70–80%) развивается рецидив заболевания [2, 9]. Химиотерапия при рецидиве рака яичников предусматривает использование комбинированных схем на основе препаратов платины для пациенток с рецидивом заболевания более шести месяцев после завершения химиотерапии первой линии и по-

следовательное применение цитотоксических препаратов в монорежиме для пациенток с рецидивом, который развился ранее чем через шесть месяцев после завершения химиотерапии первой линии [2].

Не так давно арсенал препаратов расширился за счет добавления таргетных препаратов, в частности бевацизумаба, гуманизированного моноклонального антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), и пероральных ингибиторов поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP). Что касается эпителиального рака яичников, бевацизумаб одобрен в комбинации:

- 1) с карбоплатином/паклитакселом для первичного лечения рака яичников стадий IIIB, IIIC и IV;
- 2) карбоплатином/гемцитабином для лечения первого рецидива, чувствительного к препаратам платины, ранее не леченного антиангиогенной терапией;
- 3) паклитакселом, топотеканом или пегилированным липосомальным доксорубицином (PLD) для лечения платинорезистентных рецидивов после не более чем двух предыдущих режимов химиотерапии, ранее не леченных антиангиогенными препаратами [10].

Олапариб – первый ингибитор PARP зарегистрирован в Европейском союзе и России в монорежиме в качестве поддерживающего лечения пациенток с чувствительным к платине рецидивом BRCA-мутированного (герминального и/или соматического) рака яичников низкой степени злокачественности, у которых зафиксирован полный или частичный ответ на платиносодержащую химиотерапию [11].

Введение таргетных препаратов значительно расширило возможности лечения и способствовало разработке индивидуальных стратегий лечения рака яичников. Знание BRCA-мутационного анализа стало необходимым для выбора терапевтических опций.

### Оперативное лечение

Циторедуктивная хирургия при раке яичников играет двоякую роль: используется не только для диагностики и постановки диагноза, но и в качестве терапевтического лечения [2]. Целью

первичной операции является удаление всех видимых очагов заболевания. Объем остаточной опухоли служит независимым прогностическим фактором общей выживаемости. Отсутствие макроскопической остаточной опухоли значительно снижает риск рецидива [8]. Неоадьювантная химиотерапия с последующей интервальной циторедукцией не приносит такой пользы в отношении выживаемости, как первичная циторедукция [12].

Предварительные данные III фазы исследования позволяют предположить, что операция может быть повторена с преимуществом в выживаемости без прогрессирования (ВБП) у отобранных пациенток с рецидивом, чувствительным к препаратам платины. В исследовании AGO DESKTOP III/ENGOT ov20 повторные циторедуктивные операции ассоциировались с клинически значимым 5,6-месячным увеличением ВБП [13].

Доказательства роли гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии (HIPEC) после интервальных циторедуктивных операций ограничены. В исследовании III фазы были включены 245 пациенток, у которых отмечалась по крайней мере стабилизация заболевания после трех циклов неоадьювантной химиотерапии с карбоплатином и паклитакселом с последующей циторедуктивной операцией с HIPEC и без нее. По сравнению с пациентками группы только циторедуктивной операции у пациенток с HIPEC наблюдалась более длительная ВБП (относительный риск (ОР) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,87) и общая выживаемость (ОР 0,67; 95% ДИ 0,48–0,94) [14]. Частота тяжелых побочных эффектов была схожей в обеих группах. По этим показаниям рекомендуют выполнять HIPEC только в центрах, имеющих большой опыт использования данной методики, или в рамках клинических исследований.

### Первая линия химиотерапии

Комбинация карбоплатина (AUC) 5–6 и паклитаксела (175 мг/м<sup>2</sup>) остается стандартом первой линии химиотерапии, несмотря на неутешительные результаты при долгосрочном наблюдении в регистрационных исследованиях, продемонстрировавших



высокую частоту рецидивов (70–80%) в течение первых двух лет [8].

За последние два десятилетия были скрупулезно изучены альтернативные пути лечения, но указанный химиотерапевтический режим убедительно зарекомендовал себя в качестве превосходной стандартной комбинации [8, 15–18]. Приемлемые альтернативы включают еженедельный паклитаксел с карбоплатином один раз в три недели, добавление бевацизумаба к трехнедельному карбоплатину/паклитакселу и внутривенную терапию [8, 16, 17].

Недавно были опубликованы результаты исследования SOLO1, на основании которых может быть определен новый стандарт лечения первой линии для женщин с мутациями BRCA 1/2. SOLO1 – первое двойное слепое рандомизированное проспективное исследование III фазы, в котором у пациенток с III–IV стадией заболевания и мутацией BRCA оценивали эффективность поддерживающей терапии олапарибом после первой линии химиотерапии [18]. В исследовании участвовала 391 пациентка с серозным или эндометриоидным раком яичников high grade с полным или частичным ответом после химиотерапии первой линии. Пациентки в соотношении 2:1 были рандомизированы в группы олапариба 300 мг/сут (n=260) и плацебо (n=131) в течение двух лет. Первичной конечной точкой оценки эффективности лечения служила ВВП от начала рандомизации, вторичными – ВВП2 (время от рандомизации до второго прогрессирования), общая выживаемость и качество жизни. Медиана наблюдения составила 41 месяц. ВВП2 была значительно лучше у пациенток, получавших олапариб (медиана ВВП2 составила 41,9 месяца для плацебо, медиана в группе олапариба не достигнута (ОР 0,50; 95% ДИ 0,35–0,72; p=0,0002)). Клинически значимых изменений качества жизни между группами не установлено. Только 12% пациенток прекратили прием олапариба из-за токсичности [18].

### Химиотерапия второй линии

Цель лечения второй линии терапии при возникновении рецидива – продлить выживаемость, отложить сим-

птоматическое прогрессирование заболевания, а также улучшить качество жизни больных. Серозный гистотип, наличие мутаций BRCA, размер опухоли и количество метастазов служат независимыми прогностическими факторами ответа на химиотерапию второй линии. Важнейшая проблема при рецидивировании – время начала лечения второй линии. Установлено, что раннее начало второй линии, вызванное биохимическим рецидивом (то есть повышенным уровнем СА 125), не улучшает отдаленные результаты лечения [19].

В настоящее время доступны разные варианты лечения рецидивов рака яичников. По традиции выбор обусловлен чувствительностью к терапии на основе препаратов платины. Пациенткам, чувствительным или частично чувствительным к препаратам платины (чувствительность определяется соответственно интервалом без платины > 12 или 6–12 месяцев), рекомендуется комбинированная платиносодержащая химиотерапия [8]. Пациенткам, резистентным к препаратам платины, доступны несколько вариантов лечения неплатиновой терапией в монорежиме. Таргетная терапия способна улучшить результаты в этой трудной для лечения когорте больных.

### Таргетная терапия. Антиангиогенные препараты

Эффективность и безопасность бевацизумаба в комбинации с химиотерапией при раке яичников оценивали в различных условиях – в первой линии (GOG-0218, исследования ICON7) [20, 21], при лечении рецидива у пациенток, чувствительных к препаратам платины (исследования OCEANS) [22, 23], а также при платинорезистентных рецидивах (исследование AURELIA) [24]. Показано, что в целом добавление бевацизумаба к химиотерапии увеличивает ВВП. При этом профиль переносимости приемлемый, качество жизни сохраняется.

В исследовании GOG-0218 1873 женщины с эпителиальным раком яичников III или IV стадии были рандомизированы на три группы [20]. Во всех группах было предусмотрено шесть циклов стандартной первой

линии химиотерапии (карбоплатин/паклитаксел). Схема контрольного лечения включала химиотерапию с добавлением плацебо ко второму курсу в течение 22 циклов. Пациентки второй группы получали химиотерапию с добавлением бевацизумаба со второго по шестой цикл в дозе 15 мг/кг и плацебо с седьмого по 22-й курс лечения. В третьей группе бевацизумаб добавляли к химиотерапии со второго по шестой цикл, далее назначали бевацизумаб в поддерживающем режиме с седьмого по 22-й цикл. Медиана ВВП составила 10,3 месяца в контрольной группе, 11,2 месяца – в группе бевацизумаба с химиотерапией и 14,1 месяца – в группе поддерживающего введения бевацизумаба (ОР 0,717; 95% ДИ 0,625–0,824; p<0,001) с добавлением бевацизумаба во всех группах. Разница в ВВП между контрольной группой и группой бевацизумаба с химиотерапией была несущественной. Это означает, что лечение бевацизумабом должно быть продолжено после химиотерапии в поддерживающем режиме. Значительных различий в общей выживаемости среди трех групп не зафиксировано. Добавление бевацизумаба было связано с более неблагоприятными нежелательными явлениями (гипертония и токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта), но снижения качества жизни при добавлении бевацизумаба не отмечалось.

В исследовании OCEANS с участием 484 пациенток с чувствительным к платине рецидивом эпителиального рака яичников медиана ВВП составила 12,4 месяца с добавлением бевацизумаба (15 мг/кг) к карбоплатину и гемцитабину и 8,4 месяца в группе только химиотерапии (ОР 0,484; 95% ДИ 0,388–0,605; p<0,001) [22]. Анализ результатов общей выживаемости не выявил существенных различий между группами (медиана в группе бевацизумаба составила 33,6 месяца, только химиотерапии – 32,9 месяца) [23]. Неожиданных побочных явлений после длительного применения бевацизумаба не зафиксировано.

Во всех стандартах химиотерапии паклитакселом и карбоплатином с добавлением бевацизумаба с последующей поддерживающей монотерапией бевацизумабом рекомендована



в качестве первой линии лечения high grade серозного рака яичников [8]. Во второй линии бевацизумаб одобрен для лечения платиночувствительного рецидива рака яичников в комбинации с химиотерапией и при платино-резистентном рецидиве.

### Ингибиторы PARP

Репарация повреждения ДНК важна для поддержания геномной стабильности. Белки, кодируемые генами BRCA1 и BRCA2, участвуют в восстановлении разрыва двухцепочечной ДНК. Из-за утраты этими генами функции опухолевые клетки становятся более зависимыми от альтернативного пути восстановления ДНК – механизма восстановления одноцепочечной ДНК. PARP является одним из главных компонентов репарации одноцепочечной ДНК, и его ингибирование предотвращает полностью функцию восстановления ДНК в раковых клетках с дефицитом BRCA после повреждения, вызванного химиотерапией [25, 26].

Эффективность олапариба в качестве поддерживающей терапии продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании II фазы (исследование 19) и III фазы (SOLO2/ENGOT ov21) [27–29]. В исследовании 19 с участием 265 пациенток с платиночувствительным рецидивом high grade серозного рака яичников монотерапия олапарибом 400 мг два раза в день (пероральная капсула) имела преимущество перед плацебо и характеризовалась более длительной медианой ВВП (8,4 против 4,8 месяца; ОР 0,35; 95% ДИ 0,25–0,49;  $p < 0,001$ ) [27]. Существенной разницы между группами в общей выживаемости не зафиксировано. Нежелательные явления (тошнота, усталость, рвота и анемия) чаще регистрировались в группе олапариба и были в основном 1-й или 2-й степени токсичности. Запланированный анализ по статусу мутации BRCA показал, что пациентки с чувствительным к платине рецидивом серозного рака яичников с мутацией BRCA оказались в выигрыше от лечения олапарибом [28]. В BRCA-мутированной группе медиана ВВП на

фоне применения олапариба составила 11,2 месяца, при использовании плацебо – 4,3 месяца (ОР 0,18; 95% ДИ 0,10–0,31;  $p < 0,0001$ ). Медиана времени до первой последующей терапии или смерти (TFST) и медиана времени до второй последующей терапии или смерти (TSST) также были проанализированы и составили 15,6 месяца при использовании олапариба, 6,2 месяца на фоне применения плацебо (ОР 0,33; 95% ДИ 0,22–0,50;  $p < 0,0001$ ), 23,8 против 15,2 месяца (ОР 0,44; 95% ДИ 0,29–0,67;  $p = 0,00013$ ) у пациенток с мутацией BRCA. Окончательный анализ общей выживаемости после смерти 203 (77%) из 265 пациенток в исследовании 19 после более чем пятилетнего последующего наблюдения выявил более продолжительную общую выживаемость BRCA-мутированных больных, получавших поддерживающую терапию олапарибом. Однако различия между группами не достигли статистической значимости [29].

Эффективность олапариба (таблетированная форма 300 мг два раза в день) в качестве поддерживающей терапии была также подтверждена в исследовании SOLO2/ENGOT ov21 с участием 295 пациенток с платиночувствительным рецидивом BRCA-ассоциированного рака яичников, получивших по крайней мере две линии предшествующего лечения [30]. На основании данных исследования 19 и SOLO2/ENGOT ov21 олапариб рекомендован как поддерживающая терапия женщинам с BRCA-мутацией [8].

### Анализ мутационного статуса BRCA

Всем женщинам с диагнозом немучиозной, непограничной, эпителиальной опухоли яичников, маточной трубы или первичного рака брюшины рекомендуется оценка мутационного статуса BRCA [31]. Генетическое тестирование – это не только диагностическая процедура, но также руководство к выбору терапевтического подхода и проведению профилактики рака у родственников больных раком яичников [31]. Положительный результат у здоровых родственников может действительно способствовать более точному и ча-

стому мониторингу, профилактике (мастэктомия и профилактическая сальпингоофорэктомия) с преимуществами с точки зрения снижения риска рака яичников, маточной трубы и брюшины [32].

Больным раком яичников целесообразно проводить положительный генетический тест, поскольку прогноз у них более благоприятный (m-BRCA), а наличие мутаций BRCA является предиктором лекарственной чувствительности к терапевтическим комбинациям с препаратами платины и ингибиторами PARP [32]. Утвержденные процедуры для тестирования мутаций герминальных линий в периферической крови доступны.

Согласно данным Атласа генома рака (TCGA), примерно 50% high grade серозного рака яичников характеризуются нарушением гомологичной рекомбинации (HRD). Предполагается, что путь гомологичной рекомбинации для репарации ДНК – нарушение вследствие не только герминальной и соматической BRCA-мутации, но и мутации в других генах [33, 34]. Эти изменения механизмов репарации ДНК также известны как BRCA-подобный синдром, что указывает на сходство с признаками, встречающимися при раке яичников с мутациями BRCA.

### Алгоритм лечения платиночувствительных рецидивов рака яичников

Выбирая тактику ведения пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников, необходимо учитывать предшествующее лечение бевацизумабом в первой линии и мутационный статус BRCA.

BRCA-мутационный статус – первый прогностический маркер, определяющий терапевтические опции при раке яичников. Олапариб является терапией выбора для поддерживающего лечения пациенток с m-BRCA, которые достигли частичного или полного ответа на фоне платиносодержащей химиотерапии [11]. Прежде чем решать вопрос о назначении олапариба при наличии полисерозитов и выраженных жалоб у больных, BRCA-мутированным пациенткам, ранее не получавшим бевацизумаб, в отсутствие

ОНКОЛОГИЯ



противопоказаний к антиангиогенной терапии может быть предложен бевацизумаб во второй линии.

В исследовании OCEANS пациентки с очень большим распространением заболевания и наличием полисерозитов (например, при наличии асцита и/или плеврального выпота), которые не получали бевацизумаб в комбинации с химиотерапией в первой линии, продемонстрировали лучшие результаты при добавлении бевацизумаба к химиотерапии второй линии [22, 23]. У пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников с диким типом BRCA алгоритм лечения второй линии также зависит от предыдущего применения бевацизумаба. Опции второй линии включают комбинированную химиотерапию на основе препаратов платины

для тех, кто уже получал бевацизумаб в первой линии. Для пациенток, ранее не получавших бевацизумаб, вторая линия предусматривает его добавление к комбинации «карбоплатин/гемцитабин» по показаниям ЕМА или комбинацию на основе платины без добавления бевацизумаба, если он противопоказан [10].

### Выводы и перспективы

Добавление таргетной терапии (антиангиогенные препараты и ингибиторы PARP) к схеме лечения больных раком яичников способствовало повышению эффективности терапии.

Анализ мутационного статуса BRCA позволил сделать первый шаг на пути к индивидуальным стратегиям ведения больных раком яичников. Этот анализ является решающим и должен

проводиться на момент постановки диагноза всем пациенткам.

Особый интерес представляет комбинация ингибиторов PARP и антиангиогенных агентов [35, 36]. При лечении ингибиторами PARP важно понимать механизмы, приводящие к развитию их резистентности. Будущие исследования должны сосредоточиться на оптимизации переносимости и оценке результатов лечения, включая качество жизни. Это позволит понять последствия и преимущества длительного целенаправленного поддерживающего лечения перед перемежающейся химиотерапией.

Наконец, с учетом результатов исследования SOLO1 будущие исследования призваны прояснить роль ингибиторов PARP после предшествующего лечения ингибиторами PARP. ☺

### Литература

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009 // CA Cancer J. Clin. 2009. Vol. 59. № 4. P. 225–249.
2. Jelovac D., Armstrong D.K. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61. № 3. P. 183–203.
3. Kurman R.J., Shih I.M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer – shifting the paradigm // Hum. Pathol. 2011. Vol. 42. № 7. P. 918–931.
4. Shih Ie M., Kurman R.J. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis // Am. J. Pathol. 2004. Vol. 164. № 5. P. 1511–1518.
5. Alsop K., Fereday S., Meldrum C. et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 21. P. 2654–2663.
6. Press J.Z., De Luca A., Boyd N. et al. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities // BMC Cancer. 2008. Vol. 8. ID 17.
7. Rubin S.C., Benjamin I., Behbakht K. et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1 // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. № 19. P. 1413–1416.
8. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM): Linee guida AIOM. Tumori dell'ovaio. Edizione 2017 // www.aiom.it.
9. Hennessy B.T., Coleman R.L., Markman M. Ovarian cancer // Lancet. 2009. Vol. 374. № 9698. P. 1371–1382.
10. European Medicines Agency (EMA) 2015: Avastin (bevacizumab) 25 mg/mL: Summary of product characteristics // www.ema.europa.eu.
11. European Medicines Agency (EMA) 2014: Lynparza (olaparib) 50 mg hard capsules: Summary of product characteristics // www.ema.europa.eu.
12. May T., Comeau R., Sun P. et al. A comparison of survival outcomes in advanced serous ovarian cancer patients treated with primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy // Int. J. Gynecol. Cancer. 2017. Vol. 27. № 4. P. 668–674.
13. Du Bois A., Vergote I., Ferron G. et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20 // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35. Suppl. Abstr. 5501.
14. Van Driel W.J., Koole S.N., Sikorska K. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 3. P. 230–240.
15. Bookman M.A., Brady M.F., McGuire W.P. et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 9. P. 1419–1425.
16. Chan J.K., Brady M.F., Penson R.T. et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 8. P. 738–748.
17. Katsumata N., Yasuda M., Takahashi F. et al. Dosedense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 374. № 9698. P. 1331–1338.
18. Moore K., Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 26. P. 2495–2505.
19. Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L. et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9747. P. 1155–1163.
20. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A. et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 26. P. 2473–2483.
21. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 26. P. 2484–2496.



22. Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A. et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 17. P. 2039–2045.
23. Aghajanian C., Goff B., Nycum L.R. et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2015. Vol. 139. № 1. P. 10–16.
24. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 13. P. 1302–1308.
25. Drew Y. The development of PARP inhibitors in ovarian cancer: from bench to bedside // Br. J. Cancer. 2015. Vol. 113. Suppl. 1. P. S3–9.
26. Kaelin W.G. Jr. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy // Nat. Rev. Cancer. 2005. Vol. 5. № 9. P. 689–698.
27. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 15. P. 1382–1392.
28. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 8. P. 852–861.
29. Ledermann J.A., Harter P., Gourley C. et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. № 11. P. 1579–1589.
30. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2017. Vol. 18. № 9. P. 1274–1284.
31. Bella M., Capoluongo E., Carrera C. Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico / A cura del Gruppo di Lavoro AIOM-SIGU-SIBIOC-SIAPEC-IAP 2015.
32. Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? // Eur. J. Hum. Genet. 2016. Vol. 24. Suppl. 1. P. S3–9.
33. Cancer Genome Atlas Research Network. Cancer genome atlas 2011: integrated genomic analyses of ovarian carcinoma // Nature. 2011. Vol. 474. № 7353. P. 609–615.
34. Turner N., Tutt A., Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers // Nat. Rev. Cancer. 2004. Vol. 4. № 10. P. 814–819.
35. Gadducci A., Guerrieri M.E. PARP inhibitors alone and in combination with other biological agents in homologous recombination deficient epithelial ovarian cancer: from the basic research to the clinic // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017. Vol. 114. P. 153–165.
36. Liu J.F., Barry W.T., Birrer M. et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 11. P. 1207.

## New in High Grade Serous Ovarian Cancer Treatment

S.V. Khokhlova, MD, PhD

Acad. V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Contact person: Svetlana V. Khokhlova, SVKhokhlova@mail.ru

*In the structure of mortality among gynecological malignant tumors, epithelial ovarian cancer remains on the first place. In most patients, the tumor is diagnosed at a late stage of the disease, which largely explains the poor prognosis of such patients. Mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, which encode proteins needed to repair double-stranded DNA in the homologous repair system, can lead to increased susceptibility to ovarian or breast cancer. Hereditary BRCA mutations are present in about 26% of epithelial ovarian cancer, somatic mutations in BRCA genes have also been described. Currently, the algorithm of primary treatment of high grade serous adenocarcinoma of the ovaries involves cytoreductive surgery followed by standard combined chemotherapy with carboplatin and paclitaxel. Ovarian cancer is extremely sensitive to chemotherapy, particularly platinum drugs. The effectiveness of primary treatment is about 75-80%, however, most patients develop a relapse of the disease. Targeted therapies including the anti-angiogenic agent bevacizumab and poly(ADP-ribose)polymerase inhibitors (PARP) have recently been approved for the treatment of ovarian cancer. The basis for such recommendations was the result of randomized clinical trials that demonstrated significant benefits in progression-free survival with acceptable tolerability and without significant impact on the quality of life of patients. Olaparib, the first approved PARP inhibitor, is now used as a supportive monotherapy in ovarian cancer patients with platinum-sensitive disease recurrence and BRCA mutation who have achieved full or partial response to platinum-containing chemotherapy. The analysis of the BRCA mutation status was crucial for the selection of therapeutic options. Such achievements make personalized treatment of ovarian cancer possible.*

**Key words:** BRCA, olaparib, DNA repair

ОНКОЛОГИЯ



<sup>1</sup> Иркутский  
областной  
онкологический  
диспансер

<sup>2</sup> Частная клиника  
«Эксперт»

# Применение анти-PD-L1 моноклонального антитела атезолизумаба во второй линии терапии распространенного уротелиального рака мочевого пузыря

С.С. Сидорова<sup>1</sup>, Д.М. Пономаренко<sup>1</sup>, Д.Ю. Юкальчук<sup>1</sup>, С.П. Сидоров<sup>2</sup>,  
Е.А. Рыбкина<sup>1</sup>, З.В. Дьяконенко<sup>1</sup>, Е.В. Середкин<sup>1</sup>, О.В. Бакланова, к.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Светлана Сергеевна Сидорова, s\_koninina@mail.ru

Для цитирования: Сидорова С.С., Пономаренко Д.М., Юкальчук Д.Ю. и др. Применение анти-PD-L1 моноклонального антитела атезолизумаба во второй линии терапии распространенного уротелиального рака мочевого пузыря // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 38. С. 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-38-30-34

*В статье рассмотрен клинический случай успешного применения атезолизумаба во второй линии терапии у пациента с метастатической уротелиальной карциномой при прогрессировании на фоне цисплатин-содержащей химиотерапии. В последние годы в изучении рака мочевого пузыря произошел существенный прорыв: выявлены новые молекулярно-генетические подтипы опухоли, изучена экспрессия всего генома и молекулярного профилирования, установлены специфические молекулярные признаки, определяющие прогноз и ответ на конкретные виды лечения. В лечении уротелиальной карциномы наступила эра иммунотерапии, зарегистрированы новые препараты для эффективного лечения рака мочевого пузыря.*

**Ключевые слова:** атезолизумаб, уротелиальный рак мочевого пузыря, цисплатин-содержащая химиотерапия

## Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) остается одной из актуальных проблем современной онкологии. В 2018 г. в России зарегистрировано 15 083 новых случая РМП, из них 1999 – в Сибирском федеральном округе (СФО), 245 – в Иркутской области. Несмотря на то что в большинстве случаев на момент

установления диагноза у пациентов имела место первая-вторая стадия заболевания (в Иркутской области зарегистрировано 64,4% пациентов с первой стадией, 12,7% – со второй, в СФО – 45,9 и 27,6% соответственно, в России в целом – 51,2 и 27,6% соответственно), показатель одногодичной летальности сохраняется на высоком уровне – 14,4% [1].

Частота заболеваемости среди мужчин в три-четыре раза выше, чем среди женщин. В 2017 г. заболеваемость РМП на 100 тыс. мужского населения РФ составила 19,48, женского – 5,01. Грубый показатель общей заболеваемости – 11,72 на 100 тыс. населения. Смертность – 4,15 на 100 тыс. населения РФ, в СФО – 4,45 (мужчины – 7,71, женщины – 1,61), Иркутской области – 3,45 на 100 тыс. населения (мужчины – 6,29, женщины – 1,0) [2].

Рост заболеваемости и неудовлетворительные результаты терапии способствуют увеличению затрат на лечение больных РМП [3]. За последний год появились новые данные о РМП как в экспериментальной медицине, биологии, так и в клинических исследованиях [3]. Особое внимание уделяется молекулярно-биологическим аспектам РМП, выделены молекулярные подтипы. Знание патогенеза каждого из подтипов позволяет выбрать наиболее эффективную тактику лечения [4].



С целью классификации РМП на внутренние подгруппы было проведено исследование экспрессии всего генома и молекулярного профилирования, выявлены специфические молекулярные признаки, определяющие прогноз и ответ на конкретные методы лечения [5–9]. Уротелиальный рак считается наиболее распространенным гистологическим подтипом РМП [10].

Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря включает в себя три геномных подтипа (классы 1–3):

- класс 1: экспрессия генов раннего клеточного цикла. Неинвазивные папиллярные опухоли. Прогноз лучший среди трех классов;
- класс 2: высокий уровень экспрессии KRT20 (активирует сигнальный путь CIS). Характеризуется эпителиально-мезенхимальным переходом, который связан со стволовыми клетками и мутационными сигналами APOBEC, содержит мутации в TP53 и ERCC2. Худший прогноз среди трех классов;
- класс 3: экспрессия базальноподобного гена, включающая экспрессию KRT5, KRT15 и CD44.

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП), по мнению большинства исследователей, подразделяется на два основных типа [5, 11]:

1) люминальный:

- ✓ люминально-папиллярный – мутация FGFR3, экспрессия белка KRT20;
- ✓ люминально-инфильтративный – маркеры уротелиальной дифференцировки (GATA3, уроплакин, ERBB2);

2) базальный (кератинизированный). Считается агрессивным и реагирует на неоадьювантную химиотерапию (НАХТ):

- ✓ базально-сквамозный. Характеризуется экспрессией белков CK5/6, CD44, TP63 и EGFR;
- ✓ нейрональный. Характеризуется нейроэндокринной экспрессией генов и высокой пролиферацией.

Кроме того, отдельно выделяют подтип МИРМП, ассоциированный с TP53, устойчивый к НАХТ [9].

Люминально-папиллярный и люминально-инфильтративный типы, вероятно, плохо отвечают на НАХТ, и пациенты с этими типами рака должны подвергаться радикальной цистэктомии. При люминально-папиллярном типе возможен ответ на FGFR3-ингибитор, нейрональный тип должен отвечать на комбинацию химиопрепаратов этопозида/цисплатина при НАХТ, люминально-инфильтративный и базальный типы могут подходить для лечения анти-PD-1/PD-L1-препаратами [3]. Одним из первых представителей класса иммуноонкологических препаратов является атезолизумаб. В рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании II фазы IMvigor 210 атезолизумаб продемонстрировал увеличение частоты объективного ответа у больных с высоким уровнем экспрессии PD-L1 [12].

Атезолизумаб рекомендован для применения в монорежиме местнораспространенного или метастатического уротелиального рака у взрослых пациентов:

- в первой линии при невозможности проведения химиотерапии с включением цисплатина при наличии экспрессии PD-L1  $\geq 5\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, а также при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1;
- при прогрессировании заболевания в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии (независимо от уровня экспрессии PD-L1);
- прогрессировании заболевания в течение 12 месяцев после неоадьювантной или адьювантной химиотерапии (независимо от уровня экспрессии PD-L1) [13].

### Клинический случай

Пациент С., 71 год, в январе 2017 г. заметил появление крови в моче,

сразу за медицинской помощью не обратился. Однако с нарастанием гематурии обратился в поликлинику по месту жительства. С подозрением на рак мочевого пузыря направлен в Иркутский областной онкологический диспансер.

Выполнено комплексное обследование.

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена опухоль  $25 \times 10 \times 15$  мм по правой боковой стенке мочевого пузыря, неравномерно накапливающая контраст.

Согласно результатам эндоскопического исследования мочевого пузыря, в области устья правого мочеточника папиллярная опухоль на широком основании размером  $1,5 \times 2$  см бледно-розового цвета со сгустком крови на поверхности.

Выполнено хирургическое лечение в объеме трансуретрального иссечения мочевого пузыря с одновременной внутривезикулярной химиотерапией – митомицин 40 мг, экспозиция – 1–2 ч.

Патоморфологическое заключение: фрагменты опухоли мочевого пузыря – общий размер до 1,5 см.

При микроскопии обнаружены структуры папиллярной уротелиальной карциномы с участками высоко и умеренно дифференцированного строения, фокальной плоскоэпителиальной дифференцировкой, инвазией в строму. Далее митомицин один раз в неделю интравезикально шесть доз. Пациент находился на диспансерном наблюдении в течение 12 месяцев.

Через 12 месяцев после лечения констатировано увеличение шейных лимфоузлов. Проведено комплексное обследование органов и систем, другой онкопатологии не выявлено.

По данным МРТ малого таза, на уровне крестцово-копчикового перехода после контрастного усиления – очаг накопления контрастного препарата  $9 \times 6$  мм. Вследствие малых размеров и нечетливой дифференцировки очага при нативном сканировании интерпретация затруд-

Онкология



нена, не исключен mts-генез (метастазирование).

Выполнена расширенная шейная лимфаденэктомия справа. По данным патоморфологического исследования операционного материала – крупный опухолевый узел с ростом крупноклеточной карциномы с разрывом капсулы и переходом инфильтрации на соседние мышечные структуры с прорастанием в стенку крупного венозного сосуда.

Выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря – мультифокальная биопсия. При гистологическом исследовании обнаружены структуры папиллярной уротелиальной карциномы G1 с минимальной инвазией в собственную пластинку, здесь же – фрагменты эрозированной слизистой оболочки мочевого пузыря с умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией стромы, пролиферацией уротелия, гнездами Бруна. Заключение: рак мочевого пузыря (уротелиальная карцинома). M8120/3 G1 pT1.

Проведено шесть курсов лечебной полихимиотерапии по схеме GemCis (гемцитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й, 8-й, 15-й дни, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день на фоне гипергидратации и антиэметогенной терапии).

Результаты контрольного обследования по окончании лечения показали прогрессирование заболевания.

Цитологически из осадка мочи выделены папиллярные скопления опухолевых элементов уротелиальной карциномы.

По данным патогистологического заключения биоптата опухоли мочевого пузыря, обнаружены структуры неинвазивной папиллярной уротелиальной карциномы high grade.

MPT малого таза: на момент исследования – умеренное неравномерное утолщение стенки мочевого пузыря, в большей степени по передне-правой поверхности (до 12–14 мм) с более

интенсивным накоплением контраста со стороны слизистой оболочки. Экзофитного компонента на стенках пузыря не выявлено, области устьев правого мочеточника без особенностей. Определен уровень экспрессии PD-L1.

Метод исследования – иммуногистохимический.

Окрашенных опухолевых клеток: 30%.

Окрашенных иммунных клеток: 10% (антитело 22C3).

Набор реагентов/система амплификации: PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Результат: в исследуемом образце выявлена экспрессия PD-L1. План лечения утвержден консилиумом врачей Иркутского областного онкологического диспансера в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России: иммунотерапия – атезолизумаб 1200 мг каждые три недели с оценкой эффекта после каждого трех введений.

На контрольном обследовании после шести введений (MPT малого таза) достигнут частичный ответ за счет уменьшения инфильтрации стенки мочевого пузыря. Данные цистоскопии: на правой боковой стенке утолщение на протяжении 1 см. По сравнению с предыдущими результатами исследования отмечалась положительная динамика.

На текущий момент проведено 12 циклов иммунотерапии атезолизумабом. Переносимость удовлетворительная. Нежелательных лекарственных явлений не зарегистрировано.

### Обсуждение

Атезолизумаб – IgG1, моноклональное антитело к PD-L1, экспрессируемым на клетках опухоли и на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках. PD-L1 взаимодействует с PD-1 и B7.1 на поверхности Т-клеток, в результате чего их активность подавляется. Атезолизумаб блокирует это взаимодействие, ак-

тивируя Т-клетки. В результате восстанавливается их способность эффективно бороться со злокачественными клетками [12]. Кроме того, атезолизумаб не нарушает взаимодействие PD-L2 (в клетках нормальной ткани) с PD-1 (на Т-клетках), что может способствовать сохранению иммунного гомеостаза в нормальной ткани и предотвращению аутоиммунных реакций [14–19]. Анти-PD-1/PD-L1-антитела – новый класс препаратов, воздействующих на иммунные контрольные точки. PD-L1 – трансмембранный белок, лиганд к рецептору PD-1, при связывании с рецептором PD-1 на цитотоксических лимфоцитах блокирует их цитотоксическую активность. В норме участвует в физиологическом механизме подавления аутоиммунных реакций. При экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками данный лиганд участвует в механизмах ускользания опухоли от иммунного контроля [20].

Согласно полученным данным, риск развития нежелательных явлений ≥ 3-й степени на терапии ингибиторами PD-1 на 58% выше, чем при использовании ингибиторов PD-L1 [21]. Это может свидетельствовать о более высокой безопасности ингибиторов PD-L1.

В рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования II фазы IMvigor 210 пациенты с метастатической уротелиальной карциномой были разделены на две когорты. Первую когорту составили пациенты, не получавшие ранее терапию препаратами платины, чаще по причине почечной недостаточности (противопоказание к проведению терапии цисплатином). Во вторую когорту вошли пациенты с прогрессированием заболевания на фоне платиносодержащей химиотерапии или в течение года после ее проведения. Больные получали атезолизумаб 1200 мг внутривенно один раз в 21 день. Частота объективного ответа в популяции PD-L1+ составила



28% [22], частота контроля заболевания – 34% [23].

При медиане наблюдения 29,3 месяца у 67% пациентов сохранялся ответ на терапию [22]. Согласно данным исследования IMvigor 210, наиболее частыми нежелательными явлениями при использовании атезолизумаба были усталость, диарея, зуд.

В рандомизированном исследовании III фазы IMvigor 211 (NCT02302807) атезолизумаб сравнивали с различными режимами химиотерапии. По итогам проведенного исследования не удалось достичь увеличения общей выживаемости на терапии атезолизумабом по сравнению с химиотерапией [24].

В крупнейшем проспективном международном многоцентровом исследовании III фазы SAUL изучали безопасность и эффективность атезолизумаба при метастатическом и местнораспространенном уротелиальном раке у 997 пациентов во второй линии терапии. В исследование входила более широкая популяция пациентов с неблагоприятными факторами прогноза: почечная недостаточность (клиренс креатинина  $\geq 15$  мл/мин), тяжелое общее состояние по ECOG (2 балла и более), метастазы в центральной нервной системе, аутоиммунные заболевания и т.д., которая максимально соответствует реальной клинической практике. Медиана общей выживаемости составила

8,7 месяца, контроль заболевания был достигнут в 40% случаев [25]. В Иркутском областном онкологическом диспансере с 2018 г. уровень экспрессии PD-L1 определяют иммуногистохимическим методом. Оценка осуществляется путем подсчета соотношения опухолевых клеток с позитивным окрашиванием мембраны к общему количеству опухолевых клеток (TPS – tumor proportion score). Результат выражается в процентах – от 0 до 100. Используется диагностический набор для определения экспрессии PD-L1 производства Dako – PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Тестирование проводится на платформе Dako Autostainer Link 48 [24].

Для определения необходим биопсийный материал опухоли, фиксированный в формалине и залитый в парафин. В зависимости от количества окрашенных клеток выделяют две группы: с отрицательной экспрессией PD-L1 ( $< 1\%$ ) и положительной ( $> 1\%$ ), в том числе с выраженной ( $\geq 50\%$ ).

Определение уровня экспрессии PD-L1 у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой необходимо только в первой линии. Во второй линии терапии определение экспрессии не является обязательным, поскольку преимущество от терапии было продемонстрировано в общей популяции пациентов.

## Выводы

Более глубокое изучение сложных механизмов опухолевой иммунологии приводит к выделению новых молекулярных подтипов опухоли, новых подходов к лечению онкологических заболеваний, появлению новых опций лекарственной терапии. В последние годы широкое применение получают ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как ниволизумаб, атезолизумаб, пембролизумаб. Моноклональные антитела к PD-1/PD-L1 показали схожую эффективность и безопасность во всех подгруппах пациентов с уротелиальной карциномой, в том числе с неблагоприятным прогнозом.

Благодаря иммуноонкологическим препаратам лечение пациентов с местнораспространенным или метастатическим РМП стало более эффективным. Использование собственной иммунной системы макроорганизма в борьбе с опухолью оказалось эффективной стратегией. Однако, несмотря на современные достижения, невозможно предсказать, какие пациенты получат максимальную выгоду от использования блокаторов иммунных контрольных точек. Актуальным остается поиск прогностических маркеров для иммунотерапии, изучение новых комбинаций препаратов, проведение дальнейших рандомизированных исследований [26]. ☺

## Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
3. Карякин О.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д. Рак мочевого пузыря: что нового в 2017–2018 гг. // Онкоурология. 2018. Т. 14. № 4. С. 110–117.
4. Дзидзария А.Г., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А. и др. Современные вопросы молекулярной диагностики рака мочевого пузыря // РМЖ. 2019. Т. 27. № 2. С. 56–60.
5. Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H. et al. Comprehensive molecular characterization of muscle invasive bladder cancer // Cell. 2017. Vol. 171. № 3. P. 540–556.
6. Kim J., Akbani R., Creighton C.J. et al. Invasive bladder cancer: genomic insights and therapeutic promise // Clin. Cancer Res. 2015. Vol. 21. № 20. P. 4514–4524.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma // Nature. 2014. Vol. 507. № 7492. P. 315–322.
8. Seiler R., Ashab H.A.D., Erho N. et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting



- response and survival after neoadjuvant chemotherapy // Eur. Urol. 2017. Vol. 72. № 4. P. 544–554.
9. Choi W., Porten S., Kim S. et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy // Cancer Cell. 2014. Vol. 25. № 2. P. 152–165.
  10. Chalasani V., Chin J.L., Izawa J.I. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer // Can. Urol. Assoc. J. 2009. Vol. 3. № 6. Suppl. 4. P. S193–S198.
  11. Lindgren D., Frigyesi A., Gudjonsson S. et al. Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome // Cancer Res. 2010. Vol. 70. № 9. P. 3463–3472.
  12. Ning Y.M., Suzman D., Maher V.E. et al. FDA approval summary: atezolizumab for the treatment of patients with progressive advanced urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy // Oncologist. 2017. Vol. 22. № 6. P. 743–749.
  13. Официальная инструкция по применению Тецентрик лиофилизат (атеволизумаб) – показания.
  14. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation // Nat. Immunol. 2001. Vol. 2. № 3. P. 261–268.
  15. Akbari O., Stock P., Singh A.K. et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions // Mucosal Immunol. 2010. Vol. 3. № 1. P. 81–91.
  16. Brown J.A., Dorfman D.M., Ma F.-R. et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production // J. Immunol. 2003. Vol. 170. № 3. P. 1257–1266.
  17. Matsumoto K., Fukuyama S., Eguchi-Tsuda M. et al. B7-DC induced by IL-13 works as a feedback regulator in the effector phase of allergic asthma // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008. Vol. 365. № 1. P. 170–175.
  18. Chen D.S., Irving B.A., Hodi F.S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy – inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1 // Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18. № 24. P. 6580–6587.
  19. Schmid P., Hegde P. S., Zou W. et al. Association of PD-L2 expression in human tumors with atezolizumab activity // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 15. Suppl. P. 11506–11506.
  20. Prendergast G., Jaffee E. Cancer Immunotherapy. 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier, 2013. P. 101–113.
  21. Wang Y., Zhou S., Yang F. et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis // JAMA Oncol. 2019. Vol. 5. № 7. P. 1008–1019.
  22. Balar A.V., Dreicer R., Loriot Y. et al. Atezolizumab in first-line cisplatin – ineligible or platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial cancer: long-term efficacy from phase II Study IMvigor210. ASCO 2018. Abstr. 4523. Poster 349.
  23. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial // Lancet. 2017. Vol. 389. № 10064. P. 67–76.
  24. Данные патоморфологической лаборатории Иркутского областного онкологического диспансера.
  25. Merseburger A.S. EAU 2019, Plenary Session – Plenary Session 5 BN: Breaking news session.
  26. Гафанов Р.А., Гармаш С.В., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Современные возможности терапии ингибиторами контрольных точек при метастатическом уротелиальном раке // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № 1. С. 74–81.

### Application of Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody Atezolizumab in Second Line Therapy of Common Urothelial Bladder Cancer

S.S. Sidorova<sup>1</sup>, D.M. Ponomarenko<sup>1</sup>, D.Yu. Yukalchuk<sup>1</sup>, S.P. Sidorov<sup>2</sup>, Ye.A. Rybkina<sup>1</sup>, Z.V. Dyakonenko<sup>1</sup>, Ye.V. Seredkin<sup>1</sup>, O.V. Baklanova, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Regional Oncology Center

<sup>2</sup> 'Expert' Private Clinic

Contact person: Svetlana S. Sidorova, s\_koninina@mail.ru

*The article describes the clinical case of atezolizumab successful use in the second line in a patient with metastatic urothelial carcinoma with progression on the background of cisplatin-containing chemotherapy. In recent years in the studies of bladder cancer, there took place a significant breakthrough: new molecular genetic subtypes of tumor were identified, expression of the entire genome and molecular profiling were examined, specific molecular features that determine prognosis and response to certain types of treatment were identified. The era of immunotherapy in the treatment of urothelial carcinoma has come; new drugs for the effective treatment of bladder cancer have been registered.*

**Key words:** atezolizumab, urothelial bladder cancer, cisplatin-containing chemotherapy



# IX МОСКОВСКАЯ УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА

21-22 ноября 2019

Москва, Олимпийский проспект, 18/1  
(AZIMUT Отель Олимпик)

100 лет МГМСУ



Департамент здравоохранения  
города Москвы



МГМСУ  
им. А. И. Евдокимова



Сеченовский  
Университет  
Первый МГМУ  
им. И. М. Сеченова



Европейский медицинский  
центр



Европейская Ассоциация  
Урологов



Российское общество  
урологов

## ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы
- симптомы нижних мочевыводящих путей
- эректильная дисфункция
- мужское бесплодие
- функциональная урология
- нейроурология
- инфекции мочевой системы
- онкоурология
- лазерная хирургия в урологии

**По вопросам участия обращайтесь:**

+7 (495) 646-01-55

[uroschooll@ctogroup.ru](mailto:uroschooll@ctogroup.ru)

[urostandart.moscow](http://urostandart.moscow)

ПРОВОКАЦИОННАЯ  
ШКОЛА



<sup>1</sup> Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар

<sup>2</sup> Онкологический диспансер № 3, Новороссийск

# Ведение пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки с гнойно-воспалительными осложнениями и наличием свищевого хода

Р.А. Мурашко, к.м.н.<sup>1</sup>, А.В. Яценко<sup>1</sup>, М.Г. Леонов, д.м.н.<sup>2</sup>, Р.В. Коньков<sup>1</sup>, А.Ю. Горяйнова<sup>1</sup>

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

Для цитирования: Мурашко Р.А., Яценко А.В., Леонов М.Г. и др. Ведение пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки с гнойно-воспалительными осложнениями и наличием свищевого хода // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 38. С. 36–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-18-36-39

*В статье проанализированы особенности медицинских методологических подходов к ведению пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки с гнойно-воспалительными осложнениями. Описаны возможности и преимущества предоперационной химиолучевой терапии. Представлен собственный клинический опыт ведения пациентки с гнойными осложнениями рака прямой кишки.*

**Ключевые слова:** местнораспространенный колоректальный рак, прямая кишка, химиолучевая терапия, осложнения

## Введение

Проблема лечения рака прямой кишки актуальна во всем мире. Зачастую добиться успеха в лечении мешают ранние проявления осложнений опухоли прямой кишки.

По данным многочисленных медицинских статистических исследований, местнораспространенный колоректальный рак (МРКРР), или рак прямой кишки, является широко распространенной злокачественной патологией. Его доля в структуре злокачественных новообразований неуклонно растет [1, 2]. Ежегодно в мире этим видом рака заболевают около 1 млн человек, причем не менее 50% пациентов умирают в первый год

наблюдения [3]. В России в общей структуре онкопатологии злокачественные опухоли толстой кишки занимают порядка 7,6%, прямой кишки – 5,9% [1]. Рак толстой и прямой кишки развивается быстро, практически незаметно и бессимптомно. Поэтому у большинства пациентов опухоль обнаруживается на стадии метастазирования в печень или осложнений, что существенно усугубляет течение патологического процесса.

## Методология лечения

Нередко рак прямой кишки осложняется параканкротным деструктивным нагноением [4, 5]. Одно из таких осложнений – анальный свищ. Данная патология

вызывает задержку в назначении специального противоопухолевого лечения, а иногда и вовсе становится поводом для отказа от противоопухолевой лекарственной терапии.

Следует отметить, что анальный свищ может быть не следствием рака прямой кишки, а его причиной: у пациентов с длительно существующим (до 20 лет) анальным свищом выявляются в дальнейшем опухоли в данной области [6]. Такое осложнение может проявиться при метастатическом поражении промежности на фоне новообразования толстой кишки [7]. В ряде случаев формирование свищевого хода может повлечь за собой ухудшение состояния пациента за счет присоединения новых осложнений, таких как гангрена Фурнье, парапроктит, абсцесс брюшной полости, что делает невозможным противоопухолевое лечение [8].

Кроме того, не следует забывать о совокупности ряда осложнений, затрудняющих процесс излечения. К таким неблагоприятным прогностическим факторам относят:

- ✓ локализацию опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, лишенном фасциального футляра;



- ✓ инвазию опухоли в стенки сосудов или нервную ткань;
- ✓ значительное поражение регионарных лимфатических узлов;
- ✓ распространение опухоли в ткани в сторону предполагаемого края резекции [9, 10].

Методология лечения основана на двух важнейших аспектах – неуклонном прогрессе хирургических технологий и внедрении новейших методов лучевой и лекарственной противоопухолевой терапии [11]. В настоящее время широко используется комбинированный принцип лечения. Однако многофакторность осложнений может затруднить выбор оптимального метода лечения и вероятностный прогноз. Кроме того, выбор зависит от точности и полноты диагностики и полученной на этапе дооперационного исследования информации о генезе и локализации опухоли [12].

Общепринятой тактикой лечения в таких случаях, а также в случае местнораспространенного рака прямой кишки без подобного осложнения является предоперационная химиолучевая терапия с последующим хирургическим этапом спустя 6–10 недель [13].

В исследованиях показано, что послеоперационное облучение не оказывает должного эффекта на лечение осложненного МРКРР и не влияет существенно на выживаемость пациентов [14]. В связи с этим возникла идея предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ), которая способствует значительной предварительной гибели опухолевых клеток, а значит, снижению вероятности распространения живых опухолевых клеток в органы и ткани во время операции. В процессе использования данного метода располагающим фактором была названа такая причина, как более высокая оксигенация и чувствительность к облучению клеток опухоли до операции. По мнению исследователей, предварительная регрессия раковой опухоли повышает возможность сфинктер-сберегающих операций и снижает глубину пагубного воздействия облучения органов малого таза [15].

На сегодняшний день доказана целесообразность и перспективность

применения неоадьювантной ХЛТ с фторпиримидинами и оксалиплатином в сочетании с оперативным лечением [9]. Использование пероральных фторпиримидинов показано для профилактики инфузионных осложнений. Хорошо апробированным фторпиримидином является капецитабин, который в сочетании с оксалиплатином демонстрирует эффективность, сопоставимую с таковой типовой химиотерапии в режиме FOLFOX [16].

Предоперационная ХЛТ с 5-фторурацилом – классический прием в лечении МРКРР. По итогам примененного предоперационного лечения отмечается статистически значимое снижение количества пациентов с глубоким прорастанием опухоли в мезоректальную клетчатку и поражением регионарных лимфоузлов [9].

По мнению ряда авторов, осложнения рака прямой кишки могут быть серьезным противопоказанием к проведению неоадьювантной лучевой терапии [15, 17]. В этом случае некоторые клиницисты рекомендуют эндохирургические методы, позволяющие восстановить толстокишечный пассаж, и неоадьювантную лучевую терапию [5, 18].

Латеральный край резекции (pCRM) служит важнейшим критерием качества проведенного оперативного вмешательства и ведущим фактором, воздействующим на развитие рецидивов и метастазирование у пациентов с диагнозом МРКРР [3, 12]. Клиницистами было показано, что частота вовлечения pCRM возрастает при внедрении новообразования в мезоректальную клетчатку, фасцию, серозную оболочку прямой кишки и не зависит от локализации опухоли и поражения лимфоузлов. На безрецидивную выживаемость пролеченных больных негативно влияют стадия заболевания и радикальность операции [9].

Тактика ведения пациентов с диагнозом МРКРР остается неопределенной при инфильтрации опухоли мезоректальной фасции или внедрении за ее пределы. Осложненное течение МРКРР определяет необходимость применения нестандартных подходов и проведения комплексного

лечения с применением предоперационной ХЛТ и последующей хирургической резекцией. Показан персонализированный подход к пациентам с различными осложнениями. Разработка разновекторных программ лечения с использованием новейших сенсibilизаторов является одним из актуальных направлений в области онкопроктологии [19].

Клиницисты отмечают, что большим МРКРР, которым проведены радикальные комбинированные операции, при наличии выраженного гнойного воспаления с абсцессом, формированием свищей с органами, вовлеченными в процесс, и их вскрытием во время мобилизации кишки необходимо выполнять операцию по удалению кишки. Удельный вес операций, позволяющих сохранить сфинктер, значителен – 62,2%. Осложнения после клинически радикальных операций отмечаются у 9,6% пациентов. Летальность в таком случае среди пациентов в возрасте старше 60 лет составляет 7,9% и, как правило, связана с осложнениями и вовлечением в процесс других органов. В этой связи для больных МРКРР с осложнениями выполнение подобных операций целесообразно и оправданно при дополнительной предоперационной ХЛТ [20].

В результате многолетних наблюдений установлено, что наиболее эффективным методом предупреждения послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений является адекватная антибиотическая профилактика, нацеленная на те виды микроорганизмов, которые с наибольшей вероятностью могут инфицировать зону операции и вызывать нагноение. Антибиотики пациентам с МРКРР назначаются всегда, поскольку при большом объеме операции имеет место вскрытие кишки, что создает условия для попадания бактерий в брюшную полость. Необходимо учесть, что больные МРКРР по иммунному статусу являются больными с высоким риском инфицирования. Гнойно-воспалительные и септические осложнения чаще регистрируются у пациентов с лишним весом и сопутствующими соматическими заболеваниями [21].

Онкология

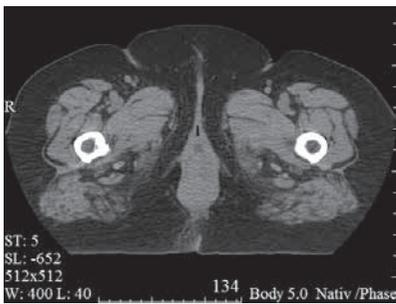


Рис. 1. Компьютерная томограмма: до начала лечения

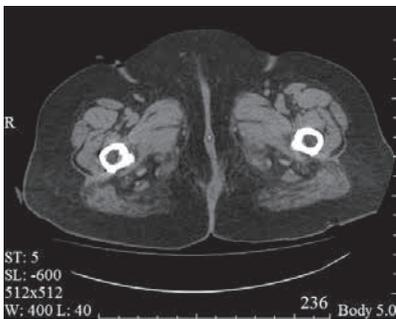


Рис. 2. Компьютерная томограмма: после дистанционной лучевой терапии

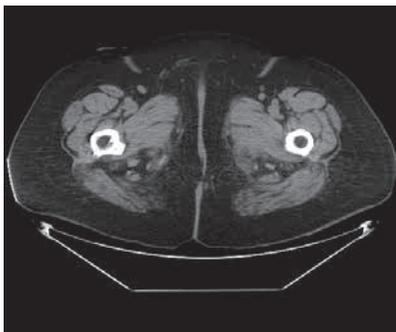


Рис. 3. Компьютерная томограмма: контроль после комплексного лечения

### Клинический случай

Больная О., 58 лет, обратилась в Краснодарский клинический онкологический диспансер № 1 в ноябре 2017 г. с жалобами на патологические выделения из прямой кишки, в том числе крови. Перечисленные жалобы отмечала с 2015 г., однако за медицинской помощью в течение двух лет не обращалась.

При обследовании выявлена распадающаяся опухоль нижнеампулярного отдела прямой кишки с формированием параканкрозного воспаления и свищевого хода в центре с гнойным отделяемым. По данным компьютерного рентгено-

логического исследования органов грудной, брюшной полостей и малого таза, визуализирована инфильтративная бластома прямой кишки с распространением на анальную область и мягкие ткани правой ягодицы, тазовая, внутренняя подвздошная, двусторонняя паховая лимфаденопатия. Метастатического поражения паренхиматозных органов не выявлено. Патоморфологически опухоль представлена высокодифференцированной аденокарциномой. При анализе соматических мутаций в гене KRAS методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени мутаций в кодонах 12/13 и 61 гена KRAS не обнаружено.

В качестве первого этапа лечения выполнена разгрузочная илеостомия.

С учетом клинической картины синдрома системной воспалительной реакции, локальных гнойно-некротических изменений тканей проведение предоперационной химиолучевой терапии на момент первичного лечения представлялось невозможным. Было принято решение о проведении комплекса мероприятий по санации свищевого хода и назначении антибактериальной терапии в адекватном объеме для предотвращения гнойно-септических осложнений. В ходе бактериологического исследования отделяемого свищевого хода и прямой кишки были выделены возбудители *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Согласно данным антибактериальной чувствительности, назначена терапия комбинацией цефтаролина фосамила 600 мг дважды в сутки и амикацина 1,5 г один раз в сутки. По стабилизации состояния и стихании воспалительной реакции на восьмые сутки антибактериальной терапии начата химиотерапия по протоколу FOLFOX4. Реализовано четыре курса химиотерапии с выраженным клиническим эффектом в виде значительного стихания признаков локального воспаления, отсутствия отделяемого из свищевого хода, регрессии астении, нормализации температуры тела. Токсичность терапии была управляемой, отсрочек курсов не было.

Рентгенологическая картина в динамике представлена на рис. 1–3.

По решению мультидисциплинарного консилиума, 15 мая 2018 г. проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область опухоли и паховые области (40 Гр). Результаты контрольного обследования показали положительную динамику основной опухоли. Спустя шесть недель после ДЛТ выполнен хирургический этап лечения – брюшнопромежностная экстирпация прямой кишки с резекцией задней стенки влагаллица. После удаления опухоли с ее ткани осуществлен посев, выделен возбудитель *Staphylococcus epidermidis*. Согласно данным антибиотикограммы, проведена антибактериальная терапия: пиперациллин + тазобактам 4,5 г трижды в сутки каждые восемь часов в течение семи дней. От проведения послеоперационной химиотерапии пациентка воздержалась.

Пациентка находится под наблюдением врача. На последнем визите в августе 2019 г. признаков прогрессирования заболевания не обнаружено.

Таким образом, удалось добиться полной ремиссии, безрецидивный период составляет 16 месяцев.

### Заключение

Рассмотренный случай – успешный пример реализации мультидисциплинарного подхода к лечению распространенного рака прямой кишки (участие хирургов, химиотерапевтов, радиотерапевтов, клинических фармакологов, специалистов по паллиативной помощи и поддерживающей терапии).

Среди факторов успешного лечения необходимо отметить тщательную санацию очагов гнойных осложнений местнораспространенного процесса с выключением прямой кишки из пассажа кишечного содержимого, тщательный подбор антибактериальной терапии, согласно данным посевов из свищей, опухоли, отделяемого дренажей. Таким образом, даже у непрстойкой категории больных можно планировать и осуществлять адекватный объем противоопухолевого лечения. ☺



## Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016 // CA Cancer J. Clin. 2016. Vol. 66. № 1. P. 7–30.
3. Heald R.J. A new approach to rectal cancer // Br. J. Hosp. Med. 1979. Vol. 22. № 3. P. 277–281.
4. Минакин Н.И. Этапное лечение осложненного рака прямой кишки: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2009.
5. Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Расулов Р.И. Особенности лучевой терапии при осложненном раке прямой кишки // Вестник ВСНЦ РАМН. 2008. № 4 (62). С. 58–61.
6. Sato K., Azuma H., Miyakura Y. et al. A case of metastatic carcinoma of anal fistula caused by implantation from rectal cancer // J. Jpn. Soc. Coloproctol. 2010. Vol. 63. P. 61–67.
7. Benjelloun El B., Aitalalim S., Chbani L. et al. Rectosigmoid adenocarcinoma revealed by metastatic anal fistula. The visible part of the iceberg: a report of two cases with literature review // World J. Surg. Oncol. 2012. Vol. 10. ID 209.
8. Rajendran S., Khan A., Murphy M., O'Hanlon D. Rectocutaneous fistula with Fournier's gangrene, a rare presentation of rectal cancer // BMJ Case Rep. 2011.
9. Бердов Б.А., Невольских А.А., Неборак Ю.Т. Латеральный край резекции как фактор прогноза при раке прямой кишки // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 5. С. 5–10.
10. Eriksen M., Wibe A., Haffner J. et al. Prognostic groups in 1,676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy // Dis. Colon. Rectum. 2007. Vol. 50. № 2. P. 156–167.
11. Ерыгин Д.В., Бердов Б.А. Неоадъювантная химиолучевая терапия прогностически неблагоприятного и местнораспространенного рака прямой кишки // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. Т. 1. № 6. С. 72–76.
12. Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А. и др. Неоадъювантная химиолучевая терапия местнораспространенного рака прямой кишки // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015. Т. 4. № 1. С. 13–20.
13. Tseng M.S.F., Zheng H., Ng I.W.S. et al. Outcomes of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: a single-institution experience // Singapore Med. J. 2018. Vol. 59. № 6. P. 305–310.
14. Дворниченко В.В., Афанасьев С.Г., Шелехов А.В. и др. Лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 1 (31). С. 72–77.
15. Дворниченко В.В., Афанасьев С.Г., Шелехов А.В. и др. Неоадъювантная терапия осложненного рака прямой кишки // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 158–160.
16. Arkenau H.T., Arnold D., Cassidy J. et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 36. P. 5910–5917.
17. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А. Лапароскопическая колостомия в лечении рака толстой кишки // Эндоскопическая хирургия. 1996. № 4. С. 16.
18. Wasvary H., Sacksner J., Deshmukh G. Minimally invasive, endoscopically assisted colostomy can be performed without general anesthesia or laparotomy // Dis. Colon. Rectum. 2003. Vol. 46. № 2. P. 271.
19. Гордеев С.С., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И. и др. Выбор метода лечения при местнораспространенном раке прямой кишки // Вестник Московского онкологического общества. 2014. № 2 (605). С. 1–6.
20. Яйцев С.В., Надвикова Е.А., Семикопов К.В. Осложнения хирургического лечения местнораспространенного рака толстой кишки // Вестник ВСНЦ РАМН. 2007. № 4 (56). С. 210–211.
21. Базаев А.В., Абелевич А.И., Лебедева М.А., Янышев А.А. Хирургические аспекты лечения рака прямой и ободочной кишки // Журнал Медиаль. 2018. № 1 (21). С. 70–78.

### Management of Patients with Locally Advanced Rectal Cancer with Purulent-Inflammatory Complications and the Presence of Fistula

R.A. Murashko, PhD<sup>1</sup>, A.V. Yashchenko<sup>1</sup>, M.G. Leonov, MD, PhD<sup>2</sup>, R.V. Konkov<sup>1</sup>, A.Yu. Goryaynova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinical Oncology Center № 1, Krasnodar

<sup>2</sup> Oncology Center № 3, Novorossiysk

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

*This article provides a literary review of the features of medical methodological approaches to patients and locally advanced rectal cancer with purulent-inflammatory complications, also describes and advantages the possibility of using radiation preoperative therapy, introduced own clinical experience of the patient with purulent complications of colorectal cancer.*

**Key words:** locally advanced colorectal cancer, rectum, chemoradiation therapy, complications

Онкология



# Иммунотерапия немелкоклеточного рака легкого: осталось ли место для химиотерапии?

Согласно данным мировой статистики, более 2 млн человек ежегодно заболевают и более 1 млн 760 тыс. умирают от рака легкого. В структуре заболеваемости рак легкого разделяет лидирующие позиции со злокачественными новообразованиями молочной железы, а в структуре смертности опережает другие нозологии практически в два раза.

Возможности терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) ограничены. До недавнего времени существовало только две стратегии терапии НМРЛ: химиотерапия и таргетная терапия. Однако химиотерапия еще в начале 2000-х гг. достигла предела своей эффективности: на всю группу больных одногодичная выживаемость составляла 30–40%, а два года переживали только 10–15% пациентов. Повышение эффективности лечения распространенного НМРЛ связано с открытием драйверных мутаций и разработкой таргетных препаратов. Вместе с тем большинство пациентов в европейской популяции не имеют мишеней, пригодных для проведения таргетной терапии. Неудовлетворительные результаты лечения НМРЛ без драйверных мутаций потребовали разработки принципиально нового лечебного подхода. Исследования ингибиторов иммунных контрольных точек показали их высокую эффективность в терапии НМРЛ. Особое место в алгоритмах лечения занял пембролизумаб. Он считается стандартом терапии НМРЛ.

## Может ли иммунотерапия вытеснить химиотерапию из схем лечения НМРЛ?

В начале своего выступления Елена Владимировна АРТАМОНОВА, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), отметила, что первое крупное исследование пембролизумаба KEYNOTE-001 было посвящено оценке противоопухолевой активности в группах с различным уровнем экспрессии PD-L1.

Анализ данных частоты объективного ответа (ЧОО) на иммунотерапию в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 выявил четкую закономерность: чем выше уровень экспрессии PD-L1, тем выше ЧОО. Максимального уровня ЧОО достигла при уровне экспрессии 75–100%. В группе без экспрессии PD-L1

объективный ответ наблюдался в 8% случаев. Таким образом, основными итогами данного исследования стало подтверждение эффективности пембролизумаба в терапии пациентов с НМРЛ и значения экспрессии PD-L1 в качестве маркера – предиктора эффективности. После успеха KEYNOTE-001 исследование пембролизумаба продолжилось в первой и второй линиях лечения НМРЛ с учетом уровня экспрессии PD-L1. Для второй линии терапии был выбран пороговый уровень PD-L1  $\geq 1\%$ , для первой  $\geq 50\%$ .

Такое решение оказалось чрезвычайно важным. Благодаря использованию биомаркера удалось выделить группы пациентов, для которых терапия пембролизумабом максимально эффективна. Обновленные результаты исследования KEYNOTE-001 представлялись на еже-

годных конгрессах ASCO 2016–2018 гг. В настоящее время доступны результаты четырехлетней общей выживаемости (ОВ). В подгруппе пациентов, ранее получавших терапию, при PD-L1  $\geq 50\%$  ОВ составила 24,8%, при PD-L1  $\geq 1\%$  – 15,6%. Эти результаты подтверждают возможность достижения длительного контроля заболевания при распространенном НМРЛ.

В исследовании KEYNOTE-024 сравнивали пембролизумаб в монорежиме с химиотерапией у больных НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 ( $\geq 50\%$ ). В исследовании участвовали пациенты без драйверных мутаций с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (50% и более) с любым гистологическим типом. По выбору врача пациенты были рандомизированы в группу монотерапии пембролизумабом 200 мг каждые три недели (до признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности) и группу химиотерапии на основе препаратов платины каждые



## Конференция RUSSCO «Иммуноонкология»

три недели (4–6 циклов). В случае прогрессирования заболевания на фоне химиотерапии больным разрешался переход на терапию пембролизумабом во второй линии лечения. Первые результаты показали, что применение пембролизумаба у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 достоверно увеличивает ОВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП), а также частоту и длительность объективного ответа. Медиана ВБП для пембролизумаба оказалась достоверно выше – 10,3 месяца по сравнению с шестью месяцами в группе химиотерапии. Относительный риск (ОР) для ВБП – 0,50, что соответствовало достоверному снижению риска прогрессирования и смерти на 50% при назначении пембролизумаба по сравнению со стандартной химиотерапией. При анализе двухлетних данных подтверждено существенное преимущество иммунотерапии перед химиотерапией. Медиана ОВ при использовании пембролизумаба составила 30 месяцев, тогда как на фоне применения химиотерапии она была более чем в два раза меньше (14,2 месяца), несмотря на кроссовер (то есть перевод больных группы контроля на иммунотерапию после прогрессирования болезни) – 62%.

Особенность иммунотерапии – длительное сохранение объективного ответа и его влияние на продолжительность жизни. Следует отметить, что объективный ответ в подавляющем большинстве случаев регистрируется уже при первом контрольном обследовании и сохраняется длительно.

Иммунотерапия обладает благоприятным профилем безопасности. По частоте нежелательных явлений (НЯ) она имеет значительное преимущество перед химиотерапией. НЯ 3–4-й степени на фоне химиотерапии регистрируются в два раза чаще, чем при использовании пембролизумаба. Кроме того, НЯ приводят к отмене химиотерапии чаще, чем к отмене иммунотерапии.

Таким образом, в первой линии лечения НМРЛ у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 пембролизумаб продемонстрировал впечатляющие преимущества перед химиотерапией по всем оцениваемым показателям эффективности и достоверно увеличил продолжительность жизни, ВБП, часто-

ту и продолжительность объективного ответа, а также улучшил качество жизни на фоне меньшей токсичности. В результате пембролизумаб стал новым стандартом первой линии терапии распространенного НМРЛ (неплоскоклеточный и плоскоклеточный подтипы) у пациентов с экспрессией PD-L1  $\geq 50\%$ . В исследовании KEYNOTE-042 также сравнивали пембролизумаб с двухкомпонентной химиотерапией на основе препаратов платины. Однако в исследование включались пациенты с распространенным НМРЛ с уровнем экспрессии PD-L1 от 1% и любым гистологическим типом, без мутации EGFR и транслокации ALK.

Главной целью исследования стала оценка общей выживаемости в подгруппах с уровнем экспрессии PD-L1  $\geq 1\%$ ,  $\geq 20\%$ ,  $\geq 50\%$ . Полученные результаты подтвердили, что пациенты всех подгрупп имели выигрыш в ОВ по сравнению с химиотерапией. Медиана ОВ увеличивалась с повышением уровня экспрессии PD-L1. Необходимо отметить длительность объективного ответа на лечение пембролизумабом. Если ответ был зарегистрирован, его продолжительность превышала в два раза таковую при химиотерапии. Эффект воспроизводился как в группе с экспрессией PD-L1  $\geq 50\%$ , так и в группе с относительно низким уровнем экспрессии (1–49%). Длительность ответа на лечение пембролизумабом составила 17,4 месяца, в группе химиотерапии она была в два раза меньше – 8,3 месяца. Для всей когорты пациентов пембролизумаб достоверно увеличил продолжительность жизни. На основании данных исследований KEYNOTE-024 и KEYNOTE-042 пембролизумаб зарегистрирован в РФ в монотерапии первой линии распространенного НМРЛ при экспрессии PD-L1 от 1%.

В этой же популяции больных проводилось исследование CheckMate-026, посвященное сравнительной оценке эффективности ниволумаба и химиотерапии. В качестве порогового значения использовался уровень экспрессии PD-L1 5%. Однако ниволумаб не показал преимуществ перед химиотерапией ни в отношении ВБП, ни в отношении ОВ при назначении в первой линии

лечения НМРЛ.

Что делать, если у больного отсутствует экспрессия PD-L1 или врач не может получить достоверные результаты исследования? Ответ на этот вопрос был получен в исследовании пембролизумаба в комбинации с химиотерапией. В исследовании KEYNOTE-021G участвовали пациенты с неплазмоклеточным НМРЛ без драйверных мутаций EGFR и ALK. Они получали химиотерапию или пембролизумаб в комбинации с химиотерапией. Основной задачей исследования стало тестирование гипотезы об эффективности комбинированного химиоиммунотерапевтического подхода.

Благодаря добавлению пембролизумаба к химиотерапии в первой линии лечения неплазмоклеточного НМРЛ достоверно увеличились ВБП (снижение риска прогрессирования или смерти – 46%) и продолжительность жизни больных. Кроме того, добавление пембролизумаба почти в два раза увеличило ЧОО, что особенно важно для больных с распространенным НМРЛ из-за тяжести симптомов заболевания. Таким образом, добавление пембролизумаба к платиновой комбинации в первой линии терапии неплазмоклеточного НМРЛ достоверно увеличивает все оцениваемые показатели эффективности, включая ЧОО, ВБП и ОВ, независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Впечатляющие результаты применения комбинированной стратегии химио- и иммунотерапии были получены в более крупном исследовании III фазы KEYNOTE-189, в котором оценивали эффективность добавления пембролизумаба к платиновой комбинации в первой линии терапии неплазмоклеточного НМРЛ без драйверных мутаций EGFR и транслокации ALK с любым уровнем экспрессии PD-L1. Добавление пембролизумаба к стандартной химиотерапии первой линии достоверно увеличило продолжительность жизни больных неплазмоклеточным НМРЛ, обеспечив снижение риска смерти на 51%. При медиане времени наблюдения 10,5 месяца медиана ОВ в группе пембролизумаба в комбинации с химиотерапией не достигнута: спустя год были живы 69,2% пациентов. В группе химиотерапии медиана

Онкология



ОВ составила 11,3 месяца, спустя год были живы только 49,4% больных. Улучшение ОВ при добавлении пембролизумаба к химиотерапии отмечалось во всех подгруппах пациентов независимо от возраста, пола, статуса ECOG, курения, наличия метастазов в головном мозге, используемого производного платины, а также экспрессии PD-L1. Максимальное преимущество в улучшении ОВ зарегистрировано в группе пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (50% и более), однако для данной категории пациентов пембролизумаб может назначаться в монотерапии без существенной потери в эффективности. Применение комбинированного режима с пембролизумабом привело также к достоверному увеличению ВВП со снижением риска прогрессирования и смерти на 48%. Медиана ВВП составила 8,8 против 4,9 месяца для пембролизумаба с химиотерапией и только химиотерапии соответственно. ЧОО в группе пембролизумаба с химиотерапией также была значительно выше – 47,6% по сравнению с достаточно стандартным для химиотерапии показателем ЧОО – 18,9%. Существенных различий в отношении общей частоты НЯ, а также побочных эффектов 3–4-й степени не зарегистрировано. Частота иммуноопосредованных НЯ в группе пембролизумаба с химиотерапией составила 22,7%, из них 3–4-й степени – 13,4%. Таким образом, добавление пембролизумаба к платиновому дуплету в первой линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ достоверно увеличивает все показатели эффективности, включая продолжительность жизни, ВВП и объективный ответ, а выигрыш от такой комбинированной стратегии регистрируется во всех подгруппах пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1. В исследовании KEYNOTE-407 сравнивали пембролизумаб в комбинации с химиотерапией и только химиотерапию в первой линии лечения плоскоклеточного НМРЛ у пациентов с любой экспрессией PD-L1. Допускалось включение пациентов со стабильными метастазами в головном мозге. Добавление пембролизумаба к химиотерапии в первой линии достоверно увеличило продолжительность жизни

больных плоскоклеточным НМРЛ: медиана ОВ составила 15,9 против 11,3 месяца в группах пембролизумаба с химиотерапией и химиотерапии соответственно. Преимущество в улучшении ОВ зарегистрировано во всех подгруппах независимо от возраста, пола, общего состояния и уровня экспрессии PD-L1. ВВП в группе химиоиммунотерапии была также достоверно выше, чем в группе химиотерапии: медиана составила 6,4 и 4,8 месяца соответственно (ОР 0,56 свидетельствует об уменьшении риска прогрессирования или смерти на 44%). Комбинация пембролизумаба с химиотерапией в 1,5 раза увеличила вероятность достижения объективного ответа – ЧОО 57,9 против 38,4% при использовании химиотерапии. Как и в предыдущих исследованиях, не отмечалось существенных различий в общей частоте НЯ в группах пембролизумаба с химиотерапией и химиотерапии соответственно.

Добавление пембролизумаба к платиновой комбинации в первой линии терапии плоскоклеточного НМРЛ достоверно увеличило все показатели эффективности, включая продолжительность жизни, ВВП и объективный ответ, независимо от уровня экспрессии PD-L1. Таким образом, алгоритм первой линии лечения НМРЛ выглядит так:

- при наличии драйверной мутации оптимальным выбором остается таргетная терапия;
- при наличии экспрессии PD-L1 > 50% наилучшим выбором является монотерапия пембролизумабом;
- во всех остальных случаях рекомендуется использовать пембролизумаб в комбинации с химиотерапией.

До недавнего времени в случае прогрессирования заболевания после первой линии терапии НМРЛ у пациентов была единственная альтернатива – химиотерапия, эффективность которой невысока. Доцетаксел практически не отличается по эффективности от наилучшей поддерживающей терапии, а добавление нинтеданиба или бевацизумаба способно увеличить медиану продолжительности жизни у таких больных лишь до 10–12 месяцев. Сегодня при прогрессировании заболевания у пациентов появилась возможность применения иммунотерапии.

Так, применение пембролизумаба во второй линии у пациентов с экспрессией PD-L1 (от 1%) достоверно увеличивает ОВ по сравнению с доцетакселом. По данным исследования KEYNOTE-010, 23% пациентов живут три года и более. При этом в случае прогрессирования заболевания возможно повторное назначение пембролизумаба. Анализ результатов при таком назначении препарата продемонстрировал, что частичного ответа достигают 43% больных, стабилизации – 36%.

Таким образом, пембролизумаб у пациентов с PD-L1-позитивным ( $\geq 1\%$ ) НМРЛ, прогрессирующим после платиносодержащей химиотерапии, продемонстрировал впечатляющие результаты в улучшении ОВ и уровня объективных ответов.

За последние два года в терапии НМРЛ без активирующих мутаций произошел настоящий переворот, связанный с появлением нового класса иммуноонкологических препаратов – анти-PD-1/анти-PD-L1-моноклональных антител (МКА), относящихся к ингибиторам контрольных точек иммунитета.

На сегодняшний день наиболее успешным представителем нового класса, продемонстрировавшим впечатляющие успехи как в первой, так и во второй линии терапии НМРЛ, является пембролизумаб – анти-PD1 МКА. Пембролизумаб может применяться у всех пациентов с распространенным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 и гистологического типа опухоли в отсутствие драйверных мутаций. При этом пембролизумаб остается единственным препаратом, одобренным для лечения пациентов с НМРЛ в монорежиме при наличии экспрессии PD-L1 ( $\geq 1\%$ ). Необходимо отметить, что такой персонализированный подход принципиально улучшил результаты лечения больных с НМРЛ за счет оптимизации соотношения пользы и риска развития НЯ.

Пембролизумаб включен во все международные рекомендации как в первой, так и второй линии терапии, а оценка экспрессии PD-L1 рекомендована для всех пациентов с впервые выявленным НМРЛ. Таким образом, можно говорить о существенном уменьшении роли химиотерапии.



## Конференция RUSSCO «Иммуноонкология»

### Применение пембролизумаба в реальной клинической практике лечения немелкоклеточного рака легкого

По словам Константина Константиновича ЛАКТИОНОВА, д.м.н., профессора, заместителя директора по лечебной работе НИИ клинической онкологии аппарата управления ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполняющего обязанности заведующего отделением «Клинические биотехнологии», уровень экспрессии PD-L1 – очень важный предиктивный фактор назначения иммунотерапии. Кроме того, важно оценивать статус ECOG, поскольку для достижения эффекта необходимо время – около двух месяцев от начала терапии. Желательно, чтобы предполагаемая продолжительность жизни пациента была приблизительно такая же. Необходимо учитывать наличие или отсутствие аутоиммунных заболеваний, особенно тех, которые требуют не просто заместительной терапии, например сахарного диабета или гипотиреоза, но главным образом гормональной терапии.

При использовании иммунотерапии может наблюдаться псевдопрогрессирование, однако при раке легкого оно встречается нечасто – не более 7–10%. Другой особенностью иммунотерапии является наличие иммуноопосредованных побочных эффектов. Для практикующего онколога крайне важно не упустить момент их развития. Необходимо регулярно мониторировать клиническое состояние пациента, поскольку ранняя диагностика позволяет успешно купировать побочные эффекты и при этом не прекращать иммунотерапию. Если назначение иммунотерапии возможно в первой линии, это необходимо сделать, не оставляя ее «про запас». Иммунотерапия наиболее эффективна в случае раннего назначения. Показатель двухлетней выживаемости убедителен: 54 против 34% при назначении в первой и второй линии соответственно. Докладчик представил несколько клинических случаев.

**Клинический случай 1.** У пациента 54 лет выявлен периферический рак верхней доли правого легкого. Гистологически диагноз верифицирован

как аденокарцинома. В июле 2014 г. больному выполнена верхняя лобэктомия справа. В августе 2014 г. по поводу симптомного метастаза в правую лучевую кость, сопровождающегося выраженной болью и распадом, проведена ампутиация правой верхней конечности. В октябре 2014 г. зафиксировано прогрессирование заболевания в виде метастазов в левом легком, костях, подмышечных лимфоузлах справа и культы правой верхней конечности. Пациент прошел четыре курса химиотерапии, но уже в январе вновь отмечалось прогрессирование с увеличением поражения в области культы правой верхней конечности, грудной стенки справа. В связи с угрозой распада метастазов в мягких тканях подмышечной области потребовалась консультация хирургов смежных специальностей. Они пришли к заключению о нерезектабельности данных локальных изменений. Вместе с тем высокий (> 50%) уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках сделал возможным назначение иммунотерапии пембролизумабом. Уже после трех курсов терапии у больного зарегистрирован резкий регресс опухоли, после 12 курсов – полный рентгенологический эффект лечения. В феврале 2017 г. после двух лет применения пембролизумаба терапия была прекращена. В настоящее время пациент находится под динамическим контролем. На протяжении всего периода лечения у него не отмечалось иммуноопосредованных НЯ. В марте 2019 г. при контрольном обследовании сохранялся полный клинический и рентгенологический эффект лечения. Прогрессирование заболевания отсутствует уже 49 месяцев, а последние 25 месяцев пациент не получает иммунотерапию.

**Клинический случай 2.** У пациента 57 лет было поражено левое легкое и обнаружены метастазы в левом надпочечнике. В октябре 2015 г. больного включили в клиническое исследование, в рамках которого ему провели 35 курсов иммунотерапии пембролизумабом. На первом контрольном обследовании зарегистрирована стабилизация

опухолевого процесса. Через два года иммунотерапия была прекращена на фоне сохранявшейся стабилизации, в соответствии с протоколом исследования. Из НЯ – печеночная токсичность 1-й степени. Без лечения больной находится с октября 2017 г. Контрольное обследование в феврале 2019 г. показало стабилизацию.

**Клинический случай 3.** Пациент 77 лет с центральным раком правого легкого, контралатеральными легочными метастазами. В декабре 2018 г. начата первая линия противоопухолевого лечения – иммунотерапия пембролизумабом при размере первичного очага 4,4 × 5,5 см. На фоне лечения наблюдалось клиническое улучшение самочувствия, нежелательные явления отсутствовали, в течение трех месяцев заболевание не прогрессировало. Размеры опухолевого очага уменьшились до 3,4 × 4,5 см. В то же время увеличились мелкие очаги с двух сторон в легких, что можно было расценить как псевдопрогрессирование. Для подтверждения псевдопрогрессирования пациент должен пройти еще два курса лечения с последующей оценкой эффекта. Только после этого можно делать окончательные выводы. Поскольку у пациента высокий уровень экспрессии PD-L1, ответ на иммунотерапию пембролизумабом не исключен.

### Заключение

В настоящий момент для выбора оптимальной тактики лечения определение уровня экспрессии PD-L1 становится обязательным. Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек сопряжена с развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений, о чем необходимо информировать пациентов. В целом частота иммуноопосредованных НЯ не превышает 10%, однако для их выявления на ранних стадиях и своевременной коррекции пациенты должны проходить регулярный мониторинг.

Иммунотерапия становится новым стандартом лечения больных распространенным НМРЛ и кардинально меняет парадигму лечения этой непростой категории пациентов. ☺

Онкология



# Новые возможности таргетной терапии при нерезектабельном гепатоцеллюлярном раке: что сегодня мы можем предложить пациентам

*В рамках 45-й научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога» состоялся симпозиум, посвященный новым возможностям таргетной терапии нерезектабельного гепатоцеллюлярного рака. В научной программе симпозиума приняли участие ведущие российские и иностранные эксперты в области гастроэнтерологии, гепатологии и онкологии. Они проанализировали современные методы терапии гепатоцеллюлярного рака, рассмотрели способы повышения качества лечения и обсудили применение таргетных препаратов в клинической практике. В приветственном слове председатель симпозиума член-корреспондент Российской академии наук, директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», д.м.н., профессор Игорь Евгеньевич ХАТЬКОВ подчеркнул важность лекарственной поддерживающей терапии как неотъемлемой составляющей современного противоопухолевого лечения.*

## Сложности и поиск новых решений в лечении гепатоцеллюлярного рака

Как отметил ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н. Валерий Владимирович БРЕДЕР, в России ежегодно выявляется около 7000 случаев гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – один из самых распространенных видов первичного рака печени. В 2016 г. выявлено 7300 новых случаев ГЦК, прирост за три года (по сравнению с 2014 г.)

составил 1000 случаев. В группе риска по развитию ГЦК – пациенты с циррозом печени и вирусным гепатитом. Актуальной остается и проблема поздней диагностики ГЦК. Кроме того, отсутствуют скрининговые программы в группах риска. В 2014 г. ГЦК выявлена более чем в 6000 случаев, причем в 80% случаев – на третьей-четвертой стадии, смертность превысила заболеваемость.

Заболевание быстро прогрессирует, поэтому первоочередной задачей является улучшение первичной диагностики.

Основным методом лечения первичного рака печени остается хирургический – в виде резекции печени различного объема. При невозможности оперативного вмешательства используются радиочастотная термоабляция (РЧА), трансартериальная эмболизация опухоли и системная лекарственная терапия.

ГЦР отличается разнообразием вариантов клинического течения и протекает прогредиентно. Наиболее востребованной на сегодняшний день является Барселонская система стадирования ГЦР (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC), которая учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное со-



## 45-я научная сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии

стояние больного и предполагаемую эффективность лечения. В соответствии с данной системой выделяют пять стадий заболевания, где 0 – ранняя, D – терминальная стадия. Для стадии BCLC 0 характерны наличие в печени одного опухолевого узла менее 2 см в диаметре, сохранная функция печени, ECOG 0, для ранней стадии (BCLC A) – солитарная опухоль от 2 до 5 см в диаметре или не более трех узлов максимальным размером менее 3 см в диаметре. Именно на ранних стадиях заболевания хирургическое лечение максимально эффективно. Однако отсутствие на ранних этапах развития ГЦР клинических симптомов осложняет раннюю диагностику. По данным официальной статистики, в нашей стране хирургическое лечение по поводу ГЦР получают менее 10% больных. Во многом это обусловлено отсутствием непрерывно функционирующих программ скрининга рака печени. На поздних стадиях заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом. Неоперабельным больным показана системная и симптоматическая терапия<sup>1</sup>.

В случае неоперабельного заболевания пациенты с ГЦР могут быть отнесены к одной из следующих стадий: промежуточной, распространенной и терминальной. Промежуточная стадия ГЦР (BCLC B) характеризуется многоузловым несимптомным опухолевым поражением печени без макрососудистой инвазии, общее состояние больного удовлетворительное (0 баллов по шкале ECOG), тяжесть цирроза по шкале Чайлда –

Пью A/B, распространенная стадия (BCLC C) – наличием опухоли любого размера, инвазией магистральных печеночных сосудов и/или внепеченочным распространением, тяжестью цирроза по шкале Чайлда – Пью A/B, 0–2 балла по шкале ECOG, терминальная стадия (BCLC D) – наличием выраженных симптомов, обусловленных опухолью или декомпенсацией цирроза (класс C по шкале Чайлда – Пью), статус ECOG – 3–4 балла<sup>2</sup>.

В настоящее время в случае распространенного неоперабельного ГЦР пациентам рекомендовано проведение таргетной терапии. До недавнего времени единственным зарегистрированным таргетным препаратом, доказавшим увеличение медианы общей выживаемости больных ГЦР по сравнению с плацебо, был сорафениб. В рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная всеобщая онкологическая сеть) 2019 г. представлены уже семь новых противоопухолевых препаратов. Долгое время целью лекарственного лечения при распространенном неоперабельном процессе считалось достижение односторонней выживаемости. Сегодня уже можно говорить о медиане выживаемости более двух лет в ситуациях, когда пациенты получили две линии таргетной терапии.

Как влияют на общую выживаемость последующие линии терапии? Как связаны между собой эффективность таргетной/иммунотерапии и общая выживаемость? Эти вопросы постоянно возникают у практических онкологов, но на

них пока нет исчерпывающих ответов. Поиск оптимальных последовательностей, комбинаций препаратов и методов лечения остается крайне актуальным. В нашей стране и за рубежом проводится множество клинических исследований для поиска эффективных методов лекарственной терапии. Ожидаются результаты сравнительного исследования эффективности ниволумаба и сорафениба в первой линии терапии ГЦР. Продолжается набор пациентов в исследование III фазы комбинированной иммунотерапии (дурвалумаб + тремелиумаб против сорафениба). Начинается набор в исследование сравнительной эффективности комбинации «ленватиниб + пембролизумаб» и ленватиниба. Идут исследования сравнительной эффективности комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» и сорафениба. Планируются клинические исследования эффективности химиоэмболизации в сочетании с иммунотерапией, иммунотерапии после радикального лечения ГЦР.

В настоящее время для терапии первой линии в России зарегистрированы два препарата – сорафениб и ленватиниб. При этом имеются данные о целесообразности назначения этих же препаратов во второй линии лечения.

Завершая выступление, В.В. Бредер подчеркнул, что в процессе лечения больных ГЦР не следует забывать о печени. Нередко о ней вспоминают, когда она отказывается работать. Без нормализации функции печени реализация лекарственного потенциала невозможна.

с нетипичными для рака печени клиническими проявлениями заболевания, которые трудно диагностировать.

В качестве примера она представила клинический случай лечения пациента с ГЦР. Пациент М., 35 лет, стадия IIIA, pT3N0M0.

### Клинический случай

По словам Ларисы Владимировны БОЛОТИНОЙ, д.м.н., заведующей отделением химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического

института им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии Минздрава России, в реальной клинической практике чаще стали встречаться пациенты

<sup>1</sup> Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma // Lancet. 2018. Vol. 391. № 10127. P. 1301–1314.

<sup>2</sup> Бредер В.В., Балахнин П.В., Виришке Э.Р. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. № 3-2. С. 339–351.

Онкология



## 45-я научная сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии

В марте 2018 г. обследован в ГКБ г. Москвы по поводу остро возникшего болевого синдрома в эпигастрии и мезогастрии после погрешности в диете. При мультиспиральной компьютерной томографии в проекции малого сальника (между левой долей печени и малой кривизной желудка) в проекции S2–3 печени обнаружено образование кистозно-солидной структуры с четкими контурами размером 85 × 82 × 75 мм. Заподозрена гастроинтестинальная стромальная опухоль (Gastrointestinal Stromal Tumors, GIST), исходящая из мышечного слоя задней стенки желудка.

Выполнена перкутанная трепанбиопсия, выявлены фрагменты ткани печени с воспалительной инфильтрацией и очагами некроза. Дополнительное иммуногистохимическое исследование новых данных о характере образования не дало. Объективно – ECOG 0.

С учетом малой информативности биопсийного материала в мае 2018 г. больному выполнена лечебно-диагностическая операция – лапароскопическая атипичная резекция сегмента II печени. Заключение: высокодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома печени трабекулярного строения с умеренно выраженной клеточной атипией, очагами микровезикулярного стеатоза в зоне поражения, в крае резекции – опухолевый рост.

Через месяц выполнено повторное хирургическое вмешательство – ререзекция левой доли печени (бисегментэктомия II–III), атипичная резекция сегмента V печени, мультифокальная РЧТА двух наибольших образований печени. Интраоперационно выявлены множественные билобарные очаги, не определяемые рентгенологическими методами. Морфологическое заключение: умеренно дифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома с выраженным фиброзом и гиа-

лиозом стромы узла (скиррозный тип). В окружающей ткани – картина цирроза печени со слабо выраженной активностью процесса, с формированием ложных долек.

По данным магнитно-резонансной томографии, выполненной через три недели после операции, левая доля печени уменьшена в объеме, деформирована, представлена S1 и S4. По краю резекции – скопление жидкости 6 × 17 мм без признаков опухолевой патологии и участков атипичного накопления контрастного препарата. В S8 – аваскулярная зона с геморрагическими включениями в структуре размером 58 × 18 мм, аналогичная зона в S5 – 23 × 18 мм – зоны некроза (последствия РЧТА метастатических очагов). В S1 – гемангиома 13 × 12 мм. Воротная вена – до 17 мм, правая ветвь в толще паренхимы правой доли печени расширена до 30 мм, имеет соустье с нижней полой веной (шунт). Внутривеночные и внепеченочные желчные протоки не расширены.

В июле 2018 г. после обсуждения в рамках мультидисциплинарного консилиума, который учел наличие мультинодулярных очагов опухоли с билобарным поражением печени, пациенту была назначена таргетная терапия сорафенибом.

В течение первого месяца лечения пациент отмечал значимое ухудшение общего состояния, из нежелательных явлений – выраженный ладонно-подошвенный синдром (4-я степень тяжести), когнитивные нарушения, атаксию. В связи с этим в августе 2018 г. сорафениб был отменен, назначен ленаватиниб в стандартной дозе 12 мг/сут (рекомендована для пациентов с массой тела более 60 кг). На фоне лечения у пациента развились легкие когнитивные нарушения (тревожность, панические атаки, бессонница), после чего дозу ленаватиниба снизили до

10 мг/сут. На момент обсуждения клинического случая длительность лечения составила шесть месяцев, при этом клинически значимые нежелательные явления отсутствовали.

По данным компьютерной томографии с мультифазным контрастным препаратом (январь 2019 г.), левая доля печени уменьшена в объеме; по краю резекции признаков опухолевой патологии и участков атипичного накопления контрастного препарата не обнаружено. В S8 отмечена аваскулярная зона с четкими неровными контурами (28 × 11 против 31 × 13 мм ранее), аналогичная зона в S5 – 18 × 15 мм (без динамики) – зоны некроза (последствия РЧТА метастатических очагов). Внутривеночные и внепеченочные желчные протоки не расширены, конкрементов нет. Увеличенных и измененных лимфатических узлов не выявлено. Брюшина не утолщена, асцита нет.

Специфичность данного клинического случая заключается в отсутствии у пациента типичных факторов риска развития рака печени (таких как злоупотребление алкоголем, вирусное поражение). В связи с этим было высказано предположение, что причиной развития ГЦР стал неалкогольный стеатогепатит. В данном случае опухолевый процесс можно отнести к промежуточной стадии рака печени (BCLC B) – изолированное бессимптомное множественное опухолевое поражение печени без макрососудистой инвазии. На данной стадии целесообразно назначение таргетной терапии. Удовлетворительный профиль переносимости препарата ленаватиниб, возможность модификации дозы, подбор оптимального дозового режима в конкретном случае позволяют проводить лечение в амбулаторном режиме и способствуют сохранению социальной адаптации пациента, который продолжает работать и лечиться.



## 45-я научная сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии

### Основные критерии, определяющие переход от локорегионарного лечения к системной терапии. Взгляд интервенционного онколога

**В**едущий научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Владислав Юрьевич КОСЫРЕВ прокомментировал основные подходы к лечению пациентов с ГЦР с позиции интервенционного онколога. Сегодня в клинической практике успешно применяются методы локорегионарного воздействия, что расширяет возможности лечения неоперабельных больных ГЦР.

При злокачественных опухолях печени применяют локальные методы деструкции и интрасосудистые технологии. Выбор метода локорегионарного лечения зависит от объема опухолевого поражения печени. Методики локальной деструкции (РЧТА, микроволновая абляция (МВА) и др.) используют при солитарных и единичных опухолевых узлах. Максимальная эффективность метода доказана при узлах размером менее 2 см. В модифицированной классификации BCLC радиочастотная или микроволновая деструкция единичных узлов рассматривается как альтернатива резекции на фоне цирроза печени. Если говорить о внутриартериальных методиках, трансартериальная радиоэмболизация в России пока широко не используется. Из методов, применяемых при различной степени опухолевого процесса, распространенным считается трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ). Она показана пациентам с неоперабельным ГЦР, пациентам, находящимся в листе ожидания трансплантации печени,

пациентам, у которых данный метод используется в комбинации с РЧТА/МВА для усиления эффективности локальной деструкции. ТАХЭ применяется при адекватной сохранности функции печени, отсутствии внеорганного распространения опухолевого процесса, наличии селективного/суперселективного артериального доступа.

Безусловно, при выборе метода эндоваскулярного лечения пациентов с ГЦР необходимо учитывать количество опухолевых очагов, их локализацию, объем поражения и функциональные резервы печени. Поражение печени до 50% – показание к проведению Deb-TAXЭ (эмболизации с микросферами, элиминирующими цитостатик), до 70% – к проведению масляной ТАХЭ. Объем поражения более 70% – абсолютное противопоказание к химиоэмболизации. В данном контексте противопоказания рассматриваются с точки зрения функциональных ресурсов. Наилучшие перспективы имеют пациенты с единичными узлами небольших размеров. Среди абсолютных противопоказаний к проведению ТАХЭ – декомпенсированный цирроз печени и ряд других состояний.

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России по диагностике и лечению рака печени, ТАХЭ назначают на промежуточной стадии ГЦР (BCLC B) в качестве первой линии лечения при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосу-

дов и внепеченочных проявлений заболевания, а также в комбинации с другими методами локального и системного воздействия, в период ожидания трансплантации печени. При достижении объективного и стойкого (более шести месяцев) эффекта ТАХЭ в отсутствие внепеченочных метастазов и при сохранной функции печени возможны повторные сеансы химиоэмболизации.

При неэффективности ТАХЭ (отсутствии объективного ответа или появлении новых опухолевых очагов в зоне воздействия ТАХЭ после технической эффективной одно- или двукратной эмболизации зоны опухолевого поражения печени) следует рассмотреть возможность применения таргетной терапии.

Рекомендации в отношении конкретных критериев перехода от локорегионарного лечения к таргетной терапии на сегодняшний день отсутствуют. Как правило, решение о назначении таргетной терапии принимается на основании ряда факторов, в том числе учитываются ответ на проведенную ТАХЭ, функциональный статус пациента, наличие/отсутствие внепеченочного распространения опухолевого процесса, характер поражения, ангиоархитектоника опухоли, динамика альфа-фетопротеина. Как уже отмечалось, в реальной практике наблюдаются сложные клинические ситуации, когда заболевание проявляется нетипичной клинической симптоматикой. В связи с этим крайне актуальным становится мультидисциплинарное обсуждение тактики ведения пациентов при участии специалистов различных направлений – хирургов, интервенционных радиологов, химиотерапевтов.

### Эффективность и переносимость ленватиниба: данные регистрационного исследования REFLECT

**Д**искуссию продолжил директор Института по изучению рака (Глазго), почетный консультант по вопросам медицинской онкологии, профессор Джефф ЭВАНС (JEFF EVANS). По его словам, рак печени –

глобальная проблема современной медицины. Несмотря на то что заболеваемость раком печени в разных географических регионах варьируется, этот вид злокачественного новообразования распространен во

всем мире. В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости различными формами рака печени. Основными причинами его развития по-прежнему считаются вирусы гепатита, злоупотребление алкоголем. Однако, как показывает клиническая практика, фактором риска первичного рака печени может быть неалкогольная жировая дистрофия печени.

Онкология



## 45-я научная сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии

С 2007 г. в системной терапии ГЦР широко применяют препарат сорафениб. Однако, несмотря на появление новых препаратов и разработку биомаркеров, заболеваемость ГЦР не снижается, а, наоборот, растет.

В исследованиях последних лет показана эффективность новых молекулярных таргетных препаратов, в частности ленватиниба – ингибитора рецепторов тирозинкиназ, избирательно подавляющего киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов и рецепторов фактора роста фибробластов. Помимо неоперабельного ГЦР ленватиниб одобрен для лечения дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к терапии радиоактивным йодом, распространенного почечно-клеточного рака.

Результаты рандомизированного открытого исследования REFLECT показали эффективность препарата у больных ГЦР. В исследовании участвовали 954 пациента с метастатическим или нерезектабельным ГЦР, которые ранее не получали лекарственного лечения. Пациенты были рандомизированы на группы ленватиниба 12 мг внутрь ежедневно (масса тела более 60 кг) или 8 мг внутрь (масса тела менее 60 кг) и сорафениба 400 мг внутрь ежедневно. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой служила общая выживаемость (ОВ).

По данным исследования, ленватиниб продемонстрировал не меньшую статистически подтвержденную эффективность в отношении показателя ОВ: медиана ОВ достигла 13,6 месяца в группе ленватиниба и 12,3 месяца в группе сорафениба. При этом отмечалось двукратное превосходство ленватиниба по показателю выживаемости без прогрессирования – 8,9 и 3,7 месяца соответственно.

Согласно модифицированному критерию оценки солидных опухолей (mRECIST), по данным независимого анализа, частота объективного ответа на терапию была значительно выше в группе ленватиниба vs со-

рафениб: 40 и 13% соответственно. Контроль над заболеванием достигнут в 73% случаев в группе ленватиниба, в 59% – в группе сорафениба. Медиана длительности ответа в группе ленватиниба составила 5,7 месяца, в группе сорафениба – 3,7 месяца.

У всех участников исследования во время проведения системной терапии ленватинибом и сорафенибом отмечались нежелательные явления. Наиболее частыми из них в группе ленватиниба были артериальная гипертензия, диарея, снижение аппетита, массы тела, слабость. В группе сорафениба лидирующие позиции занимали ладонно-подошвенный синдром, диарея, артериальная гипертензия, снижение аппетита, слабость. Показатели частоты прекращения приема препарата и редукции дозы, равно как и основные показатели по опросникам качества жизни (EORTC QLQ-C30, HCC-specific QLQ-HCC18), были схожи в обеих группах.

Профессор Дж. Эванс представил обновленные данные эффективности ленватиниба и собственный опыт использования препарата у пациентов с нерезектабельным ГЦР. Он отметил, что в исследовании REFLECT изучали связь между выживаемостью и объективным ответом. Частота объективных ответов (mRECIST), по данным исследователей, в группе ленватиниба и сорафениба составила 24 и 9% соответственно, 41 и 12% – по данным независимой оценки. Это необычный для онкологической практики результат. Медиана ОВ в подгруппе пациентов, ответивших на лечение ленватинибом или сорафенибом, составила 22,4 месяца, не ответивших – 11,4 месяца. У пациентов, ответивших на терапию, риск смерти снизился на 39%. Разница показателей ОВ в подгруппах ленватиниба и сорафениба составила 11 месяцев. Таким образом, связь между объективным ответом на терапию и выживаемостью очевидна. К независимым факторам прогноза в отношении ОВ при ГЦР прежде всего можно отнести наличие или отсутствие макроскопической ин-

вазии портальной вены, исходный уровень альфа-фетопротеина, исходное число опухолевых очагов. Кроме того, в последнее время благодаря внедрению в клиническую практику таргетных препаратов в случае неоперабельного ГЦР к прогностическим факторам стали относить проведение адекватной лекарственной терапии.

Лекарственную терапию после прогрессирования заболевания в рамках исследования REFLECT получили около 1/3 пациентов из группы ленватиниба (35%; из них около 25% пациентов – сорафениб), медиана ОВ составила 21 месяц. В группе сорафениба последующее лекарственное лечение после прогрессирования получили 38,7% пациентов, медиана ОВ составила 17 месяцев.

В заключение профессор Дж. Эванс подчеркнул, что наблюдения в реальной клинической практике демонстрируют прямую корреляцию между увеличением показателей выживаемости пациентов с ГЦР при использовании таргетной терапии и повышением риска развития нежелательных явлений. В связи с этим крайне актуальными становятся профилактика и коррекция нежелательных явлений, что обеспечивает возможность проведения длительной терапии именно до прогрессирования заболевания и снижает риск отмены лечения из-за непереносимости. Основным результатом такого подхода являются высокие показатели ОВ.

### Заключение

**П**одводя итог, участники симпозиума пришли к общему мнению, что при ведении пациентов с ГЦР крайне важен мультидисциплинарный подход, позволяющий обеспечить активное наблюдение и своевременное начало лечения. Регистрация сразу нескольких таргетных препаратов для лечения неоперабельного ГЦР существенно расширила возможности терапии данных пациентов. ☺

Терапия второй линии показала достоверное увеличение общей выживаемости в клиническом исследовании RESORCE<sup>1</sup>

## СТИВАРГА® (регорафениб)

# ПРОДОЛЖИТЬ ЛЕЧЕНИЕ, ЧТОБЫ ПРОДЛИТЬ ЖИЗНЬ



ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

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

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СТИВАРГА®**

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

\*Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.

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

**Производитель:** Байер АГ, Германия.

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

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

Материал предназначен для специалистов здравоохранения



# ПЕРВЫЙ онкоиммунологический препарат для терапии уротелиального рака<sup>1,2</sup>



## ПОКАЗАНИЯ:

- **Первая линия** местнораспространенного или метастатического уротелиального рака (УР):
  - при невозможности лечения цисплатином с наличием экспрессии PD-L1  $\geq 5\%$ <sup>3</sup>
  - при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1<sup>3</sup>
- **Вторая линия** местнораспространенного или метастатического УР независимо от уровня экспрессии PD-L1<sup>3</sup>
- **Прогрессия в течение 12 месяцев** после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Атезолизумаб был разработан для исключения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В КИИ IMvigor210 монотерапия атезолизумабом привела к полному ответу у 13% в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1  $\geq 5\%$  на иммунокомпетентных клетках в когорте 1, и у 7% в когорте 2 в общей популяции. Медиана длительности полного ответа в когорте 2 КИИ IMvigor210 составила 28,4 месяца, а в когорте 1 медиана длительности ответа еще не достигнута при медиане периода наблюдения 31,7 месяца.<sup>1-3</sup>

1. Зарегистрированный в России для лечения местнораспространенного или метастатического уротелиального рака; 2. Онкоиммунологический препарат Тецентрик® зарегистрирован в показаниях уротелиальный рак 18 января 2018, ПУ № ЛП-004652 по данным Государственного реестра лекарственных средств (по состоянию на 25.07.2019); 3. Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик®, ПУ № ЛП-004652; 4. Chen, et al. Clin Cancer Res 2012; 5. Brown, et al. J Immunol 2003; 6. Akbari, et al. Mucosal Immunol 2010; 7. Latchman, et al. Nat Immunol 2001; 8. Matsumoto, et al. Biochem Biophys Res Commun 2008; 9. Herbst, et al. Nature 2014; 10. Loriot et al. Durability of complete response with atezolizumab in locally advanced/metastatic urothelial carcinoma. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4527. Journal of Clinical Oncology 37, no. 15, suppl 1 (May 20 2019) 4527-4527.

**Показания к применению.** *Монотерапия местнораспространенного или метастатического уротелиального рака у взрослых пациентов:* с наличием экспрессии PD-L1  $\geq 5\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при невозможности лечения цисплатином; при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1 у пациентов с прогрессировавшим заболеванием в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии или в течение 12 месяцев после неадъювантной или адъювантной химиотерапии. *Комбинированная терапия метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии, в случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик® пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию; в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации. *Монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* после предшествующей химиотерапии. *Комбинированная терапия немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:* распространенный немелкоклеточный рак легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии терапии. *Комбинированная терапия неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы у взрослых пациентов:* в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1  $\geq 1\%$  на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к атезолизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® у детей и подростков <18 лет не изучались). **С осторожностью.** Нарушение функции печени средней или тяжелой степени тяжести (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Аутоиммунные заболевания (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Препарат Тецентрик® необходимо вводить только в виде внутривенной (в/в) инфузии. Первую дозу необходимо вводить в течение 60 минут. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут. *Монотерапия препаратом Тецентрик®.* Рекомендуемая доза составляет: 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. *Комбинированная терапия препаратом Тецентрик®.* Начальная рекомендуемая доза препарата Тецентрик® составляет: 1200 мг в виде в/в инфузии с последовательным введением бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов (при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии); 1200 мг в виде в/в инфузии с последовательным введением наб-паклитаксела и карбоплатина, каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов, препарат Тецентрик® в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином применяется в день 1 каждого 21-дневного цикла, наб-паклитаксел дополнительно применяется в день 8 и день 15 (при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии); 1200 мг в виде в/в инфузии с последовательным введением карбоплатина и затем этопозида в виде в/в инфузии в первый день цикла, далее этопозид применяется в виде в/в инфузии на 2 и 3 дни цикла каждые 3 недели на протяжении 4 циклов (при распространенном мелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии). Поддерживающая доза (следует за начальной дозой) препарата Тецентрик® составляет 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели без последующего применения химиотерапии или с последующим введением бевацизумаба каждые 3 недели (при начальной терапии в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином). Рекомендуемая доза при тройном негативном раке молочной железы в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом (экспрессия PD-L1  $\geq 1\%$ ) составляет 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели с последовательным введением наб-паклитаксела в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>, препарат Тецентрик® применяется в день 1 и день 15, наб-паклитаксел применяется в день 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. **Побочное действие.** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Тецентрик®, возникли у  $\geq 10\%$  пациентов: инфекции мочевыводящего тракта, инфекция легкого, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, гипотиреоз, снижение аппетита, гипомагнемия, периферическая нейропатия, головокружение, одышка, кашель, диарея, тошнота, рвота, запор, сыпь, зуд, артралгия, боль в спине, боль в мышцах и костях, повышенная утомляемость, астения, лихорадка, головная боль. **Описание отдельных нежелательных реакций (возникли у  $\geq 1\%$  пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®).** Развитие иммуноопосредованного пневмонита наблюдалось у 2,7% пациентов, иммуноопосредованного гепатита у 2,0% пациентов, иммуноопосредованного колита у 1,1% пациентов, иммуноопосредованного пилороза у 5,2% пациентов. **Дополнительная информация.** Женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны использовать высокоэффективные методы контрацепции и принимать активные меры для предотвращения беременности в период лечения препаратом Тецентрик® и в течение минимум 5 месяцев после последней инфузии препарата. Препарат Тецентрик® не следует применять во время беременности. Поскольку невозможно отрицательного воздействия препарата Тецентрик® на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестна, следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение препарата Тецентрик®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-004652 от 15.04.2019 г. **Полная информация о препарате Тецентрик® (Концентрат для приготовления раствора для инфузий)** представлена в инструкции по медицинскому применению. **О нежелательных реакциях при применении препарата Тецентрик®, а также в случае наступления беременности** во время лечения препаратом Тецентрик® или в течение 5 месяцев после последней дозы препарата просят немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт [www.roche.ru](http://www.roche.ru) или по электронной почте [moscow.de@roche.com](mailto:moscow.de@roche.com) для МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

АО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф.Хорффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
107045, Россия, г. Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Помещение I, этаж 1, комната 42  
МФК «Галерея Неглинная»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

