

Журнал кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ  
для непрерывного последипломного образования

# Современная Онкология

№ 2

том 20, 2018

Тема номера: Клиническая онкология



MEDIAMEDICA

# Современная Онкология

2018, Том 20, №2

**SOVREMENNAYA ONCOLOGYA =  
JOURNAL OF MODERN ONCOLOGY**

2018, Vol. 20, No. 2

Журнал кафедры онкологии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ для непрерывного  
последипломного образования

Журнал включен в перечень рецензируемых  
научных изданий, рекомендованных  
Высшей аттестационной комиссией (2011 г.)

## «Объединённая редакция»

Адрес: 127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 31,  
строение 4, помещение V, эт. 1.

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hrmp.ru

Сайт: hrmp.ru

**Медицинский директор:**  
Б.А.Филимонов

**Исполнительный директор:**  
Э.А.Батова

**Научный редактор издания**  
М.Б.Капелович

**Научные редакторы:**  
Д.В.Волкова,  
Е.В.Наумова, Д.А.Катаев

## ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: con-med.ru

## Директор:

Т.Л.Скоробогат

E-mail: tatiana@con-med.ru

**Директор по рекламе:**  
Н.М.Сурова

## Менеджеры по рекламе:

Т.А.Романовская, С.Ю.Шульгина,  
А.С.Барина, Е.Д.Кандина, А.С.Спирина

## Менеджер по работе с клиентами:

Н.А.Зуева

E-mail: nelly@con-med.ru

## Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

## Издатель: ИП Хабиб О.Н.

### Адрес издателя:

119421, Москва, ул. Новаторов, 36, 3, 496

### Адрес типографии:

107023, Москва, ул. Электрозаводская, 21

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзор)

Рег. номер: ПИ №ФС77-63964

Общий тираж 5 тыс. экз.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может  
не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,  
опубликованных в журнале, допускается только  
с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2018 г.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Поддубная И.В. (Москва)

Академик РАН, профессор,  
д.м.н.

## EDITOR-IN-CHIEF

Irina V.Poddubnaya, prof.  
(Moscow, Russia)

## ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Комарова Л.Е. (Москва)

Профессор, д.м.н.

## EXECUTIVE SECRETARIES

Lyudmila E.Komarova, prof.  
(Moscow, Russia)

Подвызников С.О. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Sergey O.Podvyaznikov, prof.  
(Moscow, Russia)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Горбунова В.А. (Москва)

Профессор, д.м.н.

## EDITORIAL BOARD

Vera A.Gorbunova, prof.  
(Moscow, Russia)

Важенин А.В. (Челябинск)

Академик РАН, профессор,  
д.м.н.

Andrey V.Vazhenin, prof.  
(Chelyabinsk, Russia)

Дворниченко В.В. (Иркутск)

Профессор, д.м.н.

Viktoriya V.Dvornichenko, prof.  
(Irkutsk, Russia)

Жордания К.И. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Kirill I.Zhordaniya, prof.  
(Moscow, Russia)

Кадагидзе З.Г. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Zaira G.Kadagidze, prof.  
(Moscow, Russia)

Лазарев А.Ф. (Барнаул)

Профессор, д.м.н.

Aleksandr F.Lazarev, prof.  
(Barnaul, Russia)

Моисеенко В.М. (Санкт-Петербург)

Профессор, д.м.н.

Vladimir M.Moiseyenko, prof.  
(St.-Petersburg, Russia)

Переводчикова Н.И. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Nataliya I.Perevodchikova, prof.  
(Moscow, Russia)

Поляков В.Г. (Москва)

Академик РАН, профессор,  
д.м.н.

Vladimir G.Polyakov, prof.  
(Moscow, Russia)

Хасанов Р.Ш. (Казань)

Чл.-кор. РАН, профессор,  
д.м.н.

Rustem Sh.Khasanov, prof.  
(Kazan, Russia)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Давыдов М.И. (Москва)

Академик РАН, профессор,  
д.м.н.

Mikhail I.Davydov, prof.  
(Moscow, Russia)

Алиев М.Д. (Москва)

Академик РАН, профессор,  
д.м.н.

Mamed Dz.Aliev, prof.  
(Moscow, Russia)

Ван де Вельде К. (Лейден, Нидерланды)

Профессор, д.м.н.

Cornelis J.H. van de Velde, prof.  
(Leiden, Netherlands)

Гарин А.М. (Москва)

Академик РАЕН, профессор,  
д.м.н.

Avgust M.Garin, prof.  
(Moscow, Russia)

Диль В. (Берлин, Германия)

Профессор, д.м.н.

Volker Diehl, prof.  
(Berlin, Germany)

Драйлинг М. (Мюнхен, Германия)

Профессор, д.м.н.

Martin H.Dreyling, prof.  
(Munich, Germany)

Кавалли Ф. (Беллинзона, Швейцария)

Профессор, д.м.н.

Franco Cavalli, prof.  
(Bellinzona, Switzerland)

Куфье Б. (Лион, Франция)

Профессор, д.м.н.

Bertrand Coiffier, prof.  
(Lyon, France)

Кушлинский Н.Е. (Москва)

Чл.-кор. РАН, профессор,  
д.м.н.

Nikolay E.Kushlinsky, prof.  
(Moscow, Russia)

Личиницер М.Р. (Москва)

Академик РАН, профессор,  
д.м.н.

Mikhail R.Lichinitser, prof.  
(Moscow, Russia)

Лломбарт А. (Валенсия, Испания)

Профессор, д.м.н.

Antonio Llobart, prof.  
(Valencia, Spain)

Тюляндин С.А. (Москва)

Профессор, д.м.н.

Sergey A.Tjulandin, prof.  
(Moscow, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ****Междисциплинарный консенсус экспертов.****Диагностика и рациональная терапия хронической боли у онкологических пациентов**

И.В.Поддубная, Н.Н.Яхно, А.И.Мартынов, Е.Л.Насонов, А.М.Лила, Д.В.Невзорова, Г.Р.Абузарова, А.Е.Каратеев, М.Л.Кукушкин, М.В.Чурюканов, Ю.В.Котовская, Т.М.Маневич, А.В.Палехов

5

**CLINICAL ONCOLOGY****Multidisciplinary consensus of expert. Diagnosis and rational therapy of chronic pain in cancer patients**

I.V.Poddubnaya, N.N.Yakhno, A.I.Martynov, E.L.Nasonov, A.M.Lila, D.V.Nevzorova, G.R.Abuzarova, A.E.Karateev, M.L.Kukushkin, M.V.Churyukanov, Yu.V.Kotovskaya, T.M.Manevich, A.V.Palehov

Clinical guidelines

**Резолюция по итогам Совета экспертов по выбору оптимального лечебно-диагностического алгоритма в системной терапии неоперабельного гепатоцеллюлярного рака**

В.В.Бредер, В.В.Петкау, Л.В.Болотина, И.С.Базин, М.Ю.Федянин, М.И.Секачева, В.И.Владимиров, В.М.Шерстнев, И.Р.Суслова, Л.В.Крамская

18

**Expert council resolution concerning the results of the optimal diagnostic and treatment algorithm in systemic therapy for inoperable hepatocellular carcinoma**

V.V.Breder, V.V.Petkau, L.V.Bolotina, I.S.Bazin, M.Yu.Fedyanin, M.I.Sekacheva, V.I.Vladimirov, V.M.Sherstnev, I.R.Suslova, L.V.Kramskaya

Note

**Оптимальная продолжительность терапии трастузумабом в адьювантной терапии больных ранним раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2: закрыт ли вопрос?**

Л.Г.Жукова, И.П.Ганьшина, Е.И.Хатькова, Т.Е.Тихомирова, О.Е.Кондратьева

24

**Optimal duration of adjuvant trastuzumab therapy in patients with HER2-positive early breast cancer: whether the problem is resolved?**

L.G.Zhukova, I.P.Ganshina, E.I.Khatkova, T.E.Tikhomirova, O.E.Kondratyeva

Review

**Клинические случаи применения рибоциклиба у пациентов с HR+ HER2-негативным распространенным раком молочной железы в России**

М.А.Фролова, Я.И.Кочеткова, В.А.Чубенко, Н.М.Волков, Ф.В.Моисеенко, Т.В.Гармарник, Д.М.Пономаренко, А.Е.Орлов, Ю.В.Косталанова, Ю.Ю.Макарычева, А.А.Нижегородцева

29

**Case studies on clinical experience of targeted therapy ribociclib in combination with letrozole in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer**

M.A.Frolova, Ya.I.Kochetkova, V.A.Chubenko, N.M.Volkov, F.V.Moiseenko, T.V.Garmarnik, D.M.Ponomarenko, A.E.Orlov, Yu.V.Kostalanova, Yu.Yu.Makarycheva, A.A.Nizegorodzeva

Case reports

**Рибоциклиб в 1-й линии терапии гормоночувствительного рака молочной железы**

Л.Г.Жукова, И.П.Ганьшина, О.О.Гордеева, Е.В.Лубенникова

38

**Ribociclib in 1st line HR+ breast cancer treatment**

L.G.Zhukova, I.P.Ganshina, O.O.Gordeeva, E.V.Lubennikova

Review

**Первые результаты национальной программы диагностики и лечения HER2-положительного рака молочной железы в Туркменистане**

М.Б.Бердимырадова, С.М.Хаджиев, Д.Н.Хоммадова, Г.О.Полатова, А.О.Какаджанова, Ч.Б.Батыров, Д.Н.Пенаев, Б.Г.Агаева, Г.А.Аннабердиева

42

**The first results of the national programme for the diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer in Turkmenistan**

M.B.Berdimyradova, S.M.Khadjiev, D.N.Khommadova, G.O.Polatova, A.O.Kakajanova, Ch.B.Batyrov, D.N.Penayev, B.G.Agayeva, G.A.Annaberdiyeva

Review

**Постмастэктомический синдром: вторичная лимфедема верхних конечностей после комбинированного лечения рака молочной железы****(обзор литературы и собственные результаты)**

А.М.Степанова, А.М.Мерзлякова, М.М.Хуламханова, О.П.Трофимова

45

**The post-mastectomy syndrome: the secondary lymphedema after the combined treatment of breast cancer (the literature review and own results)**

A.M.Stepanova, A.M.Merzlyakova, M.M.Khulamhanova, O.P.Trofimova

Original article

**Новые возможности в лечении EGFR-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназ EGFR I-II поколений**

К.К.Лактионов, Е.В.Реутова, Л.А.Нелюбина, М.Ю.Питкевич, М.А.Окружнова, М.С.Ардзинба, Д.И.Юдин, И.А.Демидова, А.Р.Зарецкий

50

**New possibilities in the treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer patients after the progression on a 1st and 2nd generation EGFR tyrosine kinase inhibitors**

K.K.Laktionov, E.V.Reutova, L.A.Nelyubina, M.Yu.Pitkevich, M.A.Okruzhnova, M.S.Ardzinba, D.I.Yudin, I.A.Demidova, A.R.Zaretsky

Review

**Периоперационная химиотерапия рака желудка: состояние проблемы**

В.К.Лядов, О.А.Пардабекова, М.А.Лядова

56

**Perioperative chemotherapy for gastric cancer: the current state**

V.K.Lyadov, O.A.Pardabekova, M.A.Lyadova

Review

**Хирургическое лечение рака яичников ранних стадий**

В.М.Нечушкина, К.Ю.Морхов, З.Т.Абдурегимова, В.В.Кузнецов, В.Ю.Сельчук, В.Н.Дмитриев

61

**Surgery for early-stage ovarian cancer**

V.M.Nechushkina, K.Yu.Morkhov, Z.T.Abduragimova, V.V.Kuznetsov, V.Yu.Selchuk, V.N.Dmitriev

Review

Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи  
 Российское общество по изучению боли  
 Российское научное медицинское общество терапевтов  
 Российская ассоциация геронтологов и гериатров  
 Ассоциация ревматологов России

## Междисциплинарный консенсус экспертов

# Диагностика и рациональная терапия хронической боли у онкологических пациентов

**Для цитирования:** Поддубная И.В., Яхно Н.Н., Мартынов А.И., Насонов Е.Л., Лиля А.М., Невзорова Д.В., Абузарова Г.Р., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Котовская Ю.В, Маневич Т.М., Палехов А.В. Диагностика и рациональная терапия хронической боли у онкологических пациентов. Междисциплинарный консенсус экспертов. Современная Онкология. 2018; 20 (2): 5–17. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.5-17

### Clinical guidelines

## Multidisciplinary consensus of expert

## Diagnosis and rational therapy of chronic pain in cancer patients

**For citation:** Poddubnaya I.V., Yakhno N.N., Martynov A.I. et al. Diagnosis and rational therapy of chronic pain in cancer patients. Multidisciplinary consensus of expert. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 5–17. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.5-17

### Состав экспертной группы

**Поддубная Ирина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Яхно Николай Николаевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. нервных болезней лечебного фак-та, дир. научно-образовательного клинического центра неврологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, президент Российского общества по изучению боли

**Мартынов Анатолий Иванович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии №1 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, президент Российского научного медицинского общества терапевтов

**Насонов Евгений Львович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., президент Ассоциации ревматологов России, гл. внештатный специалист-ревматолог Минздрава России

**Лиля Александр Михайлович** – д-р мед. наук, проф., врио дир. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой» Минздрава России

**Невзорова Диана Владимировна** – канд. мед. наук, зам. дир. ГБУЗ «Московский многопрофильный центр паллиативной помощи» Департамента здравоохранения г. Москвы, гл. внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России, председатель правления Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи

**Абузарова Гузель Рафаиловна** – д-р мед. наук, рук. Центра паллиативной помощи онкологическим больным ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

**Каратеев Андрей Евгеньевич** – д-р мед. наук, зав. лаб. гастроэнтерологических проблем у пациентов с ревматологическими заболеваниями ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой» Минздрава России

**Кукушкин Михаил Львович** – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАН, ответственный секретарь Российского общества по изучению боли

**Чурюканов Максим Валерьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России

**Котовская Юлия Викторовна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. сердечно-сосудистого старения Российского геронтологического научно-клинического центра

**Маневич Татьяна Михайловна** – канд. мед. наук, рук. Клиники боли Российского геронтологического научно-клинического центра

**Палехов Александр Владимирович** – рук. краевого центра паллиативной медицинской помощи взрослому населению в Ставропольском крае, гл. специалист Министерства здравоохранения Ставропольского края по противоболевой терапии, рук. курса «Паллиативная медицинская помощь» кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач России

## Содержание

- |  |   |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Введение. Общие вопросы</li> <li>2. Классификация показаний к лечебным вмешательствам по степени доказательной эффективности</li> <li>3. Методология разработки клинических рекомендаций</li> <li>4. Классификация и патогенез онкологической боли</li> <li>5. Виды боли при онкологических заболеваниях: определение, терминология</li> <li>6. Диагностика болевого синдрома</li> <li>7. Диагностика нейропатической боли</li> <li>8. Лечение онкологической боли</li> <li>8.1. Фармакотерапия боли слабой интенсивности (1-я степень)</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>8.2. Фармакотерапия боли умеренной интенсивности (2-я степень)</li> <li>8.3. Фармакотерапия боли выраженной интенсивности (3-я степень)</li> <li>9. Лечение нейропатической боли в онкологии</li> <li>9.1. Препараты, применяемые для лечения нейропатической боли в онкологии                     <ol style="list-style-type: none"> <li>9.1.1. Модуляторы кальциевых каналов (габепентиноиды)</li> <li>9.1.2. Антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата моноаминов</li> <li>9.1.3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина</li> <li>9.1.4. Трициклические антидепрессанты</li> </ol> </li> <li>10. Алгоритм фармакотерапии онкологической нейропатической боли</li> </ol> |
|--|---|

## 1. Введение. Общие вопросы

Около 700 тыс. человек последнего года жизни в нашей стране нуждаются в паллиативной помощи. Боль – самая распространенная причина страданий неизлечимых пациентов. Согласно определению паллиативная медицинская помощь направлена на избавление от боли и иных тяжелых проявлений неизлечимых заболеваний с целью улучшения качества жизни (№323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан»). Однако в силу ряда причин проблема оказания противоболевой помощи пациентам в паллиативной медицине остается недостаточно решенной, и с назначением лекарственной терапии боли нередко возникают серьезные проблемы.

В структуре заболеваний, сопровождаемых развитием болевого синдрома, онкологические занимают первое место по частоте встречаемости боли. Последняя является одним из основных симптомов, причиняющих страдания при злокачественных новообразованиях (ЗНО). Несмотря на выдающиеся успехи, достигнутые в диагностике и терапии опухолей, по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в ближайшем будущем заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний будут увеличиваться, соответственно, будет расти число пациентов с болевым синдромом, обусловленным опухолевым процессом.

В России насчитывается свыше 3 млн 600 тыс. человек с установленным диагнозом ЗНО, из них ежегодно умирают около 300 тыс., и выявляется более 617 тыс. новых случаев заболевания. На начальных стадиях опухолевого процесса у 35–50% пациентов диагностируется болевой синдром, при прогрессировании ЗНО их число увеличивается до 75%, а в терминальной стадии – до 95–100%. Таким образом, число онкологических больных, нуждающихся в обез-

боливающей терапии, значительно превышает число умерших от ЗНО и только в нашей стране составляет более 430 тыс. пациентов [1].

В связи с этим, по мнению экспертов, представляющих ведущие российские профессиональные медицинские сообщества, назрела необходимость разработки клинических рекомендаций по диагностике и лечению болевого синдрома у онкологических пациентов. Учитывая важное обстоятельство, когда врачи различных специальностей могут быть задействованы в диагностике и терапии пациентов с болью при онкологических заболеваниях, настоящие рекомендации должны быть созданы совместными усилиями экспертов, представляющих разные медицинские специальности.

По инициативе ведущих экспертов Российского общества по изучению боли, Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи, Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Ассоциации ревматологов России разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической боли у онкологических больных.

Данный документ посвящен практическим аспектам диагностики и лечения болевого синдрома у онкологических больных. В рекомендациях изложены порядок и правила назначения обезболивающих препаратов, в том числе опиоидных анальгетиков, а также выписывания рецептов в амбулаторных и стационарных условиях. Рекомендации предназначены онкологам, специалистам по паллиативной медицинской помощи, терапевтам, врачам общей практики и врачам любых специальностей, к которым могут обратиться пациенты с онкологическими заболеваниями и болевым синдромом.

## 2. Классификация показаний к лечебным вмешательствам по степени доказательной эффективности

В течение последних двух десятилетий мировое сообщество использует классификацию показаний к лечебным и

диагностическим вмешательствам по степени доказательной эффективности (табл. 1).

Таблица 1. Уровни доказательности

| Градация рекомендаций | Уровень доказательности | Источник  |  |
|-----------------------|-------------------------|---|--|
| A                     | 1                       | 1a  | Систематические обзоры РКИ, выполненные на высоком методическом уровне и с включением однородных групп пациентов |
|                       |                         | 1b  | Отдельные РКИ, результаты которых имеют узкий доверительный интервал   |
|                       |                         | 1c  | Отдельные РКИ, результаты которых имеют более широкий диапазон доверительных интервалов                          |
| B                     | 2                       | 2a  | Систематические обзоры когортных исследований  |
|                       |                         | 2b  | Отдельные когортные исследования, включающие исследования невысокого методического уровня                        |
|                       |                         | 2c  | Неконтролируемые когортные исследования  |
| C                     | 3                       | 3a  | Систематический обзор однотипных популяционных исследований «случай–контроль»                                    |
|                       |                         | 3b  | Отдельные исследования «случай–контроль»   |
| D                     | 4                       | Серии наблюдательных или отдельные когортные/популяционные исследования невысокого методического уровня |  |
| E                     | 5                       | Мнение экспертов или лабораторные данные  |  |

Примечание. РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

### 3. Методология разработки клинических рекомендаций

В клинических рекомендациях приведены правила фармакотерапии хронического болевого синдрома у онкологических пациентов с учетом перечня опиоидных анальгетиков, зарегистрированных в России. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, а также Европейскими рекомендациями по паллиативной медицине основным методом контроля хронического болевого синдрома является фармакотерапия на основе неинвазивных форм опиоидных анальгетиков. Она применяется амбулаторно и в стационаре независимо от стадии заболевания. Полноценный контроль боли должен осуществляться на всех этапах лечения пациента, в том числе при оказании паллиативной медицинской помощи.

При подготовке клинических рекомендаций применялась современная рейтинговая оценка силы доказательств по системе GRADE. Доказательной базой для рекомендаций стали также публикации, вошедшие в библиотеку Cochrane, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила

15 лет. Для оценки качества и силы доказательств применялась таблица уровней доказательности (см. табл. 1). При формулировании рекомендаций использовался консенсус экспертов. При изложении текста рекомендаций приводятся уровни доказательности (1, 2, 3, 4), а также уровни рекомендаций (A, B, C, D).

*Порядок обновления клинических рекомендаций – 1 раз в 3 года.*

Клинические рекомендации будут обновляться таким образом, чтобы учесть все появляющиеся важные рекомендации в лечении хронической боли. Плановый срок их обновления – через 3 года после их утверждения. Учитывая малочисленность исследований в области лечения хронической боли у пациентов паллиативного профиля, а также отсутствие в настоящее время ряда необходимых опиоидных анальгетиков в различных формах, обновление рекомендаций в объеме пересмотра части их или документа в целом возможно в более короткие (ранние) сроки в случае опубликования новых важных фактов.

### 4. Классификация и патогенез онкологической боли

Хронический болевой синдром является самостоятельным заболеванием. Он не исполняет защитной функции и не несет никакой биологической целесообразности. Напротив, хроническая боль ведет к дезадаптации, ненормальному восприятию болевых и неболевых импульсов и сопровождается различными нарушениями функций центральной нервной системы (ЦНС). Клиническая картина зависит от локализации очага поражения, конституции больного, его психики и индивидуального порога болевой чувствительности, предшествующего болевого опыта [2, 3].

Основной причиной возникновения хронического болевого синдрома является длительно существующая постоянная боль, которая вызывает дисбаланс в работе периферической нервной системы и ЦНС. Нейрональные рецепторы и волокна в этом случае подвергаются постоянной активизации, что приводит к возрастающей стимуляции ЦНС (спинного и головного мозга) болевыми раздражителями. Одна из основных причин хронической боли – появление комплексов гиперреактивных нейронов на разных уровнях ЦНС. Их патологическая активность обусловлена поломкой механизмов нейронального торможения, повы-

шенной возбудимостью нейронов и активацией неактивных синапсов, что объединяет эти нейроны в очаг возбуждения с самоподдерживающейся эктопической активностью, которая приводит к функциональным, структурным и адаптивным (нейропластическим) изменениям в головном и спинном мозге, из-за чего боль продолжается, даже когда ее причина устранена [4, 5].

Онкологическую боль классифицируют по различным критериям: временному фактору (острая, хроническая), локализации (орофациальная, тазовая, абдоминальная, боль в костях и т.д.), причине, ее вызывающей (как результат роста опухоли, противоопухолевой терапии, следствие паранеопластического синдрома, боль при конкурирующих заболеваниях).

Онкологическая боль имеет отчасти ту же природу и те же патофизиологические механизмы, какие формируются при воспалении и повреждении тканей. Общим является то, что основной причиной возникновения боли служит раздражение специфических болевых рецепторов – ноцицепторов, которые распределены в разных органах и тканях: коже, слизистых оболочках, стенках полых органов, капсулах паренхиматозных органов, а также в губчатой и минеральной составляющей костей и надкостнице.

Таблица 2. Особенности болевого синдрома при онкологических заболеваниях

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Опухолевые клетки быстро растут, сдавливая прилежащие ткани, которые чувствительны к механическим воздействиям (соматические и висцеральные боли), либо прорастают или сдавливают периферические и центральные структуры нервной системы (например, нейропатические боли)</li> <li>• Опухоль в процессе роста выделяет специфические алгогены: эндотелин, простагландины и фактор некроза опухоли <math>\alpha</math>, – которые возбуждают или повышают чувствительность периферических рецепторов и нервных волокон</li> <li>• Опухоли выделяют ионы водорода <math>H^+</math>, что приводит к местному ацидозу, сопровождаемому сходными эффектами</li> <li>• Длительно существующая боль повышает сенситизацию нервной системы. Протеолитические ферменты, вырабатываемые опухолевыми клетками, постоянно возбуждают и дестабилизируют сенсорную симпатическую иннервацию, что приводит к нейропатической боли</li> </ul> |
|--|

Однако боль, вызванная злокачественным опухолевым процессом, имеет и свою специфику (табл. 2). Опухолевые клетки быстро растут, сдавливая прилежащие здоровые ткани, которые чувствительны к механическим воздействиям (висцеральные боли), либо прорастают или сдавливают периферические и центральные структуры нервной системы (нейропатическая боль). В процессе развития и роста опухоль выделяет специфические алгогены: эндотелин, простагландин и фактор некроза опухолей  $\alpha$ , – которые возбуждают или повышают восприимчивость периферических рецепторов и нервных волокон к сенсорным раздражителям. Опухоли выделяют ионы водорода  $H^+$ , что приводит к мест-

ному ацидозу, сопровождаемому сходным эффектом. Протеолитические ферменты, вырабатываемые опухолевыми клетками, постоянно возбуждают и дестабилизируют сенсорную симпатическую иннервацию, что приводит к нейропатической боли. Боль, вызванная метастазами опухоли, возникает в результате прямого опухолевого повреждения С-афферентов сенсорных нейронов, иннервирующих костный мозг, а также из-за нарушения баланса между активностью остеокластов и остеобластов. Кости теряют прочность, подвержены остеолизу, патологическим переломам и микропереломам, в результате механическая деформация периоста становится основным источником боли [6].

## 5. Виды боли при онкологических заболеваниях: определение, терминология

С позиций патофизиологии различают ноцицептивную и нейропатическую боль [7, 8].

**Ноцицептивная боль** формируется при наличии очага повреждения в тканях (у онкологического больного при их сдавлении, прорастании опухолью) за счет раздражения периферических болевых (ноцицептивных) нервных окончаний (ноцицепторов), что сопровождается освобождением периферических болевых нейротрансмиттеров (простагландин  $E_2$ , вещество «Р» и др.), инициирующих возбуждение ноцицепторов и его распространение по афферентным нервным волокнам к нейронам задних рогов спинного мозга. На уровне спинного мозга при участии специальных болевых нейротрансмиттеров осуществляется организация восходящего ноцицептивного потока, который по спиноталамическому тракту поступает к ядрам таламуса, а затем к коре головного мозга, где происходит анализ болевой информации и формирование осознанного ощущения боли. Ноцицептивная боль носит физиологический характер, сигнализируя о неблагополучии в организме и активизируя механизмы, направленные на избавление от боли. Обращение пациента к врачу и назначение ему анальгетических средств, соответствующих интенсивности ноцицептивной боли, приводит к ее устранению. В зависимости от локализации очага боли выделяют соматическую (опорно-двигательный аппарат, кожа, мягкие ткани) и висцеральную (внутренние органы) ноцицептивную боль.

**Ноцицептивная соматическая боль** возникает в результате повреждения ткани или воздействия на него болезненного агента, в том числе опухоли с последующей активацией болевых рецепторов (ноцицепторов) в костях, коже, подкожной клетчатке, мышцах и мягких тканях и пр. Эта боль хорошо локализована, может быть проходящей или постоянной, имеет различные описательные характеристики: тупая или острая, давящая, пульсирующая, дергающая, сверлящая, грызущая, распирающая и др. [9].

Ноцицептивная висцеральная боль возникает при повреждении симпатически иннервируемых органов (при поражении поджелудочной железы, стенок желудка и кишечника, растяжении капсулы печени и т.п.). Она плохо локализована, имеет разлитой характер (тупая с приступами обострения,жимающая, схваткообразная, тянущая, изнуряющая и пр.) [9].

**Нейропатическая боль** имеет принципиально другое происхождение. Она возникает в результате повреждения нервной системы, которое может произойти на любом ее уровне – от рецепторов до высших отделов ЦНС. При этом нарушается функционирование как периферических, так и центральных механизмов контроля боли. При повреждении нерва повышается его возбудимость, биоэлектрические

импульсы могут появляться на всем его протяжении, что вызывает боль в соответствующей зоне иннервации. В поврежденных нейронах возникает спонтанная эктопическая активность, которая вызвана активацией натриевых каналов в поврежденных регенерирующих нервных волокнах. Повышается чувствительность болевых рецепторов в результате усиленного воздействия нейротрансмиттеров (глутамат, субстанция Р и др.) на нейроны. Возникают патологические взаимодействия между нервными волокнами; импульс, идущий от нейрона с поврежденной миелиновой оболочкой, может попадать на соседний нейрон, причем становятся возможными контакты между болевыми и неболевыми сенсорными нейронами, например, передающими тактильную информацию (феномен спрутинга), что приводит к усилению и расширению зоны нейропатического болевого синдрома, извращению сенсорного восприятия. Неболевые (тактильные) импульсы начинают распознаваться как болевые, что увеличивает поток патологической болевой импульсации к нейронам заднего рога, вызывая их дальнейшее патологическое перевозбуждение. Среди центральных механизмов образования нейропатического болевого синдрома выделяют так называемый феномен взвинчивания (wind up-эффект), при котором ответ перевозбужденных нейронов на каждый последующий болевой импульс повышается даже при неизменной силе этого импульса. Неадекватное повышение возбудимости нейронов (сенситизация) при нейропатической боли является следствием стойкой деполяризации постсинаптической мембраны нейронов ионами кальция [10–16].

Необходимым условием формирования нейропатической боли считается нарушение взаимодействия ноцицептивных (проводящих боль) и антиноцицептивных (тормозящих проведение болевых импульсов) систем с перенапряжением и последующей утратой части антиноцицептивных механизмов, т.е. возникает «дефицит торможения». При этом происходят гибель тормозных интернейронов, снижение концентрации  $\gamma$ -аминомасляной кислоты – ГАМК (главного тормозного нейротрансмиттера ЦНС) и уменьшение плотности рецепторов ГАМК в заднем роге спинного мозга, что подавляет проведение тормозных сигналов, поступающих в нейроны заднего рога [17].

Описанные сложные механизмы развития нейропатической боли указывают на необходимость комплексной ее терапии с использованием не только классических анальгетических средств, но и специальных агентов, уменьшающих перевозбуждение сенсорных нервных структур на разных уровнях, а также активизирующих механизмы, тормозящие проведение болевой информации [18].

Нейропатическая боль, согласно последним данным, является нередким симптомом и встречается примерно у каждого 3-го онкологического пациента [19].

Таблица 3. Этиологические причины нейропатического болевого синдрома в онкологии

| Причина болевого синдрома  | Все болевые синдромы, % | Нейропатическая боль, % |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Непосредственное опухолевое повреждение  | 76                      | 64                      |
| Осложнение противоопухолевой терапии   | 11                      | 20                      |
| Непрямое воздействие опухолевого процесса (паранеопластическое, неопластическое и др.) | 5                       | 4                       |
| Коморбидные состояния  | 8                       | 12                      |

Нейропатический болевой синдром возникает у больных со ЗНО на разных этапах развития опухолевого процесса, поскольку нервные клетки наиболее чутко реагируют на специфические изменения в организме, происходящие при прогрессировании ЗНО, а также на процессы, возникающие при проведении противоопухолевой терапии [20].

Причины этих изменений зачастую могут быть неясны, но наиболее частыми считаются непосредственное опухолевое повреждение, в том числе осложнения основного опухолевого процесса, которые сопровождаются компрессией нервных сплетений, корешков спинного мозга и нервных структур. С учетом последних исследований в этой области в среднем у 76% онкологических пациентов непосредственно опухолевое повреждение является причиной

всех хронических болевых синдромов, осложнения противоопухолевой терапии вызывают боль у 11% больных, пара-неопластическая и неопластическая боль регистрируется у 5% и сопутствующие коморбидные процессы – у 8%.

Если отдельно выделять наличие нейропатической боли в этой группе пациентов, то осложнения противоопухолевой терапии вдвое чаще становятся причиной возникновения нейропатической боли (табл. 3) [21].

Отдельным видом нейропатической боли в чистом виде является полинейропатия, вызванная последствиями химиотерапии высокотоксичными препаратами (таксаны, препараты платины), либо фантомная боль в результате ортопедических операций, а также лучевое повреждение нервов [22].

## 6. Диагностика болевого синдрома

Клиническая картина онкологической боли зависит от нескольких факторов: локализации опухоли, вовлеченности других органов и тканей в процесс, конституции больного, особенностей его психики, индивидуального порога болевой чувствительности и др. Около 40–50% больных описывают свои болевые ощущения как умеренные или выраженные, у 25–30% боль тяжелая или мучительная.

Комплексная оценка болевого синдрома играет очень важную роль в его лечении. Особое значение придается анамнезу болевого синдрома. В каждом случае необходимо выявить характеристики боли (локализацию, интенсивность, продолжительность, факторы, облегчающие или усиливающие боль), влияние ее на качество жизни.

Для оценки интенсивности боли в качестве удобного и информативного инструмента используют визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Больному предлагается на шкале отметить свое восприятие боли (от минимальной до нестер-

пимой), что позволяет количественно выразить оценку в процентах от 0 до 100%. Вербальные ранговые шкалы представляют собой набор характеристик боли, отражающих ее интенсивность, которые устно предъявляются пациенту. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ оценивается в процентах или баллах от 1 до 10 и интерпретируется по алгоритму, представленному в табл. 4.

Адекватную оценку боли могут затруднять разные факторы, связанные с неподготовленностью медицинского персонала и плохо собранным анамнезом больного, который должен включать следующие важные моменты:

- число и локализацию очагов боли;
- длительность предшествующего болевого анамнеза;
- эффективность предшествующей терапии боли;
- применяемые анальгетики;
- влияние боли на физическую активность;
- влияние боли на продолжительность ночного сна;
- влияние боли на возможность приема пищи и пр.

Таблица 4. Алгоритм оценки интенсивности боли

| Характеристика боли | ВАШ, %     | Применяемые препараты                                    |
|---------------------|------------|--|
| Слабая              | От 0 до 40 | Эффективны неопиоидные анальгетики + адьювантная терапия |
| Умеренная           | 40–70      | Эффективны слабые опиоиды + адьювантная терапия          |
| Сильная             | 70–100     | Эффективны сильные опиоиды + адьювантная терапия         |

## 7. Диагностика нейропатической боли

Диагностика нейропатической боли должна базироваться на сочетании данных анамнеза, клинического исследования чувствительности и инструментальных данных, подтверждающих поражение структур соматосенсорной системы. Выявление нейропатической боли у пациентов должно носить активный характер и быть неотъемлемой частью сбора анамнеза с уточнением наличия и характера боли.

Нейропатическая боль имеет некоторые особенности. Прежде всего она сопровождается специфическими чувствительными расстройствами. Весьма характерной для нейропатической боли является *аллодиния* – появление боли в ответ на стимул, который в нормальных условиях не вызывает ее. В таких случаях больные испытывают сильные боли при малейшем прикосновении, иногда даже при дуновении ветра. Различают температурную и механическую аллодинию. Последняя подразделяется на статическую, которая появляется при давлении на фиксированную точку кожного покрова, и динамическую, возникающую при движущихся стимулах, например легком раздражении кожи кисточкой или пальцем.

При нейропатической боли часто наблюдаются *гиперестезия*, *гипералгезия*, *гиперпатия*, *невралгия*. При *гипералгезии* чувствительность к болевому стимулу оказывается значительно выше, чем ожидается в норме. При гиперпатии субъективный ответ как на болевой, так и неболевой стимулы является чрезмерным и часто сохраняется в течение долгого времени уже после прекращения раздражения. Пациента могут также беспокоить *спонтанные боли*, возникающие при очевидном отсутствии какого-либо внешнего воздействия. Они, как правило, носят жгучий, колющий ха-

рактер. Чувство щекотания, безболезненного покалывания или другие подобные ощущения относятся к парестезиям; если эти ощущения причиняют боль, то их называют *дисестезиями*.

Примером аллодинии могут служить фантомный, постторакотомический или постмастэктотомический синдромы, когда спустя даже длительное время после оперативного вмешательства у некоторых больных отмечается резкая болезненность или невыносимое жжение в области послеоперационной раны, которые могут возникать даже от легкого касания кожи носимой одеждой, при этом более сильное надавливание в этой зоне не вызывает подобной болевой реакции.

Боли нейропатической природы могут возникать спонтанно, без какой-либо видимой причины, при этом они имеют простреливающий, «как удар электротоком», или жгучий характер, способны усиливаться при психоэмоциональных переживаниях и под влиянием индифферентных раздражителей. Такими бывают постампутационные фантомные боли после хирургического пересечения нервных стволов, если не проводились мероприятия по профилактике фантомного болевого синдрома.

Одним из наиболее тяжелых вариантов нейропатической боли является каузалгия, или так называемая симпатически усиленная боль, развивающаяся вследствие нарушения периферической иннервации в периферических ноцицептивных и постганглионарных симпатических волокнах (после операции или при росте опухоли). При этом описаны выше сенсорные расстройства сочетаются с признаками гиперактивности тканей, иннервируемых симпатическими нервами. Они выражаются в вазомоторных реакциях



Рис. 1. Опросник DN4.

| Собеседование с пациентом  |   |    |     |
|--|---|----|-----|
| Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений? |   |    |     |
|  |   | Да | Нет |
| 1  | Ощущение жжения                             | 0  | 0   |
| 2  | Болезненное ощущение холода                 | 0  | 0   |
| 3  | Ощущение как от ударов током                | 0  | 0   |
| Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?      |   |    |     |
|  |   | Да | Нет |
| 4  | Пощипыванием, ощущением ползания мурашек    | 0  | 0   |
| 5  | Покалыванием                                | 0  | 0   |
| 6  | Онемением                                   | 0  | 0   |
| 7  | Зудом                                       | 0  | 0   |
| Осмотр пациента  |   |    |     |
| Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома         |   |    |     |
|  |   | Да | Нет |
| 8  | Пониженная чувствительность к прикосновению | 0  | 0   |
| 9  | Пониженная чувствительность к покалыванию   | 0  | 0   |
| Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации   |   |    |     |
|  |   | Да | Нет |
| 10   | Проведя в этой области кисточкой            | 0  | 0   |

(локальная гиперемия или бледность кожи), трофических изменениях тканей, гипергидрозе (например, при рецидиве опухоли в зоне удаленной молочной железы). Каузалгия особенно трудно поддается терапии.

Для облегчения идентификации нейропатической боли были разработаны скрининговые шкалы: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs – LANSS (Лидская шкала оценки нейропатических симптомов и признаков), Douleur Neuropathic 4 – DN4 (диагностический опросник нейропатической боли), Pain DETECT, Neuropathic Pain Questionnaire (опросник нейропатической боли), ID Pain и др. Каждая шкала характеризует нейропатическую боль путем наличия позитивных и негативных симптомов и знаков, включаю-

щих спонтанную боль, парестезии, дизестезии, аллодинию, двигательный и чувствительный дефект. Учитывая важность определения наличия нейропатической боли для дальнейшего лечения, обязательны надежность, валидность и диагностическая точность подобных шкал. Опросники Pain DETECT и Standardized Evaluation of Pain – StEP (стандартизированная оценка боли) позволяют дифференцировать нейропатический и ненейропатический характер боли на основе вербальных дескрипторов с ограниченным клиническим обследованием или без такового.

В настоящее время одним из самых чувствительных в отношении выявления нейропатической боли является опросник DN4 (рис. 1).

При положительном ответе на 4 и более вопросов из 10 пунктов этого опросника диагноз «нейропатическая боль» становится обоснованным. Чувствительность методики DN4 (число пациентов с нейропатической болью, у которых выявляется эта патология по результатам тестирования) составляет 80%, что позволяет использовать ее в качестве скрининга для выявления нейропатических болевых синдромов. При этом специфичность опросника не столь высока.

Данные количественного сенсорного тестирования с использованием контролируемых физиологических стимулов, таких как температура, давление, укол и вибрация, используются для точной верификации чувствительных нарушений при нейропатической боли. Изменения по данным соматосенсорных и лазерных вызванных потенциалов характерны для нейропатической боли, но имеют ограниченное диагностическое значение. Количественное сенсорное тестирование и нейрофизиологические данные могут быть использованы у пациентов с нейропатической болью, когда поражение трудно зафиксировать по данным клинического обследования, для исключения других причин боли и изучения механизмов развития болевого синдрома.

Указанные сенсорные расстройства значительно утяжеляют течение болевого синдрома у пациентов с онкологическими заболеваниями, нарушают сон и психологическое состояние, приводят к развитию депрессии, частота которой при нейропатической боли достигает 80% по сравнению с 10–12% при ноцицептивном болевом синдроме. Депрессия, в свою очередь, способствует усилению болевого синдрома и затрудняет его терапию. Поэтому лечение нейропатической боли должно быть начато как можно раньше.

Дифференциальная диагностика типов боли, оценка предыдущего и настоящего лечения и их побочных эффектов и осложнений позволяют найти наилучшую безопасную и эффективную комбинацию анальгетиков, добиться наиболее высокого качества жизни пациента при минимуме препаратов и побочных эффектов (рис. 2).

Рис. 2. Алгоритм диагностики болевого синдрома у онкологических больных.

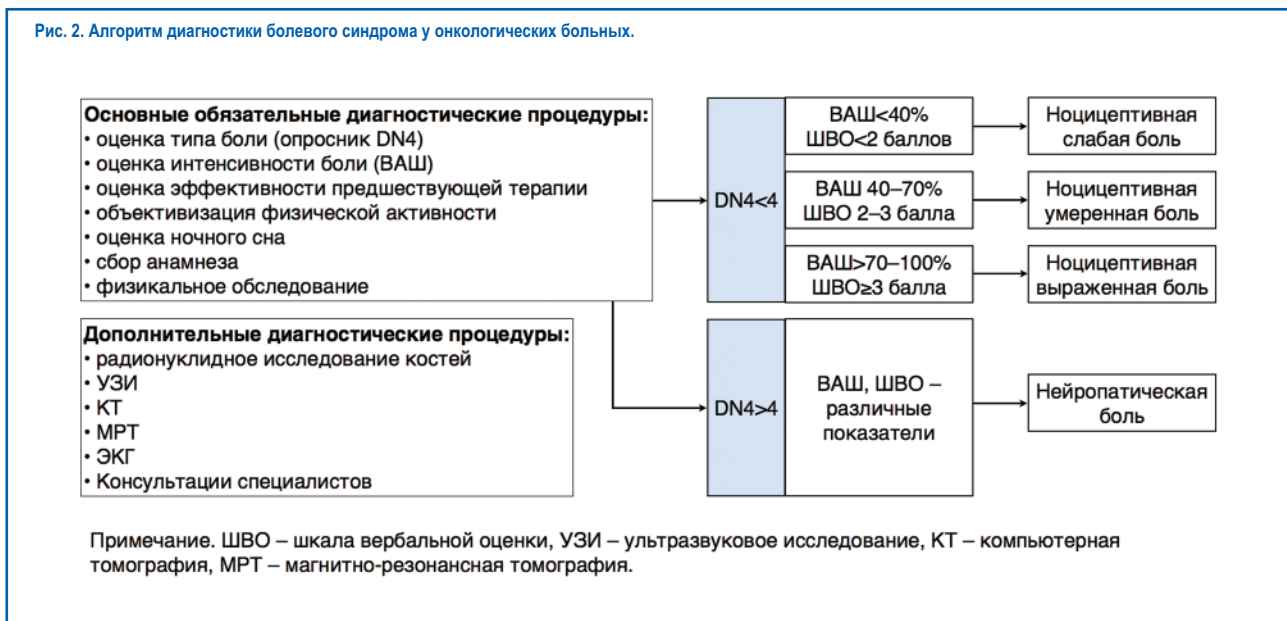


Таблица 5. Рекомендации по проведению лекарственной терапии онкологическим больным

| Рекомендации по проведению лекарственной терапии боли онкологическим пациентам  | Уровень доказательности |
|---|-------------------------|
| Лекарственные препараты должны вводиться наиболее эффективным, удобным и в то же время наименее болезненным способом<br>Пероральный путь введения препаратов рекомендуется как предпочтительный<br>Трансдермальный способ введения препаратов возможен в случае умеренной и сильной боли постоянного и длительного характера с учетом клинической картины заболевания и пожеланий пациента<br>Из парентеральных путей введения основным является подкожный, а при необходимости быстрого купирования боли – внутривенный<br>Внутримышечный способ не применяется для постоянного обезболивания<br>Спинальное введение опиоидных анальгетиков (эпидурально и интратекально) используется у некоторых пациентов при наличии интенсивных болей, а также при плохом ответе на стандартную системную терапию опиоидами | B                       |
| Рекомендуется обезболивающий препарат вводить регулярно через определенные интервалы времени с учетом периода полувыведения или «по часам»<br>Анальгетики следует назначать регулярно по схеме, не дожидаясь усиления боли, с учетом длительности действия препарата и индивидуальных особенностей пациента   | B                       |
| Дозы анальгетиков подбираются от высоких дозировок слабых препаратов к низким дозам сильных анальгетиков в соответствии с лестницей обезболивания ВОЗ и интенсивностью боли<br>Переход с одной ступени обезболивания на следующую определяется усилением боли, плохим ответом на применяемую обезболивающую терапию и побочными эффектами лекарственных препаратов у конкретного пациента   | B                       |
| Эффективное обезболивание достигается путем подбора анальгетика и его адекватной дозы (титрование дозы препарата), обеспечивающей обезболивание до приема следующей дозировки<br>Не существует одинаковой дозы и комбинации лекарственных препаратов, универсальных для всех<br>Ранее эффективные доза и/или препарат(ы) у одного и того же больного в определенный момент могут стать неэффективными из-за прогрессирования основного заболевания, нарушения всасывания, развития толерантности (при использовании опиоидных анальгетиков) и других причин, что является основанием для пересмотра и коррекции схемы обезболивания   | B                       |

## 8. Лечение онкологической боли

Терапия болевых синдромов в онкологической клинике – это сложная, но в большинстве случаев решаемая проблема при условии правильной диагностики типа и причины возникновения боли. Главным методом лечения хронического болевого синдрома у онкологического больного является фармакотерапия, осуществляемая на основе ступенчатого принципа, рекомендованного ВОЗ.

ВОЗ предложила трехступенчатую лестницу обезболивания (рис. 3) [23], важнейшим условием использования которой является необходимость оценки интенсивности боли, проведенной самим пациентом, а анальгетики разделены на неопиоидные и опиоидные (слабые и сильные), причем в каждой группе определены основные и альтернативные препараты. ВОЗ включила опиоидные анальгетики в трехступенчатую схему терапии неонкологической боли, когда физиотерапия, массажи и лечение другими анальгетическими препаратами (парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, трициклические антидепрессанты – ТЦА, антиконвульсанты) не могут обеспечить достаточный контроль над болью и качеством жизни больного. Исследовательский отдел Европейской Ассоциации по Паллиативной помощи (ЕАПП) в 2012 г. провел научную оценку рекомендаций ВОЗ в части использования опиоидов на основе современных методов доказательной медицины по системе GRADE и опубликовал свои рекомендации под названием «Использование опиоидных анальгетиков для обезболивания при злокачественных новообразованиях: доказательные рекомендации ЕАПП», где были пересмотрены и уточнены некоторые положения фармакотерапии онкологической боли, провозглашенные ВОЗ в 1996 г. В качестве препаратов для лечения умеренной боли рекомендовано использовать не только слабые, но и сильные опиоиды в низких дозировках.

### Основные принципы обезболивания:

- дозы анальгетика подбираются начиная с высоких дозировок слабых препаратов с переходом к низким дозам более сильных [24, 25];
- необязательно последовательно идти от одной ступени к другой: пациент с тяжелым болевым синдромом сразу может нуждаться в сильных опиоидных анальгетиках;
- переход с одной ступени обезболивания на следующую определяется усилением боли, недостаточным ответом на применяемую обезболивающую терапию и побочными эффектами лекарственных препаратов у конкретного пациента (табл. 5).

### 8.1. Фармакотерапия боли слабой интенсивности (1-я ступень)

#### Неопиоидные анальгетики ± адыювантная терапия

Особенностью данного этапа является слабая интенсивность боли на уровне 0–40% по ВАШ. Характерна высокая эффективность неопиоидных анальгетиков. Основные препараты терапии – парацетамол и НПВП (табл. 6).

НПВП играют важную роль в анальгетической терапии при онкологических заболеваниях [26]. В ряде случаев (при умеренно выраженной боли) они могут использоваться как монотерапия, но наиболее часто их применяют в комплексе с опиоидными анальгетиками. По данным РКИ [27–31] и соответствующего метаанализа, включившего данные 42 РКИ (n=3084), при онкологической боли НПВП достоверно превосходят плацебо. В недавно опубликованных 11 РКИ разного типа, включая открытые (n=949), было продемонстрировано снижение боли с высокой до умеренной у 26–51% больных, получавших НПВП [32].

Данные о повышении эффективности обезболивания при комбинации НПВП и опиоидов носят противоречивый характер. Так, из 14 РКИ, в которых изучали этот вопрос, в 5 не отмечено различия между комбинированной терапией и монотерапией опиоидами, а в 9 показано статистически досто-

Рис. 3. Лестница обезболивания ВОЗ с изменениями, согласно рекомендациям ЕАПП от 2012 г.



Таблица 6. НПВП, применяемые для терапии боли в онкологии

| МНН         | Разовая доза, мг | Длительность действия, ч | Лекарственная форма                            | Максимальная суточная доза, мг |
|-------------|------------------|--------------------------|--|--------------------------------|
| Ацеклофенак | 100–200          | 12                       | Перорально, местно                             | 200                            |
| Диклофенак  | 50–100           | 8–12                     | Перорально, внутримышечно, местно              | 150                            |
| Ибупрофен   | 200–400          | 6–8                      | Перорально, местно                             | 2400                           |
| Кетопрофен  | 50–100           | 6–12                     | Перорально, внутривенно, внутримышечно, местно | 200                            |
| Лорноксикам | 8–16             | 12                       | Перорально, внутривенно, внутримышечно         | 16                             |
| Мелоксикам  | 7,5–15           | 24                       | Перорально, внутримышечно, свечи               | 15                             |
| Метамизол   | 250–1000         | 4–6                      | Перорально, внутривенно, внутримышечно, свечи  | 2000                           |
| Нимесулид   | 100–200          | 12                       | Перорально, местно                             | 200                            |
| Напроксен   | 250–500          | 8–12                     | Перорально                                     | 1250                           |
| Целекоксиб  | 100–400          | 12–24                    | Перорально                                     | 400                            |
| Эторикоксиб | 30–120           | 24                       | Перорально                                     | 120                            |

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Таблица 7. Рекомендации по фармакотерапии боли на 1-й ступени

| Рекомендации по проведению лекарственной терапии боли онкологическим пациентам   | Уровень доказательности |
|--|-------------------------|
| Использование НПВП в качестве дополнительного средства для контроля боли у онкологических больных позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в наркотических анальгетиках и частоту нежелательных явлений, связанных с опиоидами  | A                       |
| Выбор НПВП должен проводиться с учетом возможных рисков неблагоприятных реакций, характерных для этих препаратов   | C                       |
| Целекоксиб имеет наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений, язв, диспепсии и железодефицитной анемии, в том числе у больных с факторами риска [35]  | A                       |
| Эторикоксиб реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы, но не желудочно-кишечные кровотечения, в том числе из дистальных отделов желудочно-кишечного тракта, в сравнении с неселективными НПВП [35]  | A                       |
| Риск развития желудочно-кишечных кровотечений при использовании ацеклофенака, мелоксикама и нимесулида может быть ниже, чем при использовании других неселективных НПВП [35]   | A                       |
| Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании НПВП следует рассматривать как свойственные всем препаратам данной лекарственной группы, риск развития которых зависит от индивидуальных особенностей препарата и используемой дозы, но не от селективности в отношении циклооксигеназы-2 [35] | A                       |
| Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации АГ и сердечной недостаточности [35]   | B                       |

Таблица 8. Опиоидные анальгетики для терапии умеренной боли (2-я ступень лестницы обезболивания ВОЗ)

| Препарат                                     | Лекарственная форма           | Разовая доза                     | Суточная доза |
|--|-------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Трамадол                                     | Капсулы, таблетки, раствор    | 50 или 100 мг                    | <400 мг       |
| Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин (Просидол) | Таблетки защечные             | 10 или 20 мг                     | <120 мг       |
| Морфин                                       | Таблетки продленного действия | 10 мг                            | <30 мг        |
| Морфин                                       | Капсулы продленного действия  | 10 мг                            | <30 мг        |
| Оксикодон + налоксон                         | Таблетки продленного действия | 5 мг/2,5 мг; 10 мг/5 мг          | <20 мг        |
| Фентанил                                     | ТТС                           | 12,5 мкг/ч – 1 пластырь на 3 сут | 12,5 мкг/ч    |
| Тапентадол                                   | Таблетки продленного действия | 50 мг                            | До 200 мг     |

верное (хотя и небольшое) преимущество комбинации НПВП и опиоидов [33].

Имеются ограниченные данные, демонстрирующие дополнительное благоприятное действие НПВП у больных с поздними стадиями онкологических заболеваний на фоне раковой кахексии: улучшение качества жизни и внешнего вида, повышение массы тела [34].

Выбор НПВП должен проводиться с учетом возможных рисков развития неблагоприятных реакций, характерных для этих препаратов, а также рисков проводимого противоопухолевого лечения (табл. 7).

## 8.2. Фармакотерапия боли умеренной интенсивности (2-я ступень)

### Слабые опиоидные + неопиоидные анальгетики ± адрьювантная терапия

Особенностью данного этапа является интенсивность боли на уровне 40–70% по ВАШ. Продолжительность предшествую-

щего болевого синдрома составляет, как правило, 2–3 мес, но встречаются и болевые состояния длительностью менее 1–2 нед. При неэффективности препаратов, предназначенных для терапии слабой боли, следует перейти к назначению лекарственных препаратов, относящихся к группе слабых опиоидных анальгетиков, среди которых препаратом 1-й линии является трамадол, а при плохой переносимости или противопоказаниях к его использованию – Просидол или низкие дозы сильных опиоидов: тапентадола (до 200 мг/сут), трансдермальной терапевтической системы (ТТС) фентанила (12,5 мкг/ч), оксикодона (до 20 мг/сут перорально), морфина до 30 мг/сут перорально. В качестве адрьювантных анальгетиков могут дополнительно применяться анальгетики 1-й ступени, а также кортикостероиды, спазмолитики, миорелаксанты, антиконвульсанты, антидепрессанты. В случае невозможности применения пероральных, защечных (трансмуккозальных), трансдермальных форм препаратов рекомендуется назначать парентеральное (подкожное) введение морфина (табл. 8, 9).

| Рекомендации по проведению лекарственной терапии боли онкологическим пациентам  | Уровень доказательности |
|---|-------------------------|
| Рекомендуется на 2-й ступени фармакотерапии боли использовать слабые опиоиды (трамадол), при необходимости дополнительно назначать неопиоидные и адъювантные анальгетики  | C                       |
| Регулярное использование опиоида 2-й ступени (трамадол) обеспечивает достижение эффективного обезболивания без неблагоприятных побочных эффектов в течение суток  | C                       |
| Рекомендуется при усилении боли применять лекарственный препарат пропионилфенилэтоксипиперидин в защечных таблетках   | C                       |
| Рекомендуется при умеренно выраженной боли в качестве альтернативы трамадолу применять опиоиды 3-й ступени в низких дозах (тапентадол, морфин, оксикодон, фентанил)   | C                       |
| Рекомендуется в качестве альтернативы пероральным опиоидам применять трансдермальную форму фентанила для пациентов, которым невозможно по объективным причинам назначить пероральные формы пролонгированных опиоидов (за исключением пациентов с выраженной кахексией, потливостью, гипертермией или изменениями кожных покровов) | B                       |
| Рекомендуется в случае невозможности применения пероральных форм препаратов и использования ТТС назначать парентеральное введение опиоидных анальгетиков  | C                       |

| Препарат                      | Лекарственная форма                 | Дозы                                 | Максимальная суточная доза         |
|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Пропионилфенилэтоксипиперидин | Таблетки защечные                   | 20, 40 мг                            | 240 мг                             |
| Тапентадол                    | Таблетки пролонгированного действия | 50, 100 мг                           | 500 мг                             |
| Морфин                        | Таблетки пролонгированного действия | 10, 30, 60, 100 мг                   | Нет                                |
| Морфин                        | Капсулы пролонгированного действия  | 10, 30, 60, 100 мг                   | Нет                                |
| Оксикодон + налоксон          | Таблетки пролонгированного действия | 10 мг/5 мг, 20 мг/10 мг, 40 мг/20 мг | 160 мг оксикодон и 80 мг налоксона |
| Фентанил                      | ТТС                                 | 25, 50, 75, 100 мкг/ч – на 72 ч      | Нет                                |

| Рекомендации по проведению лекарственной терапии боли онкологическим пациентам  | Уровень доказательности |
|---|-------------------------|
| Рекомендуется на 3-й ступени фармакотерапии боли использовать сильные опиоиды, при необходимости дополнительно назначать неопиоидные и адъювантные анальгетики  | B                       |
| Рекомендуется использовать ТТС как альтернативу пероральным препаратам, при нарушении функции глотания, тошноте и рвоте, почечной и печеночной недостаточности, отказе от таблетированных форм, в случае наличия у пациента сильной боли постоянного характера, когда произведен подбор адекватной обезболивающей суточной дозы опиоидными препаратами короткого действия | C                       |
| Рекомендуется с осторожностью применять опиоидные анальгетики у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью  | B                       |
| Рекомендуется назначать парентеральное введение сильных опиоидных анальгетиков больным, которым невозможно по различным причинам обеспечить адекватное обезболивание неинвазивными формами  | B                       |
| Рекомендуется при переходе с одного опиоидного анальгетика на другой, осуществляемом из-за недостаточного обезболивания и/или сильно выраженных побочных эффектов либо по обоим этим причинам, использовать начальную дозировку нового препарата на 25–50% ниже, чем дозировку, рассчитанную по таблицам соответствия доз опиоидов по анальгезирующему эффекту            | C                       |
| Показанием к рассмотрению вопроса о смене опиоидного анальгетика служит рост побочных эффектов применяемого препарата и/или снижение его эффективности в связи с ростом толерантности   | B                       |

### 8.3. Фармакотерапия боли выраженной интенсивности (3-я ступень) Сильные опиоидные + неопиоидные анальгетики ± адъювантная терапия

При сильных болевых синдромах интенсивность боли составляет более 70% по ВАШ, эффективность высоких доз трамадола или его комбинации с НПВП недостаточна. Не-

достаточен эффект Просидола или низких доз сильных опиоидов в сочетании с адъювантными препаратами. В этих случаях назначаются сильнейдействующие опиоидные анальгетики (тапентадол, оксикодон, морфин, фентанил) либо высокие дозы Просидола (непродолжительно) как переходного анальгетика (табл. 10, 11).

## 9. Лечение нейропатической боли в онкологии

У онкологических больных нейропатическая боль чаще всего имеет сочетанный характер и возникает как компонент уже имеющегося висцерального или соматического болевого синдрома, по поводу которого пациенты, как правило, получают опиоидные и неопиоидные анальгетики, однако эти препараты только частично ослабляют проявления нейропатии, поскольку не способны воздействовать на ее причины. В этих случаях противоболевая терапия долж-

на быть комплексной, и анальгетики, блокирующие ноцицептивную (висцеральную и соматическую) боль, должны быть дополнены специальными препаратами для лечения нейропатической боли.

Основными средствами для лечения нейропатической боли любого, в том числе и онкологического генеза, являются препараты из группы антидепрессантов (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин) или антиконвульсантов (карбамазепин, габапентин, прегабалин) [36] (рис. 4).

Рис. 4. Алгоритм фармакотерапии онкологической нейропатической боли.



Эффективность этих препаратов объясняется патогенезом нейропатической боли. ТЦА угнетают обратный захват серотонина и норадреналина в пресинаптических нейронах, активизируя тем самым нисходящее торможение на процесс боли. Кроме того, препараты этой группы в некоторой степени блокируют натриевые каналы периферических нервов и являются антагонистами NMDA-рецепторов, участвующих в процессе формирования боли.

Антиконвульсанты, изначально применяемые при эпилепсии, также показали себя эффективными средствами при нейропатической боли. Антиконвульсанты I поколения (фенитоин, карбамазепин и др.) демонстрируют анальгетический эффект за счет блокирования натриевых и кальциевых каналов периферических нервов; препараты II поколения (габапентин, прегабалин) тормозят высвобождение нейротрансмиттеров – медиаторов боли (глутамат, субстанция P, норадреналин) и замедляют передачу нервного импульса [37].

Среди антиконвульсантов наиболее эффективными препаратами для лечения нейропатической боли считаются *габапентин* и *прегабалин*, которые являются препаратами 1-й линии во всех ведущих рекомендациях по лечению нейропатической боли неврологических и онкологических сообществ Европы и США, включая рекомендации неврологов и онкологов России.

Эффективность прегабалина и габапентина подтверждена международными рандомизированными клиническими исследованиями, в том числе при лечении нейропатической боли у онкологических пациентов, принимающих опии. Прегабалин доказал свою эффективность у онкологических больных при периферической нейропатии, индуцированной химиотерапией. В проведенном исследовании наибольшую эффективность по сравнению с опиоидами, НПВП и карбамазепином показал прегабалин [38].

### 9.1. Препараты, применяемые для лечения нейропатической боли в онкологии

#### 9.1.1. Модуляторы кальциевых каналов (габантиноиды)

В эту группу входят два препарата с близким строением молекулы – габапентин и прегабалин. Они являются производными ГАМК (англ. аббревиатура GABA, откуда и образовалось название группы «габантиноиды»). Препараты этой группы связываются не с рецепторами ГАМК, а с  $\alpha 2\delta$ -субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов нейронов, что вызывает уменьшение поступления ионов  $Ca^{2+}$  в пресинаптические окончания нейронов, находящихся в состоянии гипервозбуждения. Это ведет к торможению выхода возбуждающих нейромедиаторов в синаптическую щель и замедлению передачи нервного импульса на следующий нейрон. Габантиноиды действуют только на

«перевозбужденные» нейроны в заднем роге спинного мозга и ЦНС и не влияют на нормально функционирующие нейроны.

**Габапентин** – первый габантиноид, внедренный в клиническую практику.

**Режим дозирования:** начальная доза 300 мг 1 раз в сутки, на 2-й день – 300 мг 2 раза в сутки, на 3-й – 300 мг 3 раза в сутки. В дальнейшем дозировку постепенно увеличивают до достижения эффекта, возможно, до 1800–3600 мг/сут. В 2017 г. в Российской Федерации была зарегистрирована новая дозировка препарата 600 мг таблетка с риской.

**Минимальная продолжительность тестовой терапии** составляет от 3 до 8 нед титрования дозы плюс не менее 2 нед приема в максимальной переносимой дозе.

**Дополнительные положительные эффекты:** противовоспалительный, седативный.

**Наиболее частые побочные эффекты:** сонливость, головокружение, атаксия, слабость, периферические отеки. Они могут быть более выраженными у пациентов пожилого и старческого возраста.

**Основные противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, беременность и лактация, дети до 17 лет.

**Меры предосторожности:** пациентам с нарушениями функции почек, а также больным, находящимся на гемодиализе, требуется коррекция режима дозирования.

**Лекарственные взаимодействия:** практически отсутствуют. Антациды уменьшают всасывание габапентина из желудочно-кишечного тракта.

**Прегабалин** является самым изученным антиконвульсантом в лечении нейропатической боли. Его молекула представляет собой модифицированную молекулу габапентина. Сродство молекулы прегабалина к  $\alpha 2\delta$ -субъединице  $Ca^{2+}$  канала в 6 раз выше, чем габапентина, а всасывание является линейным и зависит от дозы, что также в положительную сторону отличает прегабалин от габапентина. В связи с этими особенностями фармакокинетики обезболивающий эффект наступает раньше, чем у габапентина, длительный период подбора дозы не требуется.

**Режим дозирования:** начальная доза – 25–75 мг 1–2 раза в сутки, с 3 по 7-й день – по 150 мг 2 раза в сутки, далее при необходимости – по 300 мг 2 раза в сутки.

**Минимальная продолжительность тестовой терапии:** 2–4 нед в максимальной переносимой дозировке.

**Дополнительные положительные эффекты:** стойкое улучшение сна и уменьшение хронической патологической тревоги, часто сопутствующей болевому синдрому.

**Наиболее частые побочные эффекты:** головокружение (21–46% больных), сонливость (14–46%), эйфория; реже – периферические отеки, прибавка массы тела, слабость, головная боль, сухость во рту, атаксия. Обычно головокруже-

ние и сонливость возникают в 1 или 2-й день приема препарата и проходят через 6–17 дней (головокружение) или 26–31 день (сонливость), о чем следует предупредить больного заранее. Из-за плохой переносимости от приема доз 150–300 мг/сут отказываются 2,6 и 2,1% больных, соответственно, от приема дозы 600 мг/сут – до 28%. Как и при приеме любых психотропных средств, побочные эффекты чаще проявляются у пациентов преклонного возраста, которым в связи с этим требуется назначать препарат в меньшей начальной дозе и титровать дозировки медленнее.

**Основные противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, беременность и лактация, дети до 17 лет.

**Меры предосторожности:** с осторожностью – при отеках (сердечная, почечная недостаточность).

**Лекарственные взаимодействия:** возможно усиление эффекта седативных препаратов.

### 9.1.2. Антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата моноаминов

Препараты, ингибирующие обратный захват моноаминов (серотонина и норадреналина), повышают концентрацию этих нейротрансмиттеров в синаптической щели и оказывают непосредственное влияние на ингибирующую активность нисходящих нейронов, влияя на центральные механизмы болевой перцепции. Их обезболивающий эффект не зависит от антидепрессивного.

В эту группу относят селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин и ТЦА. В связи с тем, что ТЦА не являются селективными препаратами, они помимо моноаминов действуют на центральные гистаминовые рецепторы, а также обладают холинолитическим,  $\alpha$ -адреноблокирующим и  $\beta$ -адреностимулирующим и хинидиноподобным эффектами, что определяет их худшую переносимость и большее число противопоказаний, чем у селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина.

### 9.1.3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

#### Дулоксетин

**Режим дозирования:** начальная доза – 60 мг 1 раз в сутки, эффективные обезболивающие дозы – 60 и 90 мг 1 раз в сутки и 120 мг/сут в 2 приема. В связи с тем, что в первые 1–2 нед использования дозы 60 мг у некоторых пациентов может появиться тревога, которая проявляется нарушением сна, тахикардией или легкой тошнотой («норадреналиновые эффекты»), можно начинать прием с 30 мг/сут с увеличением дозы до 60 мг через неделю. Альтернативой является комбинация 60 мг дулоксетина с небольшими дозами любого седативного препарата (валерианы 2–3 таблетки в сутки; тофизопама 50 мг 2 раза в сутки; гидроксизина 12,5–25 мг/сут в 1 или 2 приема; тиаприда 50 мг 2 раза в сутки; феназепам 0,025 мг 1–2 раза в сутки и т.д.). Через 2–3 нед противотревожный препарат отменяют, а прием дулоксетина продолжают.

**Минимальная продолжительность тестовой терапии:** не менее 4 нед в максимальной переносимой дозе. У большинства пациентов уменьшение болевого синдрома отмечается уже в первые дни приема препарата.

**Дополнительные положительные эффекты:** доказанное улучшение качества жизни, нарушенного в связи с болевой диабетической периферической нейропатией, антидепрессивный эффект.

**Наиболее распространенные побочные эффекты:** на дозе 60 мг – нарушения сна (трудности засыпания или сонливость), легкая тошнота, тахикардия, склонность к запорам; на более высоких дозах – сухость во рту, потливость, усиление или, чаще, снижение аппетита. Из-за побочных эффектов от приема препарата в дозе 60 мг/сут отказываются 4–10% больных, 120 мг/сут – 12–19%. В плацебо-контролируемых исследованиях дулоксетин не повышал уровень гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом; клинически незначимое повышение (разница 0,33% с контрольной группой) отмечалось лишь в одном долгосрочном исследовании. У пожилых пациентов побочные

эффекты способны проявляться сильнее, их выраженность можно уменьшить назначением меньших начальных доз и более медленным титрованием.

**Противопоказания:** декомпенсированная закрытоугольная глаукома, повышенная чувствительность к препарату, лактация.

**С предосторожностью:** печеночная недостаточность, почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, рефрактерная к терапии артериальная гипертония (АГ), эпилепсия, беременность.

**Лекарственные взаимодействия:** одновременный прием дулоксетина с потенциальными ингибиторами CYP1A2 (фторхинолоны) требует осторожности и снижения доз дулоксетина. Не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы и ТЦА.

### 9.1.4. Трициклические антидепрессанты

Наиболее известный ТЦА – амитриптилин; кроме него в эту группу входят имипрамин, дезипрамин, кломипрамин и нортриптилин. В течение многих десятилетий ТЦА используются для лечения хронических болевых синдромов различного генеза. В нескольких рандомизированных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях было показано значительное уменьшение выраженности нейропатической боли. Последний обзор, опубликованный библиотекой Cochrane, поставил под сомнение качество результатов исследований амитриптилина, указав на небольшие размеры выборки в большинстве случаев, и заключил, что в действительности нет ни убедительных доказательств положительного влияния амитриптилина на выраженность болевого синдрома, ни доказательств отсутствия эффекта.

**Амитриптилин, имипрамин и кломипрамин** по химическому строению представляют собой третичные амины. ТЦА, которые относятся к вторичным аминам (нортриптилин и дезипрамин), переносятся несколько лучше, чем третичные, однако РКИ по лечению болевых синдромов этими препаратами проведено меньше и на очень небольших выборках.

**Режим дозирования** (на примере амитриптилина): начальная доза – 5–10 мг/сут в 2 приема. При хорошей переносимости через 3–4 дня дозу увеличивают до 10–25 мг в 2 приема, дальнейшее увеличение проводится 1 раз в 10–14 дней до достижения терапевтической дозы 50–150 мг/сут в 2–3 приема.

**Основные ошибки при назначении амитриптилина:**

- 1) назначение высоких начальных доз или быстрое увеличение дозы, в связи с чем больные отказываются от дальнейшего приема из-за побочных эффектов;
- 2) назначение слишком малых доз амитриптилина – от 2,5 до 25 мг/сут, которые не купируют болевой синдром, и пациенты отказываются от приема препарата из-за мнимой неэффективности.

**Минимальная продолжительность тестовой терапии:** не менее 3 нед в максимальной переносимой дозе.

**Дополнительные положительные эффекты:** антидепрессивный и противотревожный, улучшение сна.

**Наиболее распространенные побочные эффекты:**

- 1) центральные гистаминные (выраженная седация, сонливость, заторможенность, вплоть до спутанности сознания, повышение аппетита и массы тела);
- 2) холинолитические (спутанность сознания, делирий, когнитивная дисфункция у пожилых при длительном приеме, затруднение мочеиспускания, запоры, сухость во рту, нечеткость зрения, синусовая тахикардия, ишемия миокарда);
- 3) адренолитические (ортостатическая гипотония, рефлекторная тахикардия, сонливость, головокружение);
- 4) адренергические (отмечаются только в первые 2 нед применения: беспокойство, ощущение внутренней дрожи, тремор);
- 5) хинидиноподобные (удлинение интервалов PR, QRS и QT на электрокардиографии – ЭКГ, АВ-блокада и другие нарушения проводимости).

Побочные эффекты возникают не реже чем у 25–55% пациентов и являются причиной прекращения приема амитриптилина у 3–4 из каждых 100 человек.

**Противопоказания:** острый и ранний восстановительный период после инфаркта миокарда, острая алкогольная интоксикация, острая интоксикация снотворными, анальгезирующими и психотропными лекарственными средствами, закрытоугольная глаукома, нарушения ритма и проводимости сердца, удлинение интервала QT на ЭКГ; одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT на ЭКГ; лактация, повышенная чувствительность к амитриптилину, гипертрофия предстательной железы.

**С крайней осторожностью:** старческий возраст, цереброваскулярная болезнь, инсульт, хроническая ишемия головного мозга любого генеза, ишемическая болезнь сердца, аритмии, сердечная недостаточность, АГ, склонность к ортостатической гипотонии, в том числе при кардиоваскулярной форме диабетической вегетативной полинейропатии, эпилепсия, сахарный диабет (нарастание гипергликемии,

может потребоваться увеличение дозы сахароснижающих препаратов), хронический алкоголизм, тиреотоксикоз.

**Лекарственные взаимодействия:** не применять одновременно с препаратами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, холинолитиками, симпатомиметиками, ингибиторами моноаминоксидазы, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (возможность токсических реакций), этанолом. При одновременном применении с нейрореплетиками взаимно угнетается метаболизм, при этом происходит снижение порога судорожной готовности. При одновременном применении с антигипертензивными средствами (за исключением клоидина, гуанетидина и их производных) возможно усиление антигипертензивного действия и риска развития ортостатической гипотензии. При одновременном применении с карбамазепином возможно уменьшение действия.

## Правила выписывания препаратов на рецептурном бланке 148у

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 апреля 2014 года №183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету» лекарственный препарат прегабалин включен в перечень препаратов, подлежащих предметно-количественному учету (ПКУ), раздел IV «Иные лекарственные средства, подлежащие предметно-количественному учету» [39]. Прегабалин выписывается на рецептурных бланках формы 148-1/у-88 (приказ Минздрава РФ от 20 декабря 2012 г. №1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения») [40].

### Важные правила заполнения рецептов формы 148-1/у-88:

- Отпуск всего выписанного на рецепте количества препарата осуществляется одновременно, без возможности последующего возврата рецепта пациенту.
- На 1 рецепт – 1 МНН только одной дозировки. При необходимости выписывания на курс различных дозировок препарата необходим отдельный рецепт на каждую дозировку.
- Учет рецептов в аптеке.
- В медицинскую карту пациента вносятся номер и серия рецепта.
- Исправлений в рецепте, выписанном на рецептурном бланке, не допускается.
- Рецепт заполняется разборчиво, четко, чернилами или шариковой ручкой.
- Рецепт, выписанный с нарушением установленных настоящим Порядком требований, считается недействительным.
- Допускается оформление всех реквизитов (за исключением реквизита «Подпись лечащего врача») с использованием печатающих устройств.
- Сведения о назначенном и выписанном лекарственном препарате (наименование лекарственного средства, разовая доза, способ и кратность приема или введения, длительность курса, обоснование назначенного лекарственного средства) указываются в медицинской карте пациента. В графе «Rp» рецептурных бланков указывается:
- На латинском языке наименование лекарственного препарата (МНН, при его отсутствии – группировочное, при его отсутствии – торговое), его дозировка.
- Разрешаются только принятые правилами сокращения обозначений; твердые и сыпучие фармацевтические суб-

станции выписываются в граммах (0,001; 0,5; 1,0), жидкие – в миллилитрах, граммах и каплях.

- На русском или русском и национальном языках способ применения лекарственного препарата.
- Запрещается ограничиваться общими указаниями, например «внутреннее», «известно».
- Способ применения лекарственного препарата обозначается с указанием дозы, частоты, времени приема относительно сна (утром, на ночь) и его длительности, а для лекарственных препаратов, взаимодействующих с пищей, – времени их употребления относительно приема пищи (до еды, во время еды, после еды).

### Печати на бланке рецепта

В левом верхнем углу проставляется штамп медицинской организации с указанием ее наименования, адреса и телефона (это очень важный реквизит, так как у фармацевта должна быть обеспечена связь с лечебно-профилактическим учреждением в случае неправильно выписанного рецепта).

Рецепт, выписанный на рецептурном бланке, подписывается медицинским работником и заверяется его личной печатью (должность медицинского работника вписывать не нужно).

Дополнительно рецепт заверяется печатью медицинской организации «Для рецептов».

При выписке лекарственного препарата по решению врачебной комиссии на обороте рецептурного бланка дополнительно ставится специальная отметка («Штамп»).

Назначение и выписывание препаратов по решению врачебной комиссии производится, в частности, при первичном назначении пациенту наркотических и психотропных лекарственных препаратов списков II и III Перечня (в случае принятия руководителем медицинской организации решения о необходимости согласования назначения таких лекарственных препаратов с врачебной комиссией).

Для выписывания прегабалина, по законодательству, не требуется дополнительных согласований с администрацией лечебно-профилактического учреждения, а также решения о выписке врачебной комиссии. На рецепте ставится только подпись медицинского работника, дополнительных подписей администрации лечебно-профилактического учреждения не требуется. Для выписывания прегабалина не установлено предельно допустимой нормы на один рецепт и курс. Врач имеет право выписать любое количество капсул одной дозировки на курс на одном рецепте. Если имеется необходимость выписать сразу две дозировки препарата прегабалин, то на каждую дозировку выписывается отдельный рецепт формы 148-1/у-88.

### Литература/References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, 2018; 249 с. / Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost i smertnost) М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, 2018. [in Russian]
2. Артеменко АР, Веин АМ, Вознесенская ТГ. и др. Болевые синдромы в неврологической практике. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Artemenko AR, Vejn AM, Voznesenskaya TG. et al. Bolevye sindromy v nevrologicheskoy praktike. 3-e izd., pererab. i dop. М.: МЕДпресс-информ, 2010.

- dromy v neurologicheskoy praktike. 3-e izd., pererab. i dop. M.: MEDpress-inform, 2010. [in Russian]
3. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ-Пресс, 2012. / Danilov AV, Danilov ALB. Upravlenie boľyu. Biopsichosotsial'nyj podhod. M.: АММ-Press, 2012. [in Russian]
  4. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Биопсихосоциокультурная модель и хроническая боль. Совр. терапия в психиатрии и неврологии. 2013; 1: 30–6. / Danilov AV, Danilov ALB. Biopsichosotsiokul'turnaya model' i bronicheskaya bol'. Sovr. terapiya v psichiatrii i neurologii. 2013; 1: 30–6. [in Russian]
  5. Крыжановский Г.Н. Центральные патофизиологические механизмы патологической боли. Тезисы докладов научно-практической конференции с международным участием «Клинические и теоретические аспекты боли». М., 2001; с. 14. / Kryzhanovskij G.N. Central'nye patofiziologicheskie mekhanizmy patologicheskoy boli. Tezisy dokladov nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem "Klinicheskie i teoreticheskie aspekty boli". M., 2001; s. 14. [in Russian]
  6. Paice JA, Bell RF, Kalso EA, Soyannov OA. Cancer Pain. From Molecules to Suffering. IASP Press. Seattle, 2010.
  7. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М.Вейна, М., 2001. / Bolevye sindromy v neurologicheskoy praktike. Pod red. А.М.Вейна, М., 2001. [in Russian]
  8. Hansson P, Fields H, Hill R, Marchettini P (eds). Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management. Seattle, WA: IASP Press, 2001; 21: 151–67.
  9. Карпин АД, Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э. и др. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических пациентов. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А.Герцена» Минздрава России, 2015. / Karpin AD, Abuzarova GR, Horonenko VE. i dr. Farmakoterapiya bronicheskogo boleвого sindroma u onkologicheskix pacientov. M.: MNI OI im. P.A.Gercena – filial FGBU "FMIC im. P.A.Gercena" Minzdrava Rossii, 2015. [in Russian]
  10. Данилов А.Б. Габапентин (нейронтин) в лечении нейропатической боли. Клин. фармакология и терапия. 2004; 13 (4): 57–60. / Danilov AV. Gabapentin (nejrontin) v lechenii nejropaticheskoy boli. Klin. farmakologiya i terapiya. 2004; 13 (4): 57–60. [in Russian]
  11. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. М.: Нейромедиа, 2003. / Danilov AV. Nejropaticheskaya bol'. M.: Nejomedia, 2003. [in Russian]
  12. Кукушкин М.Л. Патопфизиологические механизмы болевых синдромов. Боль. 2003; 1: 5–16. / Kukulshkin ML. Patofiziologicheskie mekhanizmy boleuyh sindromov. Bol. 2003; 1: 5–16. [in Russian]
  13. Attal N. Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. Clin J Pain 2000; 16: S118–S130.
  14. Chapman C, Gaurin J. Suffering: the contributions of persistent pain. Lancet 1999; 353 (9171): 2233–7.
  15. Gureje O, Von Korfj M, Simon G, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care. JAMA 1998; 280 (2): 147–51.
  16. Harden R. Gabapentin: a new tool in the treatment of neuropathic pain. Acta Neurol Scand 1999; 173 (Suppl. 100): 43–7.
  17. Hansson PT, Fields HL, Hill RG, Marchettini R. Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. Progress in pain research and management. IASP Press, Seattle, 2001. Vol. 21.
  18. Woolf C, Mannion R. Neuropathic pain: aetiology symptoms, mechanisms and management. Lancet 2001; 357 (Suppl. 1): 1959–64.
  19. Штрибель Х.В. Терапия хронической боли. Практическое руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. / Stribel' H.V. Terapiya bronicheskoy boli. Prakticheskoe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2005. [in Russian]
  20. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M et al. Prevalence and etiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. Pain 2012; 153: 359–65.
  21. Identification and treatment of neuropathic pain in patients with cancer. IASP, Pain: Clinical Updates Vol. XX. Issue 2. Available at: <http://www.iasp-pain.org>
  22. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. Br J Anaesth 2013; 111 (1): 105–11.
  23. Glossary of Globalization, Trade and Health Terms of the World Health Organization. <http://www.who.int/trade/glossary/en/>
  24. Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012; 13: e58–e68.
  25. Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. Pain 1986; 25 (3): 297–312.
  26. Vardy J, Agar M. Nonopioid drugs in the treatment of cancer pain. J Clin Oncol 2014; 32 (16): 1677–90. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.8356
  27. Rodríguez MJ, Contreras D, Gálvez R et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dextropropofol, tramadol and ketorolac in bone cancer pain. Pain 2003; 104 (1–2): 103–10.
  28. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. Eur J Cancer 2002; 38 (10): 1358–63.
  29. Parnuti F, Robustelli della Cuna G, Ventaffrida V et al. A double-blind evaluation of the analgesic efficacy and toxicity of oral ketorolac and diclofenac in cancer pain. The TD/10 recordati Protocol Study Group. Tumori 1999; 85 (2): 96–100.
  30. Liu Z, Xu Y, Liu ZL et al. Combined application of diclofenac and celecoxib with an opioid yields superior efficacy in metastatic bone cancer pain: a randomized controlled trial. Int J Clin Oncol 2017; 22 (5): 980–5. DOI: 10.1007/s10147-017-1133-y
  31. Gaertner J, Stamer UM, Remi C et al. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. Palliat Med 2017; 31 (1): 26–34. DOI: 10.1177/0269216316655746
  32. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017; 7: CD012638. DOI: 10.1002/14651858.CD012638.pub2
  33. McNicol E, Strassels SA, Goudas L et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2005; 1: CD005180.
  34. Reid J, Hughes CM, Murray IJ et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: a systematic review. Palliat Med 2013; 27 (4): 295–303. DOI: 10.1177/0269216312441382
  35. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56: 1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 / Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT. i dr. Ratsional'noe ispol'zovanie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov. Klinicheskie rekomendacii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018; 56: 1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 [in Russian]
  36. Абузарова Г.Р. Нейропатический болевой синдром в онкологии: эпидемиология, классификация, особенности нейропатической боли при злокачественных новообразованиях. Рос. онкологич. журн. 2010; 5: 50–5. / Abuzarova GR. Nejropaticheskij bolevoj sindrom v onkologii: epidemiologiya, klassifikatsiya, osobenosti nejropaticheskoy boli pri zlokachestvennyh novoobrazovaniyakh. Ros. onkologich. zhurn. 2010; 5: 50–5. [in Russian]
  37. Gilron I, Flatters SJ. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: a review of laboratory and clinical evidence. Pain Res Manag 2006; 11 (Suppl. A): 16A–29A.
  38. Attal N. Drug treatment for neuropathic pain. Vol. 37. Issue 2. Part 2; p. 346–53.
  39. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 апреля 2014 года N 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету» [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_166181/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_166181/) / Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 22 aprelya 2014 goda №183n "Ob utverzhdenii perechnya lekarstvennyh sredstv dlya medicinskogo primeneniya, podlezhashib predmetno-kolichestvennomu ucetu" [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_166181/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_166181/) [in Russian]
  40. Приказ Минздрава России от 30.06.2015 №386н «О внесении изменений в приложения к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 №1175н "Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения"». / Prikaz Minzdrava Rossii ot 30.06.2015 №386n "O vnesenii izmenenij v prilozheniya k prikazu Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 20.12.2012 №1175n "Ob utverzhdenii porjadka naznacheniya i vypisyvaniya lekarstvennyh preparatov, a takzhe form recepturnykh blankov na lekarstvennye preparaty, porjadka oformleniya ukazannyh blankov, ih uceta i hraneniya"». / Prikaz Minzdrava Rossii ot 30.06.2015 №386n "O vnesenii izmenenij v prilozheniya k prikazu Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 20.12.2012 №1175n "Ob utverzhdenii porjadka naznacheniya i vypisyvaniya lekarstvennyh preparatov, a takzhe form recepturnykh blankov na lekarstvennye preparaty, porjadka oformleniya ukazannyh blankov, ib uceta i hraneniya" [in Russian]



## Резолюция по итогам Совета экспертов по выбору оптимального лечебно-диагностического алгоритма в системной терапии неоперабельного гепатоцеллюлярного рака

18 мая 2018 года в Москве состоялся Совет экспертов, на котором ведущими химиотерапевтами страны обсуждались вопросы лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком, кому показана терапия 1-й и 2-й линии, профили пациентов, перспективы лекарственного лечения ГЦР в России

**Для цитирования:** Бредер В.В., Петкау В.В., Болотина Л.В., Базин И.С., Федянин М.Ю., Секачева М.И., Владимиров В.И., Шерстнев В.М., Сулова И.Р., Крамская Л.В. Резолюция по итогам Совета экспертов по выбору оптимального лечебно-диагностического алгоритма в системной терапии неоперабельного гепатоцеллюлярного рака. Современная Онкология. 2018; 20 (2): 18–22. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.18-22

### Note

### Expert council resolution concerning the results of the optimal diagnostic and treatment algorithm in systemic therapy for inoperable hepatocellular carcinoma

**For citation:** Breder V.V., Petkau V.V., Bolotina L.V., Bazin I.S., Fedyanin M.Yu., Sekacheva M.I., Vladimirov V.I., Sherstnev V.M., Suslova I.R., Kramskaya L.V. Expert council resolution concerning the results of the optimal diagnostic and treatment algorithm in systemic therapy for inoperable hepatocellular carcinoma. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 18–22. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.18-22

### Участники Совета экспертов

**Бредер Валерий Владимирович** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. E-mail: vbreder@yandex.ru

**Петкау Владислав Владимирович** – кандидат медицинских наук, заведующий поликлиникой ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»

**Болотина Лариса Владимировна** – доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

**Базин Игорь Сергеевич** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России

**Федянин Михаил Юрьевич** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России

**Секачева Марина Игоревна** – доктор медицинских наук, руководитель Центра персонализированной онкологии OncoTarget ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России

**Владимиров Владимир Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий дневным стационаром ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер»

**Шерстнев Виктор Михайлович** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Онкологический диспансер №5» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Сулова Ирина Рудольфовна** – заведующая дневным стационаром ГБУЗ «Онкологический диспансер №4» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Крамская Людмила Викторовна** – заведующая 3-м онкологическим отделением ГБУЗ «Онкологический диспансер №3» филиал ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы

### Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) находится на 13-м месте по частоте встречаемости в Российской Федерации, занимая 11-ю позицию среди причин смерти онкологических больных. В 2016 г. на территории РФ зарегистрировано 8320 новых случаев ГЦР, при этом умерли 9809 пациентов. Основной причиной наблюдаемого существенного (более 18%) превышения числа умерших над числом впервые выявленных случаев заболевания можно назвать позднюю диагностику заболевания – около 60% случаев выявляется уже в IV стадии заболевания [1–4].

Значительная доля посмертного диагностирования отражает крайне неблагоприятную ситуацию с поздним выявлением рака печени, до 80% больных с впервые установленным заболеванием умирают в течение 1 года. Основная причина поздней диагностики – в сложности выявления, как правило, несимптомных опухолей на фоне хронического гепатита, вирусного или стеатогепатита, часто с исходом в цирроз [5, 6].

По данным ретроспективного анализа большой группы (n=380) больных ГЦР, находившихся под наблюдением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», главными фак-

торами риска печеночно-клеточного рака в РФ были: вирусный (58%, с преобладанием гепатита С – 30,5%), алиментарно-метаболический (диабет, ожирение, метаболический синдром – 17,4%) и токсический (алкоголь – 8,7%); фонový цирроз печени выявлен у 203 (53,4%) пациентов [5, 7].

Отсутствие скрининговых программ по выявлению ГЦР в известных группах риска (цирроз печени любой этиологии, больные хроническим вирусным гепатитом В и пациенты с фиброзом печени F3) является основной причиной поздней диагностики рака печени. Поздняя диагностика определяет малое число случаев выполненного радикального хирургического лечения (менее 7% в общей популяции больных ГЦР в РФ), долю больных с впервые выявленным ГЦР, умирающих без лечения, оценить сложно.

#### **Возможные пути к раннему выявлению рака печени и увеличению выживаемости больных:**

1. Организация и проведение скрининга гастроэнтерологической службой в группах повышенного риска развития ГЦР (цирроз печени любой этиологии, больные хроническим вирусным гепатитом В и пациенты с фиброзом печени F3), в основе которого лежит регулярное (каждые 6 мес) ультразвуковое исследование печени в сочетании с определением уровня ангиотензинпревращающего фермента на основании дифференциально-диагностического алгоритма обследования при выявлении узловых образований небольших размеров в цирротически измененной печени, предложенного в рекомендациях Ассоциации онкологов России/Российского общества клинической онкологии.
2. Задача онкологов – методическая помощь в уточняющей диагностике выявляемых узловых образований в печени. Биопсия опухоли (предпочтительно для гистологического, включая иммуногистохимическое исследование) печени необходима во всех случаях выявления патологического образования в печени без цирроза; использование рентгенологических критериев установления диагноза ГЦР возможно только при фоновом циррозе печени на основании заключения опытного рентгенолога по результатам высококлассной контрастной мультифазной компьютерной томографии (КТ) или динамической контрастной магнитно-резонансной томографии (МРТ), при планируемом оперативном лечении или отказе от противоопухолевого лечения [8]. В спорных случаях настоятельно рекомендована консультация в специализированных онкологических центрах.
3. Применение в клинической практике систем стадирования ГЦР, много лет используемых мировым медицинским сообществом, в первую очередь, обновленной в 2018 г. Барселонской классификации (Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC). BCLC включает в себя как характеристики распространности опухолевого процесса, так и объективное состояние больного, степень выраженности цирроза, а также рекомендации по лечебной тактике в зависимости от стадии ГЦР. Классификация Чайлд–Пью должна использоваться во всех случаях при выборе варианта лечения для оценки функционального статуса печени.
4. Выбор оптимального варианта лечения ГЦР должен проходить на основе мультидисциплинарного подхода с привлечением и взаимодействием хирурга-гепатолога, химиотерапевта, рентгенолога, морфолога, гепатолога, а также, по возможности, интервенционного радиолога и трансплантолога, имеющих достаточный опыт лечения больных первичным раком печени.

### **Лекарственная терапия ГЦР**

В настоящее время лечение ГЦР регламентировано российскими и зарубежными клиническими руководствами. Резекция, трансплантация печени и абляция очагов являются методами лечения, которые могут излечить пациентов на ранней стадии заболевания (BCLC 0/A), тогда как трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) опухоли печени увеличивает выживаемость при BCLC A или B и рекомендована пациентам с ограниченным внутripеченочным распространением без инвазии/тромбоза в магистральные сосуды при сохранной функции печени и удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1) [9–13].

Для пациентов, не являющихся кандидатами для хирургического и/или локорегионарного лечения (первоначально или после одного/нескольких этапов) применяется системная терапия.

На сегодня пероральный мультикиназный ингибитор сорафениб является единственной зарегистрированной в РФ 1-й линией системной терапии ГЦР, которая доказала клинически значимое увеличение продолжительности жизни больных по результатам двух крупных плацебо-контролируемых исследований III фазы [14, 15]. Сравнительные клинические исследования 1-й линии терапии ГЦР разными перспективными препаратами только подтверждали преимущество сорафениба.

В 2016 г. было завершено плацебо-контролируемое исследование III фазы RESORCE по изучению эффективности регорафениба в лечении сорафениб-рефрактерного ГЦР; по его результатам в 2017 г. сначала в США, а затем во многих других странах зарегистрирована 2-я линия терапии ГЦР регорафенибом после прогрессирования на лечении сорафенибом [16–18].

Регорафениб – ингибитор многочисленных протеинкиназ, включая киназы, участвующие в ангиогенезе опухоли (VEGFR1,-2,-3, TIE2), онкогенезе (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFv600E), метастазировании (VEGFR3, PDGFR, FGFR), а также в противоопухолевом иммунном ответе (CSF1R). Эффект препарата связан с его антиангиогенным и антипролиферативным действием.

В РФ регорафениб зарегистрирован с 2016 г. в двух показаниях: по результатам исследований CORRECT и CONCUR было зарегистрировано показание «метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана стандартная терапия», по результатам исследования GRID было зарегистрировано показание «неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на стандартной терапии» [19–21].

В мае 2018 г. на основании результатов исследования III фазы RESORCE в РФ зарегистрировано новое – третье показание для применения регорафениба – «печеночно-клеточный рак у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом».

В исследование RESORCE включались пациенты с радиологически подтвержденным прогрессированием ГЦР во время лечения сорафенибом в минимальной дозе 400 мг в день. Пациенты получали регорафениб 160 мг внутрь 1 раз в сутки (3 нед приема, 1 нед перерыва). По результатам исследования не только выживаемость без прогрессирования, но и медиана общей выживаемости (ОВ) на 2-й линии терапии ГЦР была достоверно выше в группе регорафениба и составила 10,6 мес и лишь 7,8 мес – в группе плацебо. Подгрупповой анализ подтвердил значимый выигрыш в выживаемости терапии регорафенибом для всех клинически значимых подгрупп больных. Важно отметить, что медиана ОВ больных от начала системной терапии ГЦР сорафенибом в группе регорафениба составила 26 мес, тогда как в группе плацебо – только 19,6 мес.

Профиль токсичности регорафениба (160 мг в день в течение 21 дня, 7 дней – перерыв) схож с токсичностью сорафениба: у всех больных группы регорафениба и у 93% пациентов из группы плацебо регистрировались побочные эффекты: гипертензия, ладонно-подошвенный синдром, слабость и др. Наиболее частыми нежелательными явлениями (3-й степени тяжести или выше) были: артериальная гипертензия (15,2%), ладонно-подошвенный синдром (12,6%), утомляемость (9,1%) и диарея (3,2%). В связи с побочными эффектами регорафениба у 54% больных потребовалась редукция дозы препарата, только в 10% случаев лечение было прекращено. Следует отметить, что развитие ладонно-подошвенного синдрома как осложнения лечения регорафенибом ассоциировалось с достоверно более высокой медианой ОВ (14,1 vs 6,6 мес) [16–18].

В ходе дискуссии была отмечена необходимость систематического объективного контроля эффективности лечения, использования принятых критериев неэффективности и/или резистентности к ТАХЭ, критериев прекращения

1-й линии терапии сорафенибом, а также в более четком определении «профиля больного ГЦР», уже получающего лечение сорафенибом в качестве 1-й линии, который при прогрессировании сможет получить максимальную пользу от последующей терапии регорафенибом.

Обсуждена необходимость как можно более ранней постановки диагноза, своевременного и обоснованного противоопухолевого лечения и последовательного получения больными ГЦР сорафениба и регорафениба с целью увеличения продолжительности жизни таких пациентов. Поскольку, как правило, помимо ГЦР у больных есть фоновая неопухолевая патология печени (вирусные и невирусные гепатиты, цирроз с разной степенью выраженности функций печени), другие сопутствующие заболевания, помимо коррекции побочных эффектов противоопухолевого лечения, в кооперации с гепатологами, терапевтами следует проводить своевременную поддерживающую терапию.

В связи со сказанным участниками Совета экспертов были сделаны следующие выводы:

- Контроль эффективности радикального хирургического, локорегионарного и лекарственного лечения должен основываться на регулярном использовании объективных методов диагностики: контрастная мультифазная КТ и/или динамическая контрастная МРТ органов брюшной полости.
- Основной лекарственный режим ГЦР в 1-й линии остается сорафениб. Терапию сорафенибом следует прекращать при появлении одного или нескольких критериев:
  - при появлении новых опухолевых очагов в печени, внепеченочных метастазов, увеличении (более 20% суммы наибольших измерений) известных очагов (критерии RECIST 1.1);
  - непереносимости сорафениба (токсичность 3–4-й степени на дозе 200 мг в день);
  - стойком ухудшении объективного состояния (ECOG ≥ 2) пациента;
  - декомпенсации функции печени (Чайлд–Пью 7 баллов и более, функция не восстанавливается после перерыва в противоопухолевой и/или проведении адекватной гепатотропной терапии);
  - некорригируемых осложнениях цирроза печени.
- При прогрессировании ГЦР на терапии сорафенибом единственным, зарегистрированным на территории РФ

вариантом лечения, увеличивающим выживаемость больных, является регорафениб. Максимальный положительный эффект от регорафениба наблюдается при его назначении пациентам:

- имеющим компенсированную функцию печени – не хуже Чайлд–Пью А;
- с объективным функциональным статусом не хуже ECOG 0–1;
- хорошо переносившим предшествующую терапию сорафенибом, 400 мг в день (эффективность сорафениба в 1-й линии не прогнозирует эффекта 2-й линии терапии регорафенибом).
- Рекомендуемый период «вымывания» между последней дозой сорафениба и началом терапии регорафенибом – 1–2 нед.
- Стандартный дозовый режим 2-й линии терапии ГЦР: регорафениб 160 мг в день однократно в течение 3 нед с недельным перерывом. Больным, имевшим ранее побочные эффекты на лечении сорафенибом с необходимостью редуциции дозы препарата до 400 мг в день, начиная терапию регорафенибом можно с меньшей дозы – 80–120 мг в день; при хорошей переносимости доза препарата может быть повышена до стандартно рекомендуемой.
- Активная коррекция осложнений противоопухолевого лечения и сопутствующих заболеваний, своевременная модификация дозового режима мультикиназных ингибиторов – сорафениба и регорафениба – позволяет улучшить качество жизни пациентов.

Лечение ГЦР остается сложной и далекой от окончательного решения проблемой современной онкологии. Значимое улучшение результатов лечения возможно при более ранней диагностике и увеличении доли радикально оперированных пациентов. Увеличение ОВ при неоперабельном процессе определяется возможностью персонализированного лекарственного лечения с применением оптимальной последовательности сорафениб–регорафениб у «правильного» пациента. Также Советом экспертов настоятельно рекомендуется участие больных в клинических исследованиях эффективности новых препаратов. Мультидисциплинарный подход, реализуемый в специализированных центрах, – основа диагностики и лечения печеночно-клеточного рака на всех этапах течения заболевания.

## Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2018: с. 70, 172. / *Zlokachestvennye novobrazovaniia v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. M., 2018: с. 70, 172. [in Russian]
2. Petrick JL et al. Future of Hepatocellular Carcinoma Incidence in the United States Forecast Through 2030. *J Clin Oncol* 2016, 4 Apr 2016. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.7412
3. AACR Cancer Progress report 2013. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (Suppl. 20): S4–98.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. / *Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2016 godu*. Pod red. A.D.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena filial FGBU «NMIRTS» Minzdrava Rossii, 2017 [in Russian]
5. Бредер В.В., Лактионов К.К., Давыдов М.М. Лекарственное лечение гепатоцеллюлярного рака: практические вопросы и решения. *Мед. совет.* 2017; 14: 49–61. / *Breder V.V., Laktionov K.K., Davydov M.M. Lekarshtvennoe lechenie gepatotselliuliarnogo raka: prakticheskie voprosy i resheniia*. *Med. sovet.* 2017; 14: 49–61. [in Russian]
6. Бредер В.В. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. *Мед. совет.* 2016; 10: 10–6. / *Breder V.V. Gepatotselliuliarnyi rak v Rossiiskoi Federatsii kak sotsial'naiia i meditsinskaia problema*. *Med. sovet.* 2016; 10: 10–6. [in Russian]
7. Бредер В.В. Стратегия и тактика консервативного лечения гепатоцеллюлярного рака. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. / *Breder V.V. Strategia i taktika konservativnogo lecheniia gepatotselliuliarnogo raka*. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2017. [in Russian]
8. Roberts LR et al. Imaging for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67 (1).
9. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular Carcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vii41–vii48.
10. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Hepatobiliary Cancers. V.1.2018
11. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018. pii: S0168-8278(18)30215-0
12. Бредер В.В., Балахнин П.В., Вишук Э.Р. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017. Т. 7; с. 339–51. / *Breder V.V., Balakhnin P.V., Virshuk E.R. i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu gepatotselliuliarnogo raka. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2, 2017. T. 7; s. 339–51.* [in Russian]
13. Рекомендации Ассоциации Онкологов России. Версия 2017, Печеночноклеточный рак (C22.1). / *Rekomendatsii Assotsiatsii Onkologov Rossii. Versiia 2017, Pechenochnokletochnyi rak (S22.1)*. [in Russian]
14. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 2008; 359: 378–90.

15. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34.
16. 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. *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)
17. 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 (10064): 56–66.
18. Finn RS et al. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl. 4S); abstract 344.
19. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381 (9863): 303–12.
20. Li J, Qin S, Xu R et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 619–29.
21. Demetri GD et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 295–302.

# Оптимальная продолжительность терапии трастузумабом в адъювантной терапии больных ранним раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2: закрыт ли вопрос?

Л.Г.Жукова<sup>✉1</sup>, И.П.Ганьшина<sup>2</sup>, Е.И.Хатькова<sup>3</sup>, Т.Е.Тихомирова<sup>4</sup>, О.Е.Кондратьева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

✉zhukova.lyudmila@rambler.ru

На основании результатов проведенных в начале 2000-х годов исследований с 2006 г. адъювантное применение трастузумаба в течение 1 года было признано «золотым стандартом». Однако высокая стоимость лечения и увеличение риска кардиотоксичности привели к серии клинических исследований по изучению укороченного режима применения трастузумаба. В работе представлены результаты ряда наиболее крупных рандомизированных исследований по сравнению 6-месячного (исследования PHARE и HORG), 9-недельного (исследования Short-HER и SOLD) применения трастузумаба с зарегистрированным режимом адъювантной терапии раннего рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 длительностью 12 мес.

На сегодняшний день ни в одном из представленных исследований не было получено убедительных доказательств возможности сокращения срока адъювантной терапии трастузумабом.

**Ключевые слова:** трастузумаб, рак молочной железы, гиперэкспрессия HER2.

**Для цитирования:** Жукова Л.Г., Ганьшина И.П., Хатькова Е.И. и др. Оптимальная продолжительность терапии трастузумабом в адъювантной терапии больных ранним раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2: закрыт ли вопрос? Современная Онкология. 2018; 20 (2): 24–28. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.24-28

## Review

### Optimal duration of adjuvant trastuzumab therapy in patients with HER2-positive early breast cancer: whether the problem is resolved?

L.G.Zhukova<sup>✉1</sup>, I.P.Ganshina<sup>2</sup>, E.I.Khatkova<sup>3</sup>, T.E.Tikhomirova<sup>4</sup>, O.E.Kondratyeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86;

<sup>2</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>3</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

<sup>4</sup>People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6

✉zhukova.lyudmila@rambler.ru

According to the results of the conducted studies in the early 2000's, adjuvant trastuzumab for 1 year has been admitted the gold standard since 2006. However, the high cost of treatment and the increasing of the risk of cardiotoxicity have led to new clinical trials concerning the short-course trastuzumab regimen. The study deals with the results of the largest randomized trials associated with the comparison of 6 months (the PHARE trial and the HORG study), 9 weeks (the Short-HER study and the SOLD study) and 12 months duration of adjuvant trastuzumab therapy in combination with chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer.

Today, none of the studies has shown statistically significant evidence of the possibility to reduce the duration of adjuvant trastuzumab therapy.

**Key words:** trastuzumab, breast cancer, HER2-positive.

**For citation:** Zhukova L.G., Ganshina I.P., Khatkova E.I. et al. Optimal duration of adjuvant Trastuzumab therapy in patients with HER2-positive early breast cancer: whether the problem is resolved? Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 24–28. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.24-28

Результаты исследований, представленные на международных конференциях в 2017 г., вновь обратили наш взгляд на проблему оптимальной длительности адъювантного применения трастузумаба при раннем раке молочной железы (РМЖ) с гиперэкспрессией HER2.

На основании серии крупных международных исследований [1] с 2006 г. адъювантное применение трастузумаба в течение 1 года было признано «золотым стандартом». Попытка увеличения срока адъювантной терапии трастузумабом до 2 лет не показала преимуществ с точки зрения увеличения общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) и сопровождалась увеличением кардиотоксичности [2].

Стоит заметить, что выбор длительности терапии трастузумабом в течение 1 года был сделан эмпирически. Такая длительность была сопряжена с достаточно высокой стоимостью лечения и увеличением риска кардиотоксичности, что и послужило поводом для проведения серии клинических исследований, направленных на определение эффективности и безопасности укороченного курса адъювантного применения трастузумаба (см. таблицу).

Первым из таких опубликованных рандомизированных исследований было французское исследование PHARE, в котором сравнивались эффективность и безопасность применения трастузумаба в течение 6 и 12 мес в адъювантном лечении [3]. В это исследование были включены 3380 больных с гиперэкспрессией HER2 (иммуногистохимия 3+ или FISH+), которые получали трастузумаб одновременно с химиотерапией или после ее окончания. Разрешались разные режимы химиотерапии (комбинация антрациклинов и таксанов, только антрациклинсодержащие и только таксансодержащие, без таксанов и антрациклинов), но при условии не менее 4 курсов. После 6 мес терапии трастузумабом проводилась рандомизация 1:1 – окончание терапии либо продолжение применения трастузумаба до 12 мес. Больные при рандомизации были стратифицированы по времени назначения трастузумаба (одновременно с химиотерапией или последовательно), рецепторному статусу опухоли (положительные или отрицательные) и исследовательскому центру.

При анализе характеристики включенных больных обращает на себя внимание, что 55,5% больных не имели пораженных лимфоузлов (стадия N0), около 54% больных имели размер опухоли менее 2 см и 58% больных имели положительный рецепторный статус. Все это говорит о достаточно

благоприятной прогностической группе больных, включенных в данное исследование.

Статистическая гипотеза основывалась на предположении, что 6 мес трастузумаба не хуже (non-inferiority) 12 мес введения препарата. Для этого считалось приемлемым, если абсолютная разница в 2-летней БРВ не превысит 2%. При медиане наблюдения 42,5 мес 2-летняя БРВ составила 93,8 и 91,1% в группе 12 и 6 мес трастузумаба соответственно (рис. 1).

Разница составила 2,7%, что не позволяет утверждать, что более короткое по срокам введение трастузумаба не хуже 12-месячного. В то же время авторы отметили увеличение частоты кардиотоксичности при увеличении продолжительности введения трастузумаба с 6 до 12 мес.

Был проведен подгрупповой анализ, который выявил, что наибольший выигрыш от увеличения продолжительности введения получили больные при последовательном назначении химиотерапии и трастузумаба и размере первичной опухоли более 2 см. При одновременном назначении химиотерапии и трастузумаба более длительное его введение было эффективнее у больных с гормоноположительными опухолями, у больных, в опухолях которых экспрессии стероидных рецепторов не было, разница между 6- и 12-месячным введением трастузумаба была минимальна. Больные с гормоноотрицательными опухолями, получавшие трастузумаб 6 мес или в последовательном с химиотерапией режиме, имели наихудшие результаты в отношении БРВ (относительный риск – ОР 1,57).

В последующем был проведен дополнительный анализ исследования PHARE с целью сравнения эффективности укороченного и стандартного введения трастузумаба в зависимости от прогноза больных [4]. В качестве критерия эффективности была выбрана 3-летняя выживаемость без отдаленных метастазов. Для этого был проведен однофакторный, а затем многофакторный анализ больных, включенных в исследование, и обнаружено, что наличие метастазов в подмышечных лимфоузлах (N0 против N1 и N2) и размер первичной опухоли (T1 против T2–3) достоверно влияют на показатели выживаемости без отдаленных метастазов. В зависимости от данных характеристик все больные были разделены на прогностические группы: очень низкий риск – больные без факторов неблагоприятного прогноза (N0, T<2 см), низкий риск – больные с одним фактором неблагоприятного прогноза (1–3 пораженных лим-

| Клинические исследования, изучающие оптимальную длительность применения трастузумаба |                   |                      |             |                     |
|--|-------------------|----------------------|-------------|---------------------|
| Исследование   | Длительность, мес | Вариант химиотерапии | Начало, год | Статус              |
| PHARE (n=3400)   | 6 vs 12           | Выбор врача          | 2006        | Завершено в 2011 г. |
| Hellenic Oncology (n=489)  | 6 vs 12           | ddFEC/D              | 2004        | Завершено в 2012 г. |
| Short-HER( n=2500)   | 3 vs 12           | FEC→T vs T→FEC       | 2007        | Завершено в 2013 г. |
| SOLD (n=2168)  | 2 vs 12           | T+FEC                | 2008        | Завершено в 2014 г. |

Рис. 1. БРВ (а) и ОВ (б) в зависимости от длительности терапии трастузумабом.

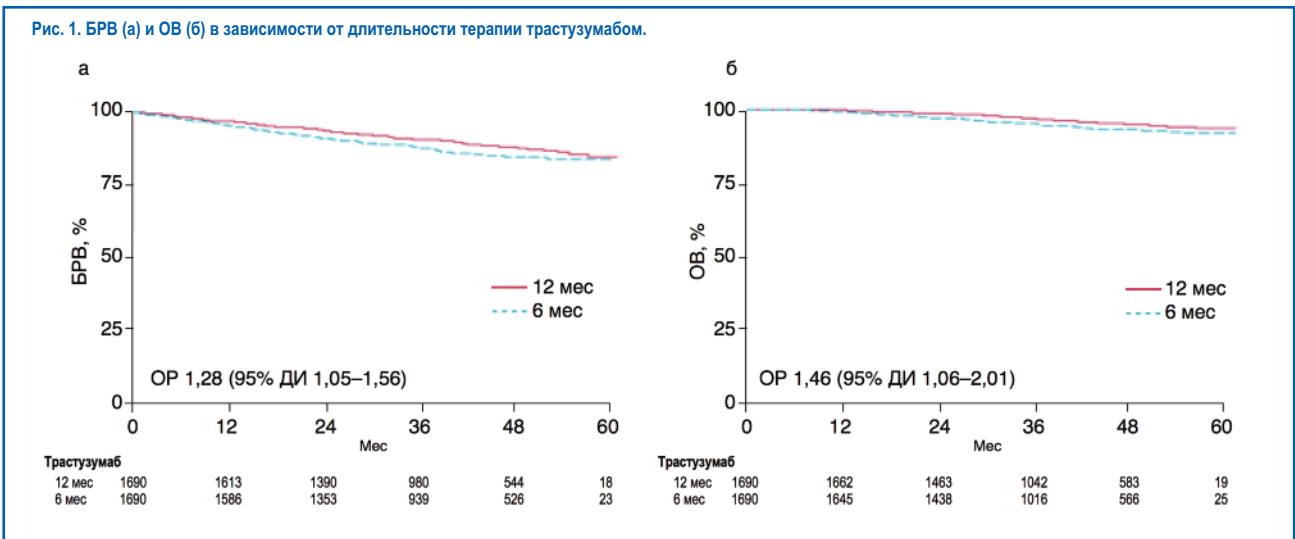
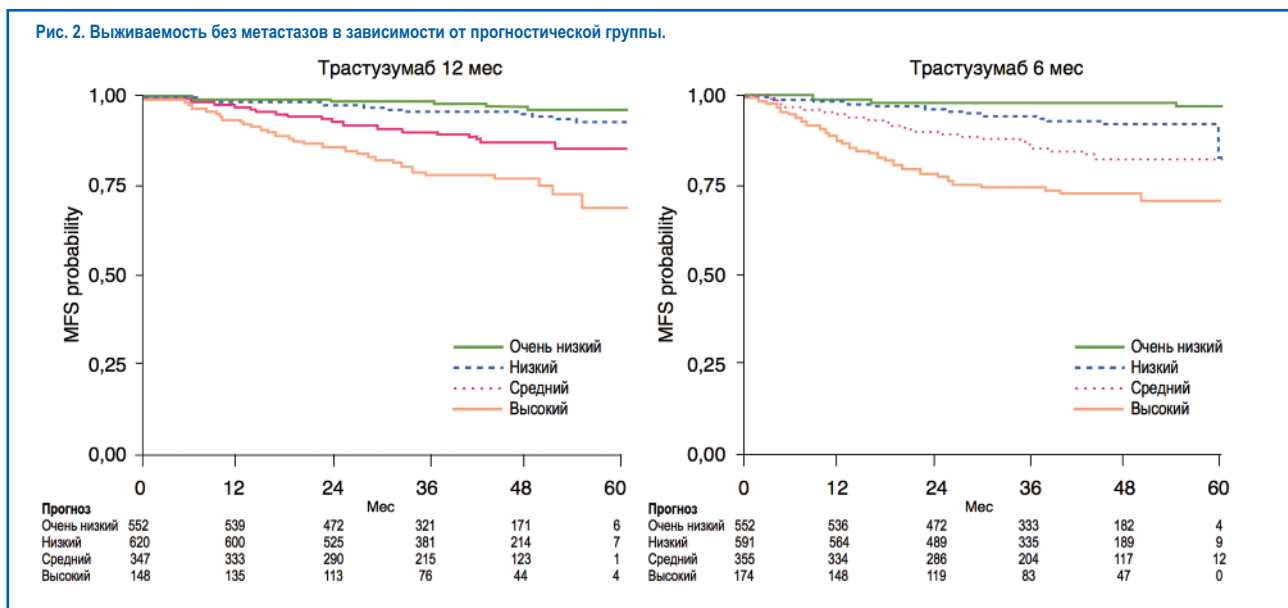


Рис. 2. Выживаемость без метастазов в зависимости от прогностической группы.



фоузла и опухоль менее 2 см либо N0 и опухоль более 2 см), группа промежуточного риска (1–3 пораженных лимфоузла и опухоль более 2 см или более 3 пораженных лимфоузлов и опухоль менее 2 см) и группа высокого риска (более 3 пораженных лимфоузлов и опухоль более 2 см). В рамках каждой группы произведена оценка 3-летней выживаемости без отдаленных метастазов в зависимости от продолжительности введения трастузумаба. Было показано, что больные с I–IIA стадиями имеют хороший прогноз за счет низкой частоты развития отдаленных метастазов и практически одинаковые результаты, независимо от продолжительности введения трастузумаба. У больных с IIB–III стадиями отмечается существенное увеличение частоты отдаленного метастазирования и имеется тенденция улучшения результатов при длительном назначении трастузумаба (рис. 2).

На ASCO 2017 впервые были доложены результаты исследования Short-HER [5]. Гипотеза исследования заключалась в следующем: короткий курс трастузумаба, назначенного вместе с химиотерапией, может иметь сравнимую эффективность при существенном снижении токсичности и стоимости лечения.

В исследование включались больные с пораженными лимфоузлами или N0 и как минимум 1 фактором риска: T>2 см, G3, Ki-67>20%, возраст моложе 35 лет, рецепторы эстрогена/рецепторы прогестерона – отрицательные (менее 10%), лимфоваскулярная инвазия. Больные были рандоми-

зированы на 2 группы: 1-я группа – короткий курс трастузумаба, 2-я – трастузумаб 12 мес. Первая группа больных получила следующее лечение: 3 курса доцетаксела 100 мг/м<sup>2</sup>, каждые 3 нед + трастузумаб в еженедельном режиме 9 нед, далее 3 курса FE(60)C, каждые 3 нед. Вторая группа на I этапе получала 4 курса в режиме AC 60/600 или EC 90/600 каждые 3 нед, на II этапе – 4 курса доцетаксела 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед в комбинации с трастузумабом в 3-недельном режиме, который больные получали 12 мес. Сразу на себя обращают внимание различия в дозовой интенсивности цитостатиков в сравниваемых группах. Так, дозовая интенсивность эпирубицина в 1-й группе составила 180 мг/м<sup>2</sup>, в то время как во 2-й группе – 360 мг/м<sup>2</sup>, доза доцетаксела 300 мг/м<sup>2</sup> – в 1-й группе, и 400 мг/м<sup>2</sup> – во 2-й группе. В исследование планировалось включить 2500 больных, граница non-inferiority была определена как OP<1,29.

Набор больных в исследование, начавшись в 2007 г., в 2013 г. был прекращен после включения 1254 больных. При медиане наблюдения 5,2 года 5-летняя БРВ составила 87,5% для 1-й группы и 85,4% – для 2-й, OP 1,15 (0,91–1,3); рис. 3. Учитывая, что граница OP оказалась ниже ожидаемой (OP 1,29), очевидно, что терапия трастузумабом в течение 9 нед не является равноэффективной терапии трастузумабом 12 мес.

Ожидаемыми оказались результаты анализа кардиотоксичности в зависимости от варианта адъювантной химиотерапии и длительности применения трастузумаба. Было

Рис. 3. БРВ (исследование Short-HER).

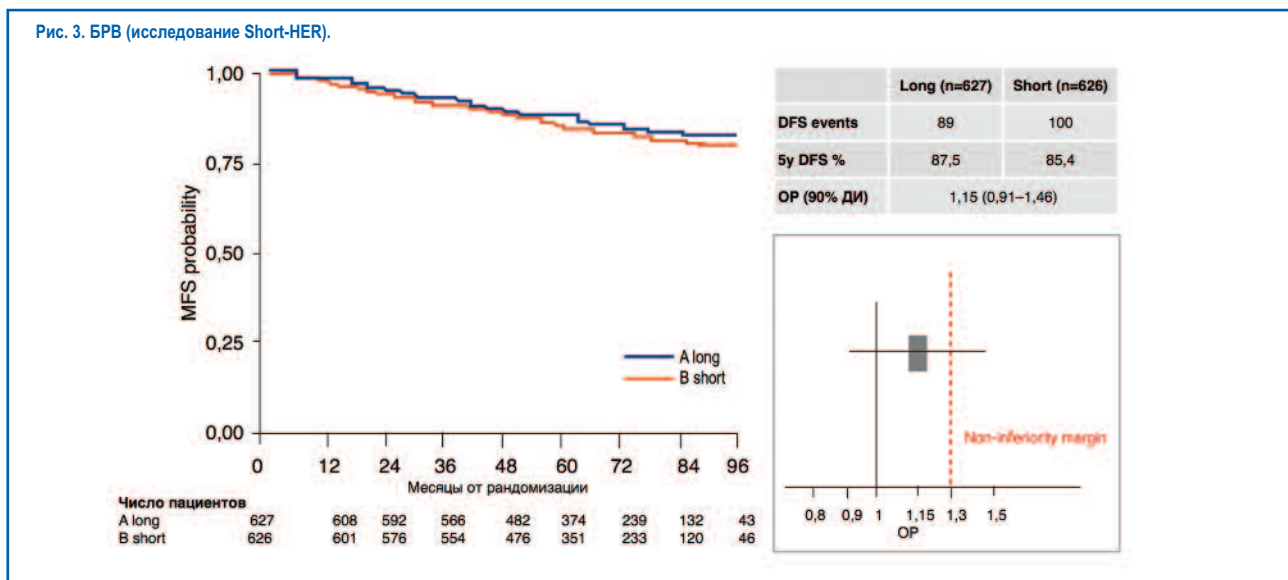
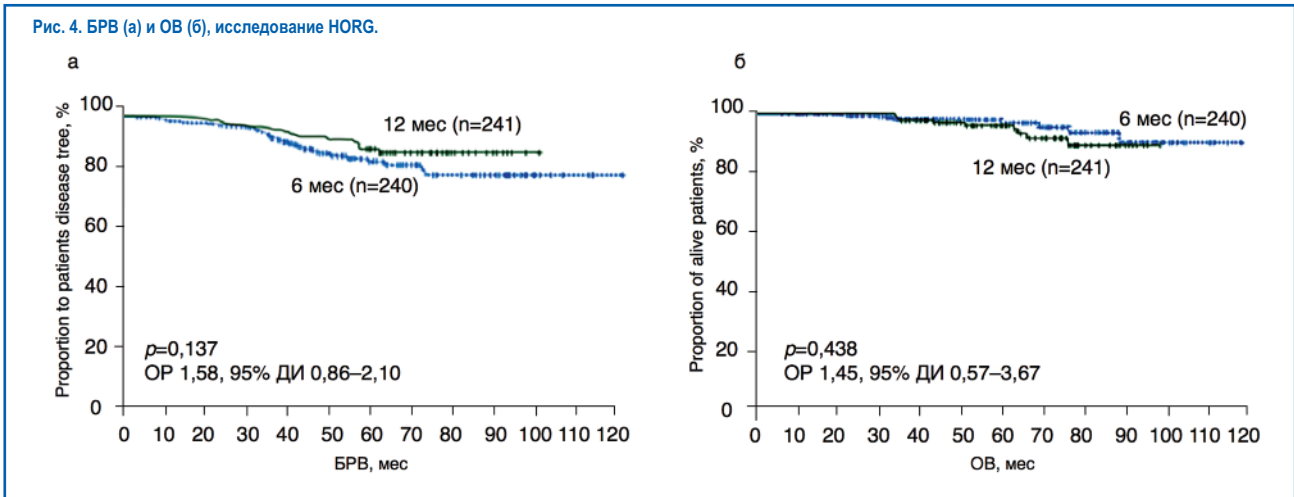


Рис. 4. БРВ (а) и ОВ (б), исследование HORG.



показано значительное уменьшение частоты кардиотоксичности всех степеней в группе короткого применения трастузумаба – 90 (14,4%) против 32 (5,1%) в группе трастузумаба 12 мес.

В заключении авторы делают выводы, что терапия трастузумабом в течение 1 года по-прежнему остается стандартом, а применение трастузумаба коротким курсом может быть допустимой опцией лишь в группе больных низкого риска рецидива и при высоком риске кардиотоксичности.

В исследовании HORG [6] была включена 481 больная, получающая дозоуплотненную адъювантную химиотерапию (FEC700/75/700 мг/м<sup>2</sup> 4 цикла, затем доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> 4 цикла каждые 2 нед с поддержкой гранулоцитарного колониестимулирующего фактора) с назначением трастузумаба одновременно с доцетакселом в течение 6 или 12 мес. Статистический дизайн по типу non-inferiority должен был доказать, что 3-летняя БРВ при 6-месячном введении не хуже, чем при 12-месячном введении трастузумаба. Для подтверждения этого разница в абсолютных цифрах между показателем 3-летней БРВ не должна была превышать 8%, а величина ОР не должна была превышать 1,53 (ОР 1,53). При медиане наблюдения 51 мес 17 (7,1%) и 28 (11,7%) больных имели прогрессирование болезни в группах 12 и 6 мес терапии соответственно (p=0,08). 3-летняя БРВ составила 95,7% против 93,3% при назначении трастузумаба в течение 12 и 6 мес соответственно (рис. 4). ОР составил 1,57 (95% ДИ 0,86–2,10; p=0,137), следовательно, 6-месячный режим введения не является равноэффективным 12-месячному режиму.

Различий в ОВ и частоте сердечно-сосудистых осложнений между группами не было. По результатам этого исследования авторы делают вывод, что использование трастузумаба на протяжении 12 мес остается стандартом адъювантной терапии раннего РМЖ.

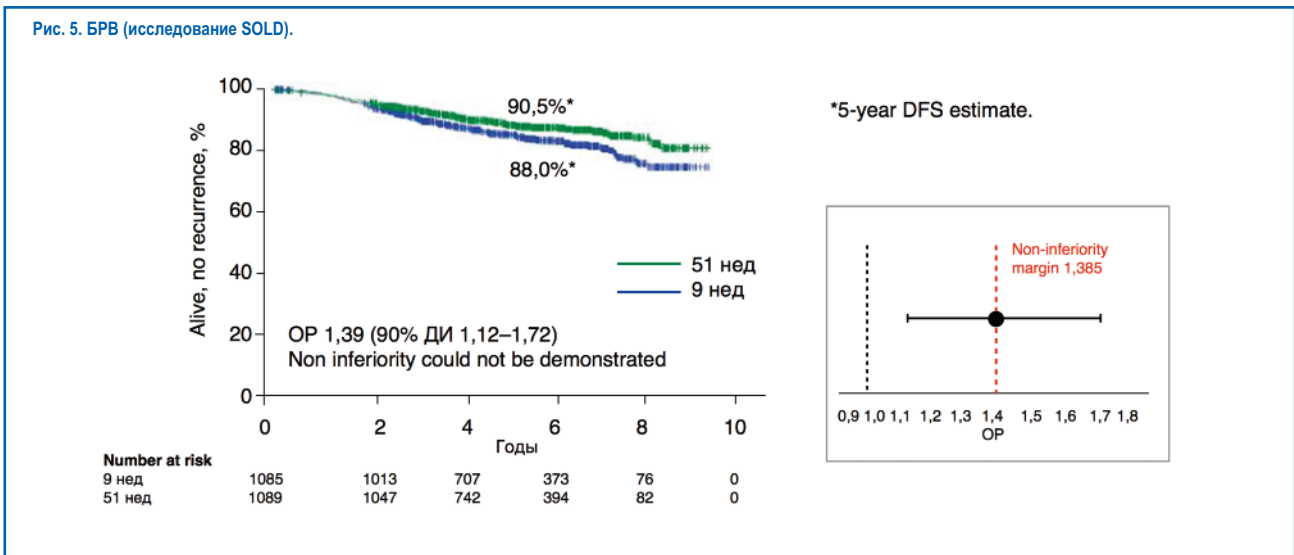
На SABCS 2017 представлены результаты одного из последних исследований, посвященных изучению эффективности укороченного курса адъювантного применения трастузумаба – исследования SOLD [7]. В основу исследования заложена гипотеза о том, что назначение трастузумаба одновременно с таксанами коротким курсом не менее эффективно с точки зрения БРВ, чем стандартный курс трастузумаба 1 год. Кроме того, одновременное применение таксанов и трастузумаба может иметь синергичный эффект.

В исследовании включались больные с пораженными лимфоузлами либо N0 и размером опухоли более 5 мм, 2–3-й степени злокачественности.

Дизайн исследования предполагал рандомизацию больных на 2 группы: 1-я группа получала 3 курса доцетаксела 80–100 мг/м<sup>2</sup> + трастузумаб 9 нед, далее 3 курса FEC, на период которого терапия трастузумабом прекращалась, затем продолжали трастузумаб 14 введений; 2-я группа получала 3 курса доцетаксела 80–100 мг/м<sup>2</sup> + трастузумаб 9 нед, далее 3 курса FEC. В процессе исследования исходный дизайн superiority был изменен на non-inferiority с границей для ОР 1,3.

С 2008 по 2014 г. в исследование включены 2176 больных, медиана наблюдения на момент анализа составила 5,2 года. При анализе характеристики больных, включенных в исследование, обращает на себя внимание преобладание больных с факторами благоприятного прогноза (N0 – 60%, 66% больных – с гормоноположительными опухолями, 67% больных находились в постменопаузе, у 97% больных размер опухоли оценивался как T1–T2). Расчетная 5-летняя БРВ составила 90,5% для группы стандартной длительности применения трастузумаба и 88% – для короткого курса трастузумаба, ОР составил 1,39 (рис. 5). Учитывая, что дизайн исследования был изменен на non-inferiority, а границы ОР выходят за пределы установленного ОР 1,3, трастузумаб в

Рис. 5. БРВ (исследование SOLD).





течение 9 нед не может быть равноэффективным стандартному режиму применения трастузумаба в течение 12 мес.

Как и в других уже представленных исследованиях, при анализе безопасности было отмечено снижение частоты кардиотоксичности любой степени практически в 2 раза при применении укороченного курса терапии трастузумабом.

В нашей действительности врач часто стоит перед дилеммой – назначить трастузумаб 1 больной в течение 12 мес или 2 больным в течение 6 мес. Можно ли это сделать, не ухудшив результаты лечения?

Анализ проведенных исследований показывает, что для получения наилучших результатов надо по крайней мере стремиться назначать трастузумаб одновременно с адъювантной химиотерапией. Для этого подходят схемы с последовательным назначением антрациклинсодержащих комбинаций (например, АС 60/600 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед 3–4 курса) с последующим назначением таксанов, либо применение безантрациклиновых режимов (доцетакел + карбоплатин, 6 курсов либо доцетаксел + циклофосфамид, 4 курса). В этом случае трастузумаб назначают одновременно с таксанами с последующим продолжением в виде монотерапии. Для больных с I стадией уместно в качестве адъювантной терапии назначение паклитаксела еженедельно в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> в течение 12 нед с одновременным введением трастузумаба и его продолжением после окончания химиотерапии.

По данным исследования PHARE, сокращение сроков введения трастузумаба с 12 до 6 мес без потери эффективности терапии возможно только при одновременном назначении химиотерапии и трастузумаба у больных с очень низким и низким риском рецидива болезни. У больных с гормонопозитивными опухолями сокращение продолжительности курса трастузумаба приводит к ощутимому ухудшению результатов по данным исследований PHARE и группы HORG. Это имеет под собой следующее обоснование. Известно, что трастузумаб усиливает эффект как химиотерапии, так и гормонотерапии, и обладает скромной противоопухолевой активностью в монотерапии. Если у больных с отрицательными рецепторами наибольший выигрыш будет достигаться на этапе одновременного применения химиотерапии и трастузумаба, который занимает 4–6 мес в зависимости от режима химиотерапии, и дальнейшее продолжение монотерапии трастузумабом может обусловить минимальный выигрыш, то у больных с положительными рецепторами

эффект адъювантного лечения в равной степени зависит как от начальной химиотерапии, так и последующего длительного назначения гормонотерапии. Поскольку трастузумаб способен потенцировать противоопухолевый эффект обоих видов системной терапии, то его отмена на этапе гормонотерапии в интервале 6–12 мес может серьезным образом ухудшить результаты лечения. Это и было подтверждено при проведении подгрупповых анализов обоих исследований.

Сегодняшняя российская клиническая практика показывает, что в условиях ограниченного доступа к трастузумабу его чаще назначают больным с метастатическим процессом и реже – в качестве адъювантной терапии. При лечении метастатических больных РМЖ добавление трастузумаба улучшает результаты химиотерапии и гормонотерапии, увеличивает продолжительность жизни, но лишь единичные больные демонстрируют 3- и 5-летнюю продолжительность жизни. Трастузумаб на этапе адъювантной терапии демонстрирует гораздо большую эффективность, снижая ОР развития рецидива на 35–50% по данным многочисленных рандомизированных исследований. Поэтому для улучшения результатов лечения и снижения смертности от РМЖ важно обеспечить трастузумабом всех больных операбельным РМЖ с гиперэкспрессией HER2 именно на этапе адъювантной терапии.

Существовавшие длительное время финансовые проблемы при обеспечении всех нуждающихся в трастузумабе больных привели к тому, что мировым трендом последних лет стали разработка и внедрение в клиническую практику биоаналогов трастузумаба, которые позволяют уменьшить стоимость лечения и тем самым увеличить доступность жизненно необходимых препаратов [8, 9].

Какие же выводы можно сделать на основании уже опубликованных исследований?

1. Надо стремиться к одновременному назначению трастузумаба с адъювантной таксансодержащей химиотерапией.
2. Сокращение продолжительности трастузумаба может быть показано только больным с изначально сниженной сократительной функцией миокарда или при ее снижении на этапе совместного применения химиотерапии и трастузумаба.
3. Стандартным остается назначение трастузумаба в адъювантном режиме в течение 12 мес.

## Литература/References

1. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). Современная онкология. 2014; 16 (4): 10–20. / Koliadina IV., Poddubnaia IV. Sovremennye vozmozhnosti terapii HER2-polozhitel'nogo raka molochnoi zhelezy (po materialam klinicheskikh issledovaniy). Journal of Modern Oncology. 2014; 16 (4): 10–20. [in Russian]
2. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. The Lancet 2017; 389 (10075): 1195–205.
3. Pivrot X, Romieu G, Debled M et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 741–48.
4. Kramar A, Bachelot T, Madrange N et al. Trastuzumab duration effects within patient prognostic subgroups in the PHARE trial. Ann Oncol 2014; 25: 1563–70.
5. Franco Conte P et al. 9 weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: Results of the phase III multicentric Italian study Short-HER. ASCO 2017, abs 501.
6. Mavroudis D et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Ann Oncol 2015; 26 (7): 1333–40.
7. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H et al. A randomized phase III study of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks versus 1 year, combined with adjuvant taxane-anthracycline chemotherapy, for early HER2-positive breast cancer (the SOLD study). SABCS abs. GS3-04.
8. Kolyadina I, Gansbina I, Zbukova L et al. The first results of neoadjuvant therapy with the biosimilar of trastuzumab in HER2+ breast cancer stage II-III in routine Russian practice. Eur J Cancer 2018; 92 (S3): S107–108.
9. Kolyadina IV, Gansbina I, Zbukova L et al. The effectiveness, safety and economic rationality of the neoadjuvant chemotherapy with biosimilar of Trastuzumab in HER2+ breast cancer in Russian clinical practice. J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl; abstr e12656).

## Сведения об авторах

**Жукова Людмила Григорьевна** – д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логонова» Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: zhukova.lyudmila@rambler.ru

**Ганьшина Инна Петровна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

**Хатькова Евгения Игоревна** – студентка 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

**Тихомирова Татьяна Евгеньевна** – студентка 6-го курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, фак-т лечебное дело

**Кондратьева Оксана Евгеньевна** – клинический ординатор отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

# Клинические случаи применения рибоциклиба у пациентов с HR+ HER2-негативным распространенным раком молочной железы в России

М.А.Фролова<sup>1</sup>, Я.И.Кочеткова<sup>1</sup>, В.А.Чубенко<sup>2</sup>, Н.М.Волков<sup>2</sup>, Ф.В.Моисеенко<sup>2,3</sup>, Т.В.Гармарник<sup>✉4</sup>, Д.М.Пономаренко<sup>5</sup>, А.Е.Орлов<sup>6</sup>, Ю.В.Косталанова<sup>7</sup>, Ю.Ю.Макарычева<sup>7</sup>, А.А.Нижегородцева<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, лит. А;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

<sup>4</sup>ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер». 248007, Россия, Калуга, ул. Вишневого, д. 2;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Областной онкологический диспансер». 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 3;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер». 443031, Самара, ул. Солнечная, д. 50

✉tgarmarnik@mail.ru

В статье представлены клинические случаи применения таргетной терапии препаратом рибоциклиб в комбинации с летрозолом для лечения HR+ HER2-негативного распространенного рака молочной железы в России. Опыт российских онкологов демонстрирует высокую эффективность и контролируемый профиль безопасности применения препарата рибоциклиб в комбинации с летрозолом у пациентов в клинической практике.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рибоциклиб, летрозол.

**Для цитирования:** Фролова М.А., Кочеткова Я.И., Чубенко В.А., Волков Н.М., Моисеенко Ф.В., Гармарник Т.В., Пономаренко Д.М., Орлов А.Е., Косталанова Ю.В., Макарычева Ю.Ю., Нижегородцева А.А. Клинические случаи применения рибоциклиба у пациентов с HR+ HER2-негативным распространенным раком молочной железы в России. Современная Онкология. 2018; 20 (2): 29–37. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.29-37

## Case reports

### Case studies on clinical experience of targeted therapy ribociclib in combination with letrozole in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer

М.А.Frolova<sup>1</sup>, Ya.I.Kochetkova<sup>1</sup>, V.A.Chubenko<sup>2</sup>, N.M.Volkov<sup>2</sup>, F.V.Moiseenko<sup>2,3</sup>, T.V.Garmarnik<sup>✉4</sup>, D.M.Ponomarenko<sup>5</sup>, A.E.Orlov<sup>6</sup>, Yu.V.Kostalanova<sup>7</sup>, Yu.Yu.Makarycheva<sup>7</sup>, A.A.Nizgorodzeva<sup>7</sup>

<sup>1</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>2</sup>Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (oncology-oriented). 197758, Russian Federation, Saint Petersburg, pos. Pesochnyi, ul. Leningradskaia, d. 68a, lit. A;

<sup>3</sup>I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

<sup>4</sup>Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary. 248007, Russian Federation, Kaluga, ul. Vishnevskogo, d. 2;

<sup>5</sup>Regional Oncology Dispensary. 664035, Russian Federation, Irkutsk, ul. Frunze, d. 3;

<sup>6</sup>Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russian Federation, Samara, ul. Chapaevskaia, d. 89;

<sup>7</sup>Samara Regional Clinical Cancer Center. 443031, Russian Federation, Samara, ul. Solnechnaia, d. 50

✉tgarmarnik@mail.ru

#### Abstract

The article represents case studies on clinical experience of targeted therapy ribociclib in combination with letrozole in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in Russian Federation. Russian oncologists' experience has demonstrated the high efficacy and manageable safety profile of the ribociclib treatment in patients in clinical practice.

**Key words:** breast cancer, ribociclib, letrozole.

**For citation:** Frolova M.A., Kochetkova Ya.I., Chubenko V.A., Volkov N.M., Moiseenko F.V., Garmarnik T.V., Ponomarenko D.M., Orlov A.E., Kostalanova Yu.V., Makarycheva Yu.Yu., Nizgorodzeva A.A. Case studies on clinical experience of targeted therapy ribociclib in combination with letrozole in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. 2018; 20 (2): 29–37. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.29-37

**Клинический случай 1**

**М.А.Фролова, Я.И.Кочеткова**

Пациентка К. 1953 года рождения наблюдается в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина с октября 2017 г., когда был диагностирован рак правой молочной железы T4N3M1 с метастазами в кости. При маммографии: в нижне-наружном квадранте правой молочной железы определяется образование неправильной формы с лучистым контуром размером 1,6×1,5 см. При ультразвуковой компьютерной томографии (КТ) в правой аксиллярной области лимфоузлы (л/у) до 1,9 см, в правой подключичной области – до 1,2 см, в правой надключичной области – до 0,6 см – метастазы. Выполнена биопсия опухоли правой молочной железы. При гистологическом исследовании от 19.10.17: инвазивный рак неспецифического типа 3-й степени злокачественности. Рецепторы эстрогена (РЭ) 8 баллов, рецепторы прогестерона (РП) 8 баллов, рецепторы Her2 1+, Ki-67 20%. При сканировании скелета от 23.10.17: очаги повышенного накопления радиофармпрепарата (РФП) в области Th-, L-отделов позвоночника, костей таза, ребер, лопаток, правой ключицы, проксимальных отделах правой плечевой кости – метастазы. При КТ грудного и поясничного отделов позвоночника от 30.10.17: тотальное метастатическое поражение костей на уровне исследования. Патологические компрессионные метастазы тел Th3- и Th8-позвонков с компрессией спинного мозга на этих уровнях. 10.11.17 выполнена чрескожная вертебропластика Th3–4, 10 позвонков. На КТ область грудной клетки и органов брюшной полости от 22.11.17: л/у в правой подмышечной области 19 мм, множественные метастазы в кости с преобладанием литического компонента (рис. 1).

У пациентки имеется выраженная сопутствующая патология: гипертоническая болезнь II стадии, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз аорты, приобретенный порок сердца – недостаточность аортального клапана 1–2-й степени, трикуспидального клапана 2–3-й степени, клапана легочной артерии 2-й степени. Пациентка получает сопутствующую терапию: Небилет 2,5 мг утром, Корипрен 10 мг/сут – по поводу гипертонической болезни.

При осмотре состояние пациентки удовлетворительное. Предъявляет жалобы на боли в области ребер, лопаток, грудного отдела позвоночника, требующие назначения обезболивающих препаратов, на одышку при физической нагрузке 1-й степени. При местном осмотре молочные железы симметричны, соски и ареолы не изменены, кожа

нижних отделов справа отечна, на границе нижних квадрантов очень нечетко пальпируется узловое образование около 2,0 см, левая молочная железа без узловых образований, в правой аксиллярной области пальпируется плотный л/у до 2,0 см, другие регионарные л/у пальпаторно не определяются.

С 27.11.17 начата терапия летрозолом 2,5 мг/сут постоянно в комбинации с рибоциклибом 600 мг 1–21-й день и золедроновой кислотой 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней.

После 1-го цикла пациентка отметила уменьшение болей в костях. Начало 2-го цикла было отложено на 3 дня в связи с нейтропенией 3-й степени, других осложнений не было.

После 2-го цикла у пациентки отмечается дальнейшее уменьшение болей в костях. Осложнения не наблюдаются.

При контрольной КТ от 21.02.18: частичная регрессия опухолевого процесса, нарастание пластического компонента в костных метастазах.

Начало 4-го цикла отложено на 4 дня в связи с нейтропенией 3-й степени.

При контрольной КТ от 21.05.18: стабилизация опухолевого процесса, дальнейшее нарастание пластического компонента в костных метастазах (рис. 2).

В настоящий момент получает 7-й цикл терапии. У пациентки осложнений нет.

**Заключение.** В данном клиническом случае у больной с осложненными костными метастазами и выраженной сопутствующей патологией наблюдается стабилизация опухолевого процесса на протяжении 6 мес на фоне терапии рибоциклибом и летрозолом с быстрым купированием болевого синдрома при управляемом контроле нейтропении.

**Клинический случай 2**

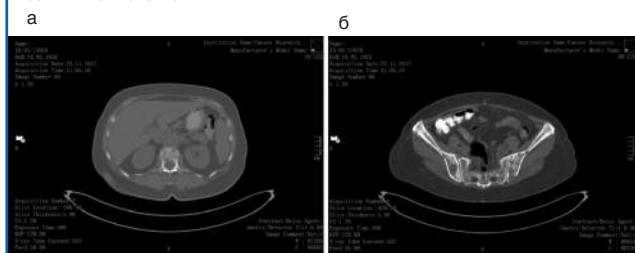
**В.А.Чубенко, Н.М.Волков, В.М.Моисеенко**

Больная Н., 65 лет, отметила появление образования в левой молочной железе в июле 2017 г. После выполнения трепан-биопсии опухоли и проведения контрольного обследования был установлен диагноз: рак левой молочной железы (сT4N3M1). Метастазы в легкие, л/у средостения, печень, шейные л/у слева, подмышечные л/у слева, надключичные л/у слева (стадия IV).

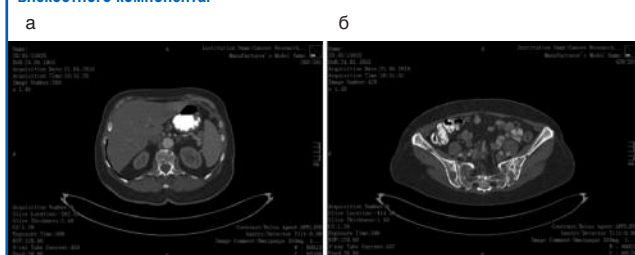
При гистологическом исследовании от 02.11.2017 №67400: инвазивный неспецифицированный рак молочной железы, G2, РЭ 8, РП 8, HER2/неу 1+, Ki-67 19%.

В анамнезе у больной были отмечены следующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертония 3-й степени с 2015 г. (ежедневно принимает лозартан 50 мг и гипотиазид 1265 мг), атрофический гиперпластический гастрит, вне обострения, дискинезия желчевыводящих путей, вне обострения.

**Рис. 1.** Литические метастазы в L1-позвонок, крестец, подвздошные кости с истончением, фрагментацией и разрушением коркового слоя и небольшим внекостным компонентом.



**Рис. 2.** Положительная динамика костных метастазов в L1, крестце и подвздошных костях: нарастание пластического компонента, склерозирование контуров очагов, частичное восстановление коркового слоя и уменьшение внекостного компонента.



**Рис. 3.** Рак молочной железы (до лечения).

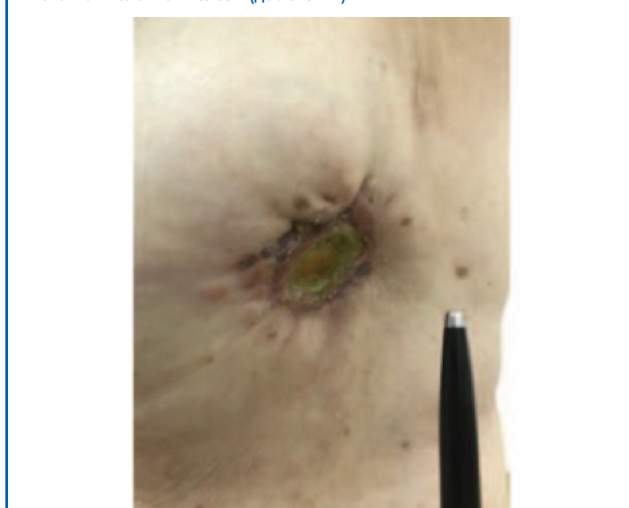
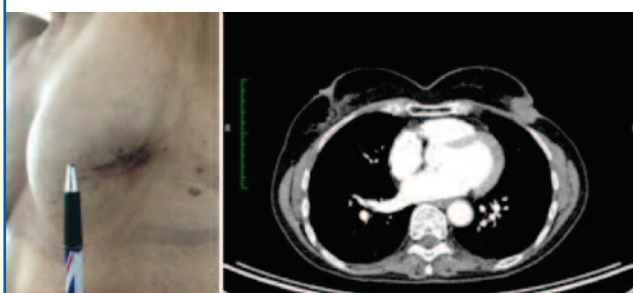


Рис. 4. Данные КТ больной Н. (до лечения).



Рис. 5. Частичный регресс заболевания после 4 мес терапии.



При осмотре в области левой молочной железы определялось образование до 4 см, с язвенным дефектом и кровянисто-желтоватыми выделениями (рис. 3). При пальпации периферических л/у было отмечено увеличение в левой подмышечной области до 2 см и в левой надключичной – до 1,5 см.

По данным КТ были выявлены л/у в левой аксиллярной области размером 22×19 мм, в левой аксиллярной области 25×15 мм (медиальнее 1), первичная опухоль в левой молочной железе размером 39×31 мм, множественные очаги в легких, л/у в левой надключичной области размером 17×13 мм, л/у в средостении, единственный метастаз в печени (рис. 4).

Учитывая стадию заболевания, возраст, данные гистологического заключения, данные обследования, 11.12.2017 в рамках исследования ComPLEment-1 больной начата 1-я линия терапии по схеме: рибоциклиб 600 мг/сут с 1 по 21-й день и летрозол 2,5 мг ежедневно. Спустя 4 мес терапии зарегистрирован частичный регресс заболевания в виде уменьшения размера первичной опухоли и регресса более чем на 50% метастатических очагов (рис. 5).

На фоне приема комбинации препаратов у больной отмечена лишь гематологическая токсичность (нейтропения 2 и 3-й степени). При этом длительность побочных эффектов была менее 7 дней, что не потребовало изменения дозы препарата или назначения сопутствующей терапии.

На сегодняшний день больная продолжает прием препаратов без клинически значимых осложнений с положительной динамикой в виде регресса опухоли.

### Клинический случай 3

#### Т.В.Гармарник

Пациент К., мужчина 1984 года рождения. В 2012 г. обратился в ГБУЗ КО КОКОД с жалобами на наличие опухоли в левой грудной железе. В апреле 2012 г. выполнена ампутация левой грудной железы. Гистологическое заключение: структура опухоли соответствует типу инфильтрирующего протокового рака 2-й степени злокачественности рТ4NхM0 IIIb.

В мае 2012 г. пациент К. направлен на консультацию в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина, где в мае 2012 г. выполнена радикальная мастэктомия слева с сохранением грудных мышц. При гистологическом заключении и пересмотре гистологических блоков из ГБУЗ КО КОКОД выявлены патологические разрастания тканей, соответствующие протоковому инфильтрирующему раку 2-й степени злокачественности. Диагностированы рубцовые изменения в коже, в клетчатке выявлены липогранулемы совместно с гигантскими многоядерными клетками. В 2 лимфоузлах (л/у) из 6 определены метастазы рака. РЭ 5 баллов, ПР 0 баллов, HER2 0 Ki-67 43%.

С июля по октябрь 2012 г. в ГБУЗ КО КОКОД проведено 5 курсов адъювантной полихимиотерапии по схеме FAC (доксорубин 100 мг внутривенно капельно 1 доза, циклофосфан 1000 мг внутривенно 1 доза, фторурацил 750 мг внутривенно капельно 1 доза – 1 раз в 21 день) с последующим переходом на адъювантный режим эндокринной терапии тамоксифеном в дозе 20 мг/сут ежедневно. С 26 ноября 2012 по 29 декабря 2014 г. пациент К. находился в процессе адъювантной гормонотерапии. 30 декабря 2014 г. больной самостоятельно отменил прием тамоксифена по семейным обстоятельствам в связи с планированием ребенка.

Через 2,5 года выявлено прогрессирование заболевания. В апреле 2017 г. пациент обратился в ГБУЗ КО КОКОД с жалобами на появление множественных внутрикожных образований различных локализаций: на передней грудной, брюшной стенке; на спине; в области нижнего века справа. Больной также отмечал незначительную одышку при физической нагрузке.

По данным рентгенографии органов грудной клетки выявлен левосторонний экссудативный плеврит с уровнем выпота до переднего отрезка седьмого ребра. При биопсии внутрикожных образований по данным морфологического исследования подтверждены метастазы инвазивного рака грудной железы, неспецифического типа, 3-й степени злокачественности. ЭР 8, ПР 0, HER2 1+, Ki-67 90%.

Принимая во внимание нарастание одышки в динамике, принято решение о назначении инфузий доцетаксела в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день на фоне стандартной премедикации дексаметазоном в дозе 8 мг 2 раза в сутки внутримышечно в течение 3 дней после каждого курса.

После 2 курсов химиотерапии 4 июля 2017 г. был выполнен контрольный осмотр. По данным обследования со стороны метастатических очагов в коже передней грудной, брюшной стенки, спины, нижнего века – без положительной динамики, размеры очагов прежние (от 1,0 до 1,5 см в диаметре). Сохранялась умеренная одышка при незначительной физической нагрузке.

Больной отказался от продолжения химиотерапии, так как субъективно не отмечал эффекта от лечения.

4 июля 2017 г. пациенту К. было предложено участие в клиническом исследовании IIIb фазы по оценке эффективности и безопасности комбинации рибоциклиб (LEE011) + летрозол в расширенной популяции пациентов SLEE011A2404 (NCT02941926), и 5 июля 2017 г. подписано информированное согласие о включении пациента в протокол.

Рис. 6. Выявление таргетных очагов на этапе скрининга, июль 2017 г.: а – МСКТ области грудной клетки и костей черепа; б – остеосцинтиграфия на этапе скрининга.

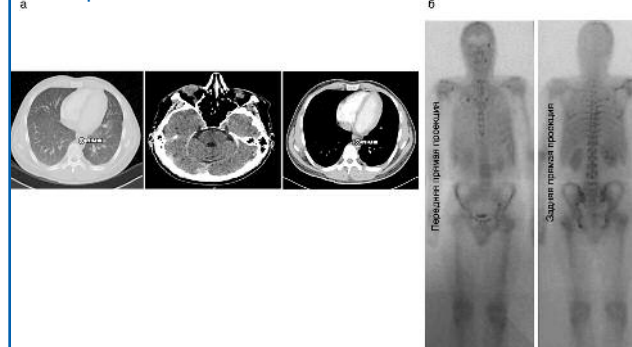


Рис. 7. МСКТ, октябрь 2017 г.: а – метастазы в сегментах S4–5 и S10 левого легкого; б – метастаз в передненижнем отделе клетчатки правой орбиты.

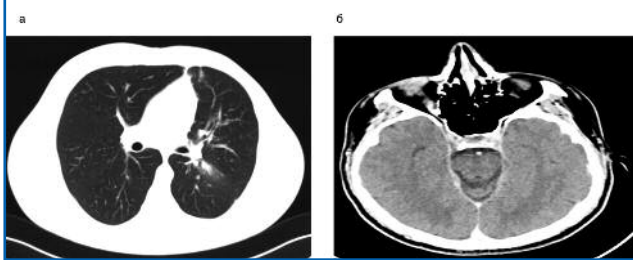


Рис. 8. Оценка динамики на фоне исследуемой терапии. МСКТ, декабрь 2017 г.: а – метастазы в сегментах S4–5 левого легкого и S10 левого легкого; б – метастаз в передненижнем отделе клетчатки правой орбиты.

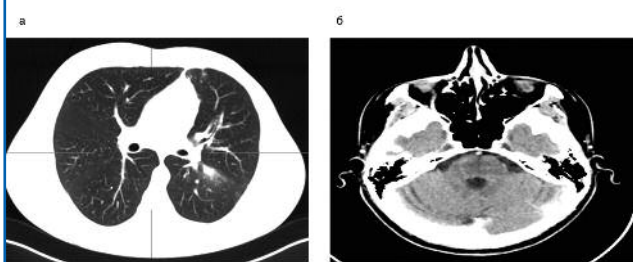
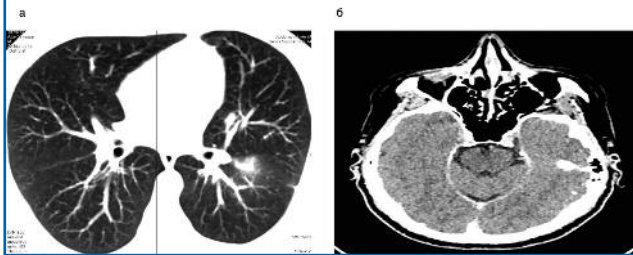


Рис. 9. Оценка динамики на фоне исследуемой терапии. Мультиспиральная компьютерная томография. Март 2018 г. а – метастазы в сегментах S4-5 левого легкого и S10 левого легкого; б – метастаз в передненижнем отделе клетчатки правой орбиты.



На этапе скрининга по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) области орбит, органов грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства, органов малого таза (10 июля 2017 г.) было выявлено 14 метастазов в легкие с обеих сторон от 3 до 5 мм с максимальными размерами в S10 нижней доле левого легкого (размер 10×19×13 мм) и на границе S4–S5 левого легкого (размеры узла 12×10×11 мм); рис. 6, а. Диагностированы множественные внутрикожные метастазы: в передне-нижних отделах клетчатки правой орбиты определяется узел размером 21×22×21 мм, в подкожно-жировой клетчатке спины на уровне заднего отрезка XI ребра справа определен узел 12×19×17 мм, супраумбиликально слева выявлен узел с инфильтрацией кожи 16×5 мм.

По данным остеосцинтиграфии визуализирована картина множественного очагового поражения костей скелета. Отмечены очаги патологической гиперфиксации РФП в проекциях: лобной кости, первого ребра справа (передний отрезок), седьмого ребра слева (задний отрезок), грудного отдела позвоночника (Th7), костей таза (левой седалищной, подвздошной); рис. 6, б. Однако с учетом отсутствия рентгенологического подтверждения метастатического характера очагов патологической гиперфиксации РФП в костях принято решение не выставлять в основной диагноз метастазы в кости.

С 12 июля 2017 г. пациент К. начал прием исследуемой терапии по схеме: рибоциклиб (LEE011) в дозе 600 мг перорально ежедневно с 1 по 21-й день цикла совместно с летрозолом в дозе 2,5 мг перорально ежедневно непрерывно длительно. Начиная со 2-го цикла лечения в целях контроля уровня синтеза гормонов назначена эндокринотерапия гозерелином в дозе 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней.

По данным первой оценки эффективности и безопасности терапии комбинации рибоциклиб + летрозол после 3 циклов лечения сумма максимальных размеров таргетных очагов уменьшилась на 79% в сравнении с данными от 10 июля 2017 г., в динамике новых очагов не появилось, что соответствует частичному ответу на проводимую терапию.

Результаты МСКТ области орбит, органов грудной и брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза по оценке RECIST 1.1 представлены на рис. 7.

**Контролируемые очаги:**

- 1) в передненижних отделах клетчатки правой орбиты узел размером 14×17×16 мм (было 21×22×21 мм);
- 2) в S10 нижней доли левого легкого узел размером 6×6×5 мм (было 10×19×13 мм);
- 3) на границе S4–S5 левого легкого узел размером 7×8×7 мм (было 12×10×11 мм);
- 4) в подкожно-жировой клетчатке спины на уровне заднего отрезка XI ребра справа узел размером 11×15×11 мм (было 12×19×17 мм);
- 5) супраумбиликально слева с инфильтрацией кожи узел размером 7,8×8×8 мм (было 16×25 мм).

**Неконтролируемые очаги:**

- 1) регрессия мелких очаговых образований в легких с обеих сторон;
- 2) сохраняется неравномерное утолщение междолевой плевры слева до 4 мм и наддиафрагмальной плевры – до 8 мм.

Пациент продолжил участие в протоколе CLEE011A2404 (NCT02941926). На 5-м цикле лечения был выявлен эпизод бессимптомной гепатотоксичности 2-й степени тяжести, что выражалось в повышении уровней печеночных трансаминаз: аланинаминотрансфераза (АЛТ) до 160,8 Ед/л и аспартатаминотрансфераза (АСТ) до 69,0 Ед/л (1-я степень тяжести). Решение нежелательного явления заняло 5 дней (3.11.2017–8.11.2017) и потребовало временное прекращение приема рибоциклиба в сочетании с гепатопротекторной терапией адеметионом в дозе 400 мг 2 раза в сутки перорально. 8 ноября 2017 г. выполнен контрольный анализ биохимии крови, подтвердивший нормализацию уровней АЛТ (48,9 Ед/л) и АСТ (21,6 Ед/л). Гепатопротекторная терапия была отменена с 9 ноября 2017 г. Впоследствии нежелательных явлений на фоне приема исследуемой терапии не отмечалось.

По данным контрольного обследования от 26 декабря 2017 г., эффект терапии комбинацией рибоциклиб + летрозол + гозерелин продолжал нарастать. После 6 циклов лечения сумма максимальных размеров таргетных очагов уменьшилась на 50% в сравнении с данными от 3 октября 2017 г., в динамике новых очагов не появилось, что соответствует продолжению развития частичного ответа на проводимую терапию. Токсичность лечения не выражена.

Результаты МСКТ области орбит, органов грудной и брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза по оценке RECIST 1.1 представлены на рис. 8.

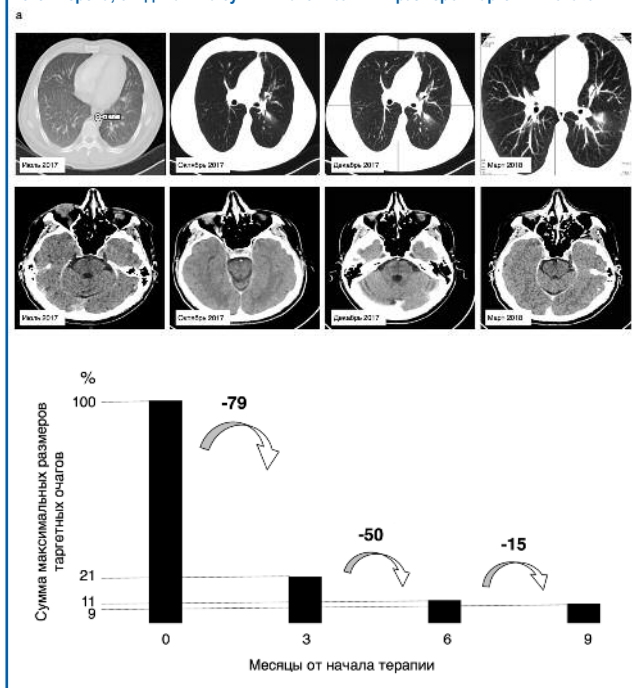
**Контролируемые очаги:**

- 1) в передненижних отделах клетчатки правой орбиты узел размером 12×13×7 мм (было 14×17×16 мм);
- 2) в S10 нижней доли левого легкого узел размером 6×6×5 мм (было 6×6×5 мм);
- 3) на границе S4–S5 левого легкого узел регрессировал (было 7×8×7 мм);
- 4) в подкожно-жировой клетчатке спины на уровне заднего отрезка XI ребра справа узел регрессировал (было 11×15×11 мм);
- 5) супраумбиликально слева с инфильтрацией кожи узел 7,8×8×8 мм (было 7,8×8×8 мм).

**Неконтролируемые очаги:**

- 1) регрессия мелких очаговых образований в легких с обеих сторон;
- 2) сохраняется неравномерное утолщение междолевой плевры слева до 4 мм и наддиафрагмальной плевры – до 8 мм.

Рис. 10. Оценка динамики на фоне исследуемой терапии. 9 мес лечения. а – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и костей черепа; б – динамика суммы максимальных размеров целевых очагов.



Участие в протоколе продолжено. Нежелательных явлений не наблюдалось.

После 9 циклов исследуемой терапии рибоциклиб + летрозол + гозерелин сумма максимальных размеров целевых очагов уменьшилась на 15% в сравнении с данными от 26 декабря 2017 г. (вторая оценка эффективности и безопасности), в динамике новых очагов не появилось, что соответствует стабилизации заболевания в результате проводимой терапии (рис. 9).

Данные МСКТ области орбит, органов грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства, органов малого таза 20.03.18 по оценке RECIST 1.1 зафиксированы на рис. 10.

#### Контролируемые очаги:

- 1) в передненижних отделах клетчатки правой орбиты узел размером 8×9×7 мм (было 12×13×7 мм);
- 2) в S10 нижней доли левого легкого узел размером 6×6×5 мм (было 6×6×5 мм);
- 3) на границе S4–S5 левого легкого узел не определяется;
- 4) в подкожно-жировой клетчатке спины на уровне заднего отрезка XI ребра справа узел не определяется;
- 5) супраумбиликально слева с инфильтрацией кожи узел размером 7,8×8×8 мм (было 7,8×8×8 мм).

#### Неконтролируемые очаги:

- 1) регрессия мелких очаговых образований в легких с обеих сторон;
- 2) сохраняется неравномерное утолщение междолевой плевры слева до 4 мм и наддиафрагмальной плевры – до 8 мм.

Пациент К. продолжает получать исследуемую терапию комбинации рибоциклиб + летрозол + гозерелин, отмечает значительное улучшение самочувствия, отсутствие одышки и регрессию внутрикожных образований. Нежелательных явлений по настоящее время не наблюдается. Таким образом, у больного, у которого прогрессирование заболевания с развитием висцеральных метастазов наступило всего лишь через 2,5 года после самостоятельного окончания адьювантной терапии, получившего в 1 линию метастатического поражения химиотерапию с верифицированным отсутствием эффекта, наблюдается быстрое и продолжительное развитие частичного ответа по всем очагам заболевания без выраженной токсичности от лечения и купировании болевого синдрома при приеме исследуемой терапии.

## Клинический случай 4

Д.М.Пономаренко

Пациентка М., женщина 1968 года рождения. В январе 2015 г. обратилась в ГБУЗ ООД г. Иркутска с жалобами на наличие опухоли в левой молочной железе. В феврале 2015 г. выполнена трукатат-биопсия опухоли левой молочной железы. Гистологическое заключение: в 2 трукатат-биоптатах из молочной железы рост инвазивной карциномы неспецифицируемой 2-й степени злокачественности pT1N0M0.

Сопутствующий диагноз: эндометриоз, миома матки.

В марте 2015 г. при иммуногистохимическом исследовании на парафиновых срезах в инвазивной карциноме молочной железы выявлена позитивная экспрессия прогестерона и эстрогена (PR+ в 90% клеток; ER+ в 90% клеток) и негативная HER2/neu 0.

В апреле 2015 г. выполнена радикальная резекция левой молочной железы.

Гистологическое исследование: сектор левой молочной железы размером 4×2,5×3,5 см, отдельно клетчатка подмышечной области. В центре сектора – плотный опухолевый узел 1,5×1,5 см с четкими границами. В нем структуры инвазивной карциномы неспецифицируемого типа 3-й степени злокачественности. В клетчатке 3 л/у обычного строения, №31915/15 отдельно прислан л/узел 0,7×0,4 см обычного строения.

С мая по июнь 2015 г. проведена дистанционная гамма-терапия. Облучение на аппарате АГАТ-РМ, РОКУС-АМ, классическим фракционированием, разовая очаговая доза 2 Гр, на левую молочную железу до СОД 50 Гр. Лечение перенесла удовлетворительно.

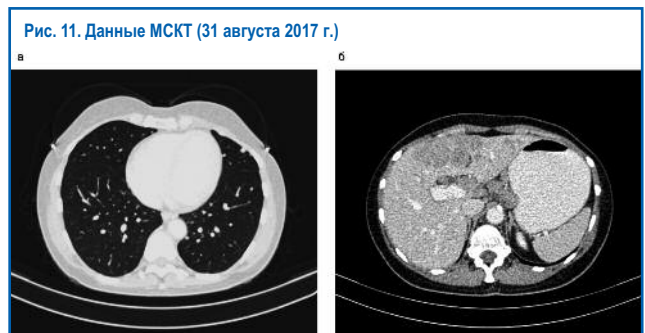
С июля 2015 г. – эндокринотерапия (тамоксифен 20 мг/сут).

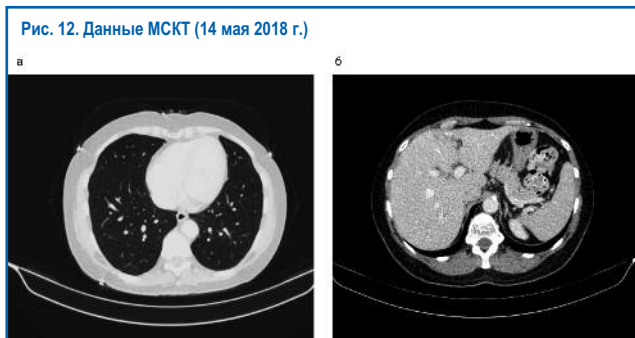
Через 2 года, в июне 2017 г., у пациентки появились жалобы на боли в грудной клетке в области грудины, правой лопатки, боли и тяжесть в правом подреберье, общую слабость, одышку при физической нагрузке, которые постепенно нарастали. По поводу болей в июле 2017 г. начала регулярный прием целекоксиба.

В августе 2017 г. пациентка М. обследована по поводу появившихся жалоб, и выявлено прогрессирование заболевания – метастазы в легкие, печень, кости. В связи с генерализацией процесса тамоксифен в адьювантном режиме отменен и назначены анастрозол и золедроновая кислота.

С 5 сентября 2017 г. пациентке М. начато лечение в рамках клинического исследования 3-й фазы по оценке эффективности и безопасности комбинации в расширенной популяции пациентов CLEE011A2404 (NCT02941926): рибоциклиб (LEE011) в дозе 600 мг перорально ежедневно с 1 по 21-й день цикла совместно с летрозолом в дозе 2,5 мг перорально ежедневно непрерывно длительно. Начиная со 2-го цикла лечения в целях контроля уровня синтеза гормонов назначена эндокринотерапия гозерелином в дозе 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней. Дополнительно – золедроновая кислота 4 мг внутривенно каждые 4 нед, гозерелин 3,6 мг подкожно в живот каждые 4 нед, подписано информированное согласие о включении пациента в протокол.

На этапе скрининга по данным МСКТ органов грудной и брюшной полостей, органов малого таза (31 августа 2017 г.)





данные соответствовали метастатическому раку молочной железы, киста левого яичника (рис. 11).

**МСКТ легких и средостения 31.08.2017.** В грудине практически на всем протяжении определяются множественные очаги деструкции, которые сливаются между собой. Слева в подмышечной области единичный л/у размером 10×18 мм. С обеих сторон по легочным полям определяются множественные очаговые образования округлой формы размером от 2 до 8 мм в диаметре по всем сегментам и не подлежат счету. Справа парамедиастинально определяется единичный увеличенный л/у размером 20×12 мм и слева в корне л/у до 21×14 мм.

**МСКТ органов брюшной полости 31.08.2017.** В паренхиме печени в 2, 3, 4, 8-м сегментах определяются образования округлой формы с нечеткими контурами размером от 5 мм. В 4-м сегменте слившиеся в конгломерат образования размером 42×69 мм.

По данным клинических исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови от 31 августа 2017 г.) клинически значимых отклонений не выявлено.

Репродуктивный статус: беременности – 9, роды – 1, аборт – 8. Дата последней менструации – август 2016 г., пациентка в периоде менопаузы.

Анализ крови на хорионический гонадотропин человека β (беременность) от 31 августа 2017 г.: результат отрицательный.

Электрокардиография в 12 отведениях 31 августа 2017 г.: QT корригирует по формуле Фридерика 380 м/с, частота сердечных сокращений 72 уд/мин.

По данным остеосцинтиграфии от 4 сентября 2017 г. визуализированы множественные очаги гиперфиксации в костях, картина соответствует метастатическому поражению костей скелета.

Лечение в конце 1-го цикла осложнилось нейтропенией 4-й степени, без признаков инфекционных осложнений. В связи этим потребовалась временная отмена терапии рибоциклибом в дозе 600 мг. Прием возобновлен 6 октября 2017 г. после разрешения нейтропении. Доза рибоциклиба редуцировалась до 400 мг.

Последующие 2, 3 и 4-й курсы: рибоциклиб 400 мг + летрозол 2,5 мг + гозерелин 3,6 мг осложнялись кратковременными (менее 7 дней) бессимптомными нейтропениями 3-й степени, без признаков инфекции. Коррекции дозы рибоциклиба не требовалось.

По данным первой оценки эффективности и безопасности терапии комбинации рибоциклиб + летрозол + гозерелин после 3 циклов лечения отмечаются появление новых очагов, уменьшение размеров и стабилизация ранее выявленных.

**МСКТ легких и средостения 28.11.2017.** В грудине практически на всем протяжении определяются множественные очаги деструкции, которые сливаются между собой, разрушая ее на всем протяжении, в размерах деструкция не изменилась. По верхнему контуру Th4 – очаг деструкции до 10×8 мм с разрушением замыкательной пластинки. Подмышечный л/у слева, ранее описанный размером 20×10 мм, стал 12×9 мм, рядом появился л/у до 6 мм. Множественные очаговые образования от 2 до 8 мм в диаметре по легочным полям с обеих сторон не изменили свои размеры, но стали менее четкие и менее плотные. В корнях увеличенных л/у не выявлено. Справа парамедиастинально определяется единичный увеличенный л/у размером

16×12 мм, ранее описанный 20×12 мм, и слева в корне л/у до 16×9 мм, ранее 21×14 мм.

**МСКТ органов брюшной полости 28.11.2017.** В паренхиме печени в 2, 3, 4, 8-м сегментах – образования округлой формы с нечеткими контурами размерами от 5 мм. В 4-м сегменте слившиеся в конгломерат образования 62×37 мм (69×54 мм 31.08.2017). В 3-м сегменте образование, лежащее отдельно, – 31×20 мм (27×20 мм 31.08.2017). По ходу гепатодуоденальной связки и в воротах печени визуализируются множественные увеличенные л/у до 16 мм.

С 5 по 10-й курс: рибоциклиб 400 мг + летрозол 2,5 мг + гозерелин 3,6 мг – признаков гематологической токсичности не было отмечено.

За время лечения болевой синдром значительно уменьшился. С апреля 2018 г. пациентка М. прекратила прием цецекоксиба.

По последним данным оценки эффективности терапии комбинации рибоциклиб 400 мг + летрозол 2,5 мг + гозерелин 3,6 мг МСКТ грудной и брюшной полостей, органов малого таза от 14 мая 2018 г., достигнута стабилизация опухолевого процесса (рис. 12).

**МСКТ легких и средостения 14.05.2018.** В грудине (рукоятке, теле, мечевидном отростке) сохраняются множественные очаги деструкции без видимой динамики. В теле Th4 сохраняется очаг деструкции прежнего размера – 10 мм в диаметре. В паренхиме легких сохраняются множественные очаговые уплотнения округлой формы размером от 1 до 6 мм в диаметре (ранее до 9 мм), в динамике отмечается уменьшение размеров большей части очагов. Медиастинальные л/у размером до 9 мм в диаметре (ранее единичные паратрахеальные, парааортальные до 14 мм), отмечается уменьшение размеров в динамике. В динамике отмечается уменьшение размеров бронхопульмонального л/у слева до 9 мм (ранее до 15 мм) в диаметре.

**МСКТ органов брюшной полости 14.05.2018.** В сравнении с исследованием от 19.02.2018 отмечается уменьшение размеров части образований в паренхиме печени: в 4-м сегменте субкапсулярно до 36×22 мм (ранее 46×30 мм), 8-м сегменте – до 8 мм (ранее 11 мм) в диаметре, образования во 2, 3-м сегментах достоверно не визуализируются. В динамике отмечается увеличение размера образования в 8-м сегменте до 16 мм (ранее до 9 мм) в диаметре. Образование в 4-м сегменте с наличием обызвествлений. В воротах печени визуализируются обызвествленные л/у до 16 мм.

Пациентка М. продолжает получать исследуемую терапию комбинации: рибоциклиб в редуцированной дозе + летрозол + гозерелин + золедроновая кислота, отмечает значительное улучшение самочувствия, отсутствие одышки и регрессию внутрикожных образований. Нежелательных явлений по настоящее время не наблюдается. Таким образом, у больной, у которой прогрессирование заболевания с развитием висцеральных и костных метастазов наступило всего лишь через 2 года на фоне адьювантной гормонотерапии, наблюдается развитие частичного ответа по всем очагам заболевания, с управляемым профилем выраженной токсичности от лечения и купированием болевого синдрома при приеме исследуемой терапии.

## Клинический случай 5

**А.Е.Орлов, Ю.В.Косталанова, Ю.Ю.Макарычева, А.А.Нижегородцева**

07.08.2017 на прием в отделение химиотерапии обратилась пациентка 1980 года рождения (37 лет) с жалобами на наличие множественных образований в мягких тканях передней стенки грудной клетки, опухоли в правой молочной железе, боль около пупка слева, общую слабость 1-й степени, одышку при умеренной физической нагрузке.

**Анамнез настоящего заболевания:** считает себя больной с июля 2015 г., когда впервые самостоятельно обнаружила уплотнение в левой молочной железе. В лечеб-

но-профилактическое учреждение по месту жительства за медицинской помощью обратилась в августе 2015 г. Обследование и лечение были проведены в ГБУЗ «Сызранская ЦГБ».

18.09.2015: секторальная резекция левой молочной железы, гистологическое заключение – инвазивный протоковый рак.

С 28.09.2015 по 30.10.2015 – лучевая терапия: на левую молочную железу до суммарной очаговой дозы (СОД) 44 Гр, парастернальное поле – СОД до 44 Гр, надключично-подключично-подмышечное поле – СОД до 40 Гр.

24.11.2015: радикальная мастэктомия слева.

С 28.12.2015 по 16.06.2016: 6 циклов адьювантной химиотерапии по схеме CMF (циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8-й день, метотрексат 40 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8-й день, фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8-й день каждые 28 дней).

Впервые обратилась в ГБУЗ СОКОД 23.11.2016.

При осмотре 23.11.2016 – жалоб нет. Обследована по месту жительства. Данных за прогрессию нет.

Пересмотр гистологических препаратов в ГБУЗ СОКОД за 2015 г.: инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа, G2, на фоне атипической протоковой гиперплазии. 2164-67 – л/у без метастазов, 2173-74 – метастаз рака в 1 (из 4) л/у.

28.11.2016: при пересмотре иммуногистохимического исследования в ГБУЗ СОКОД – ЭР 7, ПР 4, HER2 1+.

С марта 2017 г. пациентка обнаружила несколько образований в области послеоперационного рубца. Обратилась в поликлинику по месту жительства в апреле 2017 г., направлена в ГБУЗ СОКОД.

При осмотре 18.05.2017: правая молочная железа без особенностей, сосок не втянут, выделений нет, пальпаторно образований не выявлено, отмечается гиперэстезия кожи правой молочной железы. Ниже и выше послеоперационного рубца определяются множественные образования (до 10 штук) с признаками воспаления, размерами по 5–6 мм в диаметре, болезненные при пальпации (рис. 13).

25.05.2017 при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки рентген-картина метастаза в плевру слева.

25.05.2017 выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез. Заключение: данных за метастазы не выявлено. Состояние после мастэктомии слева. Послеоперационная серома и липогранулема (выше послеоперационного рубца). Состояние после секторальной резекции справа. Визуализируемый подмышечный л/у слева. Визуализируемый интрамаммарный л/у справа.

25.05.2017 выполнено УЗИ органов брюшной полости. Заключение: данных за метастазы не выявлено.

12.07.2017 КТ органов грудной клетки. Заключение: состояние после радикальной мастэктомии, полихимиотерапии. По КТ-картине на фоне фиброзных изменений нельзя исключить метастазы в левую подмышечную область. Очаговое образование плевры слева, нельзя исключить метастазы. Левосторонний плевральный выпот. Лимфаденопатия единичного аортолегочного л/у.

12.07.2017 под УЗ-контролем выполнена трепанбиопсия мягких тканей грудной стенки слева (в структуре грудной мышцы над послеоперационным рубцом гипохогенное образование с неровными нечеткими контурами толщиной до 16,5 мм на протяжении от парастеральной линии до среднеключичной неоднородной структуры).

12.07.2017 выполнена под УЗ-контролем тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия образований. Цитологическое заключение от 14.07.2017: 1, 2, 3, 4 – комплексы низкодифференцированного рака, 5 – реактивно измененные клетки мезотелия.

Гистологическое заключение от 18.07.2017: инвазивная карцинома.

Иммуногистохимическое исследование от 21.07.2017: ЭР 8, ПР 6, HER2 1+.

Установлен диагноз: рак левой молочной железы pT2N1M0G2, 2A стадия. Комплексное лечение в 2015–2016 гг. (секторальная резекция левой молочной железы, лучевая терапия, радикальная мастэктомия слева 24.11.2015, 6 циклов адьювантной химиотерапии). Прогрессия заболевания с мая

2017 г. – множественные метастазы в мягкие ткани передней стенки грудной клетки слева, правую молочную железу, левую подмышечную область, прямую мышцу живота слева, плевру слева. Экссудативный плеврит слева.

**Анамнез жизни.** Гинекологический анамнез: беременности – 3, роды – 1. Менструальный цикл с 12,5 лет, менструальный цикл регулярный, менструации умеренные, безболезненные.

Хирургические вмешательства в анамнезе: операция по поводу внематочной беременности в 2009 г. Операции по основному заболеванию.

#### **Сопутствующие заболевания:**

- Постмастэктомический синдром (10 декабря 2015 г.): проявляется во вторичной лимфопатии недостаточности левой верхней конечности, лимфостаз 1-й степени левой верхней конечности, лечения не требует.
- Варикозная болезнь нижних конечностей (по данным цветного доплерографического картирования от 12.07.2017). Клинических проявлений заболевания нет, лечения не требует.
- Деформирующий остеоартроз левого плечевого сустава 1-й степени (15 сентября 2016 г.). Клинически не проявляется, лечения не требует.
- Вирусный гепатит В.

#### **Наружное обследование:**

- Общесоматический статус по шкале ECOG=1.
- Общее состояние больной удовлетворительное.
- Масса тела 75 кг, рост 165 см, BSA=1,85 м<sup>2</sup>

**Локальный статус:** слева определяется послеоперационный рубец 28,0 см, вокруг послеоперационного рубца на коже и в мягких тканях передней грудной стенки слева – множественные образования с неровными контурами размерами от 0,5 до 2,0 см, определяются отек и инфильтрация кожи передней грудной стенки слева. В левой подмышечной области пальпируется опухолевидное образование до 3,0 см, плотной консистенции, спаяно с окружающими тканями, болезненное при пальпации.

Правая молочная железа отечна, инфильтрирована, гипертрофирована, на границе наружных квадрантов определяется образование, мягкоэластической консистенции, размером до 6,0×3,0 см, болезненное при пальпации.

08.08.2017 выполнена КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением (йодгексол 350–100 мл внутривенно болюсно).

Заключение. Состояние после радикальной мастэктомии слева по поводу метастазов в левую подмышечную область, грудную стенку слева, прямую мышцу живота слева, плевру слева, подвздошную кость слева. Опухоль (метастазы?) правой молочной железы. Левосторонний плевральный выпот. Лимфаденопатия ворот печени, подозрение на метастазы единичного аортолегочного л/у.

#### **Целевые измеряемые очаги:**

- 1) образование в левой подмышечной области – 25×19 мм;
- 2) образование в структуре большой грудной мышцы слева – 37×27 мм;
- 3) образование в правой молочной железе – 61×30 мм;
- 4) образование костальной плевры слева – 14×9 мм.

Сумма максимальных размеров измеряемых очагов – 137 мм.

Неизмеряемые очаги: множественные метастазы в кожу и мягкие ткани передней грудной стенки, метастаз в прямую мышцу живота, метастазы в подвздошную кость.

#### **Результаты лабораторных исследований на момент начала исследуемой терапии:**

- Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ≥ 1,5×10<sup>9</sup>/л (АЧН 3,43×10<sup>9</sup>/л).
- Количество тромбоцитов – ≥ 100×10<sup>9</sup>/л (количество тромбоцитов 259×10<sup>9</sup>/л).
- Гемоглобин – ≥ 9,0 г/дл (гемоглобин 15,89 г/дл).
- Калий 4,70 ммоль/л (норма 3,5–5,1 ммоль/л), натрий 135 ммоль/л (норма 135–145 ммоль/л), магний 0,81 ммоль/л (норма 0,7–1,15 ммоль/л), кальций (с поправкой по альбумину сыворотки) – 2,35 ммоль/л (норма 2,2–2,6 ммоль/л).



Рис. 13. До начала терапии.

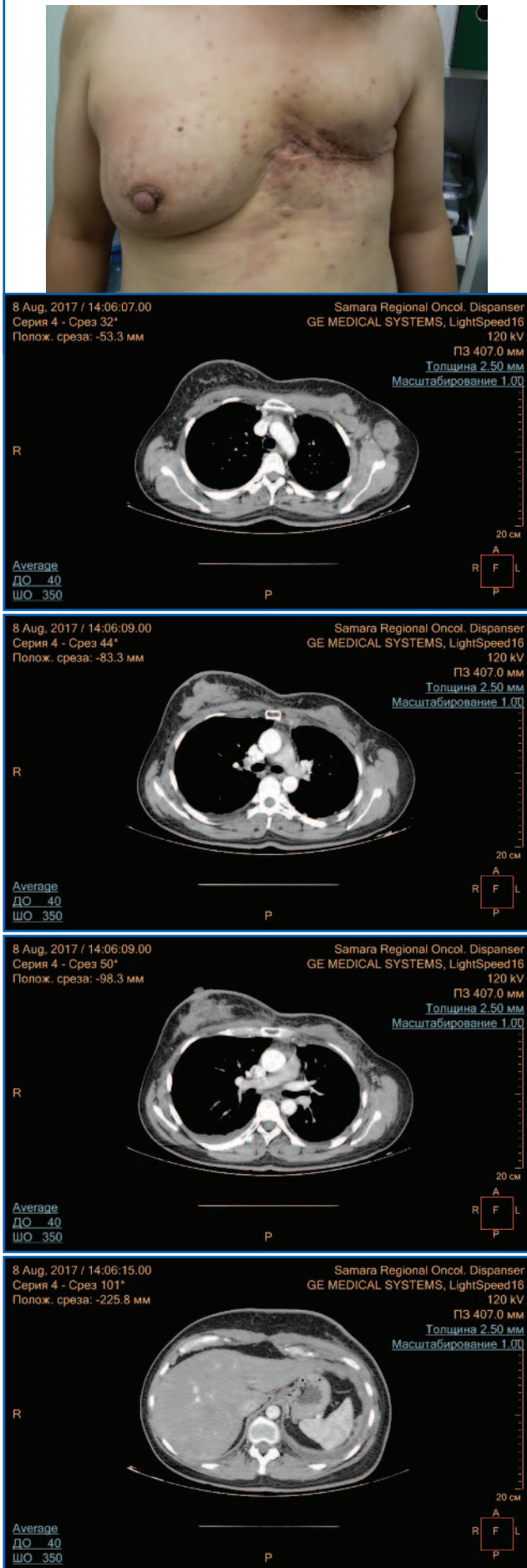
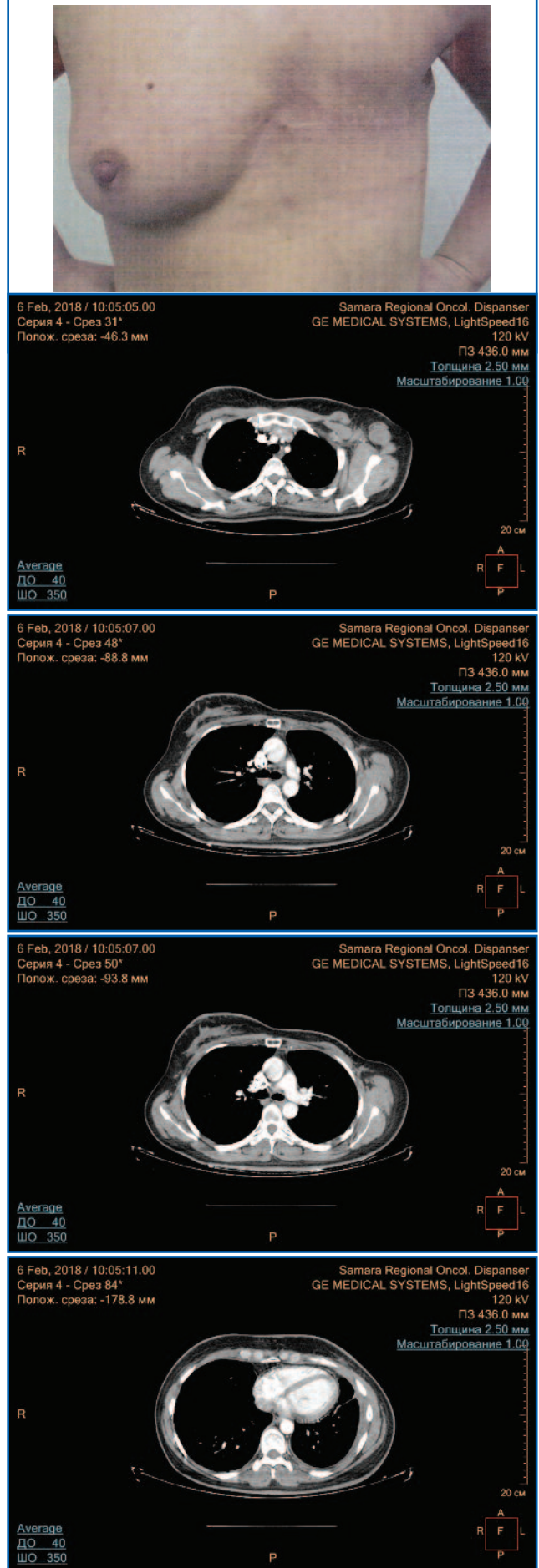


Рис. 14. После 6 курсов терапии.



- Международное нормализованное отношение (МНО) –  $\leq 1,5$  (МНО 0,99).
  - Креатинин сыворотки –  $< 1,5$  мг/дл (креатинин сыворотки крови – 72,20 мкмоль/л).
  - АЛТ – 101 Ед/л (норма 10–42 Ед/л), АСТ – 89,3 Ед/л (норма 10–42 Ед/л).
  - Билирубин общий – 16,10 мкмоль/л (норма 3,4–20,5 мкмоль/л).
- Результаты ЭКГ в 12 отведениях:
- Интервал  $QT_c$  –  $< 450$  мс (интервал  $QT_c$  – 370 мс).
  - Частота сердечных сокращений в покое – 98 уд/мин.

С 24.08.2017 больная начала эндокринную терапию (инъекции гозерелина 1 раз в 28 дней, прием препарата летрозол по 1 таблетке – 2,5 мг) и исследуемую терапию (рибоциклиб по 600 мг с 1 по 21-й день, каждый 28-дневный цикл) в рамках клинического исследования IIIb фазы ComPLEment-1 (NCT02941926).

В процессе исследуемой терапии у данной пациентки наблюдались следующие нежелательные явления: нейтропения 1–2-й степени, тромбоцитопения 1-й степени клинически не проявлялись, лечения не требовали, исследуемая терапия не прерывалась. Трижды отмечалась нейтропения 3-й степени. Наблюдалась после 1, 2 и 4-го циклов, клинически не проявлялась, терапия исследуемым препаратом временно приостанавливалась. Через 5 дней производился контроль общего анализа крови, нейтропения разрешалась самостоятельно, исследуемая терапия возобновлялась без редукции дозы. Показатели АЛТ и АСТ на протяжении всего лечения находятся в пределах 1,5–2,5 верхней границы нормы – ВГН (т.е. практически на исходном уровне), не достигали уровня G2 (3–5 ВГН).

Однократно развилось рожистое воспаление левой верхней конечности 1-й степени, была назначена антибактери-

альная терапия (амоксциллин + клавулановая кислота 500+125 мг), исследуемая терапия не прерывалась, редукции дозы не проводилось.

По данным контрольного обследования после 6 циклов исследуемой терапии – частичный ответ.

06.02.2018 проведено контрольное обследование – КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

**Заключение.** Состояние после радикальной мастэктомии слева по поводу метастазов в левую подмышечную область, грудную стенку слева, прямую мышцу живота слева, плевру слева, положительная динамика. Метастазы в кости по КТ-картине, положительная динамика в виде склерозирования. Левосторонний плевральный выпот с динамикой уменьшения. Лимфаденопатия ворот печени с динамикой уменьшения размеров.

#### Целевые измеряемые очаги:

- 1) образование в левой подмышечной области –  $19 \times 13$  мм;
- 2) образование в структуре большой грудной мышцы слева –  $29 \times 12$  мм;
- 3) образование в правой молочной железе – не определяется;
- 4) образование костальной плевры слева – не определяется.

Сумма максимальных размеров измеряемых очагов – 48 мм. Сумма максимальных размеров измеряемых очагов (baseline) – 137 мм. Оценка ответа по таргетным очагам – частичный ответ.

Неизмеряемые очаги: множественные метастазы в кожу и мягкие ткани передней грудной стенки – сохраняются, однако прослеживается положительная динамика (рис. 14), метастаз в прямую мышцу живота – сохраняется, метастазы в подвздошную кость – сохраняются. Оценка ответа по не-таргетным очагам – стабилизация. Новых очагов не выявлено. Общий ответ – частичный ответ.

#### Сведения об авторах

**Фролова Мона Александровна** – канд. мед. наук, ст. научн. сотр. отд-ния клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: drfrolova@yandex.ru

**Кочеткова Яна Игоревна** – ординатор отд-ния клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

**Чубенко Вячеслав Андреевич** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: vchubenko@me.com

**Волков Никита Михайлович** – канд. мед. наук, мл. научн. сотрудник НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова

**Моисеенко Федор Владимирович** – д-р мед. наук, доц. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова», зав. отд-нием биотерапии СПб КНПЦСВМП(о)

**Гармарник Татьяна Валерьевна** – зав. дневным стационаром отд-ния противоопухолевой, лекарственной и химиотерапии ГБУЗ КО КОКОД. E-mail: tgarnarnik@mail.ru

**Пономаренко Дмитрий Михайлович** – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 ГБУЗ ООД. E-mail: ponomarenkodm@gmail.com

**Орлов Андрей Евгеньевич** – д-р мед. наук, доц. каф. управления качеством в здравоохранении ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ, гл. внештатный специалист по онкологии Минздрава Самарской области

**Косталанова Юлия Владимировна** – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №2 ГБУЗ СОКОД

**Макарьчева Юлия Юрьевна** – врач клинический фармаколог, врач-онколог, зав. отд-нием клинической фармакологии ГБУЗ СОКОД

**Нижгородцева Александра Анатольевна** – врач-онколог отд-ния химиотерапии №2 ГБУЗ СОКОД. E-mail: nijgorodcevaAA@samaraonco.ru

# Рибоциклиб в 1-й линии терапии гормоночувствительного рака молочной железы

Л.Г.Жукова<sup>✉1</sup>, И.П.Ганьшина<sup>2</sup>, О.О.Гордеева<sup>2</sup>, Е.В.Лубенникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉zhukova.lyudmila@rambler.ru

Рак молочной железы – наиболее распространенная опухолевая патология среди женщин во всем мире. Несмотря на достигнутые успехи в лечении этого заболевания, остается высокая потребность в новых терапевтических агентах. В этой статье представлен обзор доказательных данных, свидетельствующих о высокой активности нового ингибитора циклинзависимых киназ – рибоциклиба. Кроме того, приведены наблюдения из собственного клинического опыта, накопленного в ходе клинического исследования IIIb фазы COMPLEEMENT.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, 1-я линия терапии, ингибиторы CDK4/6, рибоциклиб.

**Для цитирования:** Жукова Л.Г., Ганьшина И.П., Гордеева О.О., Лубенникова Е.В. Рибоциклиб в 1-й линии терапии гормоночувствительного рака молочной железы. Современная Онкология. 2018; 20 (2): 38–41. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.38-41

## Review

### Ribociclib in 1st line HR+ breast cancer treatment

L.G.Zhukova<sup>✉1</sup>, I.P.Ganshina<sup>2</sup>, O.O.Gordeeva<sup>2</sup>, E.V.Lubennikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

<sup>2</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉zhukova.lyudmila@rambler.ru

#### Abstract

Breast cancer is a leading oncologic disease among women worldwide. Though the achieved results in treating patients with luminal subtypes are high, there is a great demand on new approaches in this field. This article highlights the new CDK4/6 inhibitor ribociclib as well as presents clinical cases from the own clinical practice obtained during phase IIIb COMPLEEMENT trial.

**Key words:** breast cancer, first line, CDK4/6 inhibitors, ribociclib.

**For citation:** Zhukova L.G., Ganshina I.P., Gordeeva O.O., Lubennikova E.V. Ribociclib in 1st line HR+ breast cancer treatment. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 38–41. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.38-41

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается лидирующим злокачественным новообразованием среди женщин, внося значительный вклад как в заболеваемость, так и в смертность от онкологической патологии в России [1]. Большая часть опухолей относится к люминальным подтипам [2], что открывает возможность использования гормональной терапии. Несмотря на более оптимистичные прогнозы как общей, так и безрецидивной выживаемости по сравнению с другими подтипами РМЖ [3], потребность в новых препаратах, способных улучшить результаты лечения пациентов, остается высокой.

Актуальность поиска новых препаратов для лечения гормоночувствительного РМЖ обусловлена не только высокой распространенностью этого подтипа, но и часто обсуждаемой в последнее время проблемой гормонорезистентности. Такая резистентность может быть как первичной (изначальное отсутствие чувствительности опухоли к блокаде гормональных рецепторов), так и вторичной. Вторичная резистентность может реализовываться как за счет мутаций гормональных рецепторов (например, ESR1), так и за счет активации других сигнальных путей. В исследовании BOLERO-2 [4] комбинация ингибитора ароматазы с эверолимусом, блокирующим сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, привела к значимому увеличению выживаемости без прогрессирования

(ВВП). На данный момент опубликованы результаты исследования еще одного препарата, бупарлисиба, который также был направлен на блокаду этого сигнального пути (BELLE-3) [5]. Добавление бупарлисиба к фулвестранту позволило достоверно увеличить ВВП, но профиль токсичности препарата не позволил ему получить дальнейшего развития. Таким образом, на данный момент существует необходимость поиска новых мишеней, блокада которых наряду с гормонотерапией позволит улучшить результаты лечения пациентов с гормоночувствительным РМЖ.

В феврале 2015 г. Food and Drug Administration (FDA) одобрило палбоциклиб – первый препарат из нового класса ингибиторов циклинзависимых киназ в 1-й линии гормоночувствительного РМЖ в комбинации с ингибитором ароматазы. Препарат получил ускоренное одобрение на основании исследования II фазы PALOMA-1 [6]. С этого момента начался новый этап в развитии терапевтических подходов в лечении метастатического гормоночувствительного РМЖ. На данный момент FDA одобрено 3 препарата этого класса: палбоциклиб (Pfizer), рибоциклиб (Novartis) и абемациклиб (Eli Lilly), обладающие сходной эффективностью, но разными профилями токсичности. В Российской Федерации к настоящему моменту зарегистрированы первые два препарата, третий ожидает регистрации в ближайшее время.

| Характеристика больных, включенных в исследование MONALEESA-2     |                            |      |                        |      |
|---|----------------------------|------|------------------------|------|
| Характеристика  | Группа рибоциклиба (n=334) |      | Группа плацебо (n=334) |      |
|   | абс.                       | %    | абс.                   | %    |
| Медиана возраста, лет   | 62 (23–91)                 |      | 63 (29–88)             |      |
| Статус ECOG   |                            |      |                        |      |
| 0   | 205                        | 61,4 | 202                    | 60,5 |
| 1   | 129                        | 38,6 | 132                    | 39,5 |
| Статус рецепторов   |                            |      |                        |      |
| РЭ+   | 332                        | 99,4 | 333                    | 99,7 |
| РП+   | 271                        | 81,1 | 278                    | 83,2 |
| Заболевание de novo   | 114                        | 34,1 | 113                    | 33,8 |
| Безрецидивный период с момента окончания адъювантной терапии, мес |                            |      |                        |      |
| ≤12   | 4                          | 1,2  | 10                     | 3,0  |
| >12≤24  | 14                         | 4,2  | 15                     | 4,5  |
| >24   | 202                        | 60,5 | 195                    | 58,4 |
| Неизвестно  | 0                          | 0    | 1                      | 0,3  |
| Предшествующая (нео)адъювантная химиотерапия                      | 146                        | 43,7 | 145                    | 43,4 |
| Предшествующая (нео)адъювантная гормонотерапия                    | 175                        | 52,4 | 171                    | 51,2 |
| Анастрозол  | 47                         | 14,1 | 42                     | 12,6 |
| Эксеместан  | 19                         | 5,7  | 25                     | 7,5  |
| Гозерелин   | 6                          | 1,8  | 3                      | 0,9  |
| Летрозол  | 34                         | 10,2 | 25                     | 7,5  |
| Тамоксифен  | 140                        | 41,9 | 145                    | 43,4 |
| Другое  | 2                          | 0,6  | 4                      | 1,2  |
| Количество зон поражения  |                            |      |                        |      |
| 0   | 2                          | 0,6  | 1                      | 0,3  |
| 1   | 100                        | 29,9 | 117                    | 35,0 |
| 2   | 118                        | 35,3 | 103                    | 30,8 |
| ≥3  | 114                        | 34,1 | 113                    | 33,8 |
| Локализация метастазов  |                            |      |                        |      |
| Молочная железа   | 8                          | 2,4  | 11                     | 3,3  |
| Кости   | 246                        | 73,7 | 244                    | 73,1 |
| Только костные метастазы  | 69                         | 20,7 | 78                     | 23,4 |
| Висцеральное поражение  | 197                        | 59,0 | 196                    | 58,7 |
| Лимфатические узлы  | 133                        | 39,8 | 123                    | 36,8 |
| Другое  | 35                         | 10,5 | 22                     | 6,6  |

## Механизм действия ингибиторов циклинзависимых киназ

Клеточный цикл – это сложный механизм, обеспечивающий непрерывность жизнедеятельности клетки. Основная контрольная точка клеточного цикла – это фаза G1, когда опухолевая клетка может как продолжить находиться в фазе покоя – G0, так и начать подготовку к митозу, перейдя к фазе S. Неспособность воспринимать сигналы, подавляющие пролиферативную активность, – одна из основных характеристик опухолевой клетки [7, 8], что обуславливает беспрепятственный переход от фазы G1 к фазе S клеточного цикла и, таким образом, приводит к делению опухолевых клеток.

Переход от фазы G1 к фазе S обеспечивается каскадом ферментных реакций, ведущую роль в котором играет фосфорилирование белка-супрессора Rb (белок ретинобластомы). Эта реакция обеспечивается семейством циклинзависимых киназ 4 или 6 (CDK4/6). Ингибирование этих ферментов приводит к остановке реакции фосфорилирования Rb и в результате – к блокировке перехода от фазы G1 к фазе S. Кроме того, недавние данные свидетельствуют и о неогангиогенной активности CDK6, что также может вносить вклад в рост опухолевой ткани [9]. Таким образом, блокировка семейства ферментов CDK4/6 ведет к остановке роста

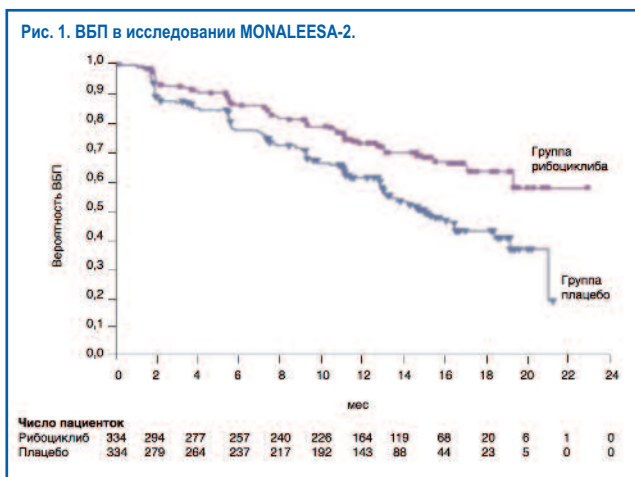
опухолевой ткани, блокируя бесконтрольную пролиферацию опухолевых клеток.

Активность нового класса препаратов именно для люминальных подтипов РМЖ была продемонстрирована *in vitro* [10] и обусловлена, вероятнее всего, влиянием активированных рецепторов эстрогенов (РЭ) на рост экспрессии циклина D1, являющегося регулятором семейства циклинзависимых киназ.

## Исследование MONALEESA-2

Эффективность и безопасность рибоциклиба в 1-й линии терапии гормоночувствительного РМЖ в комбинации с ингибиторами ароматазы были продемонстрированы в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы – MONALEESA-2 [11], результаты которого впервые представлены на ежегодном конгрессе European Society for Medical Oncology в 2016 г. в Копенгагене.

Критерии включения предусматривали участие больных, достигших менопаузы, с метастатическим или местно-рецидивирующим люминальным Her2/неу-отрицательным РМЖ, которые не получали лечения по поводу распространенного заболевания. Пациенты должны были иметь статус 0–1 по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), а также измеряемые проявления болезни или хотя бы один



литический очаг в костях. В исследование допускалось включение пациентов, которые ранее получали нестероидные ингибиторы ароматазы в адъювантном режиме при условии, если безрецидивный период составил более 12 мес. Пациенты с метастазами в центральной нервной системе, интервалом QT>450 мс на скрининге и неадекватным функционированием желудочно-кишечного тракта, которое могло бы повлиять на абсорбцию препарата, в исследовании не включались. Некоторые характеристики пациентов представлены в сводной таблице.

Пациенты получали комбинацию летрозолола 2,5 мг/сут внутрь ежедневно с рибоциклибом (600 мг/сут внутрь, дни 1–21 каждые 4 нед) или с плацебо в том же режиме. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 и стратифицированы в зависимости от наличия метастазов в легких или печени. Лечение прекращалось при прогрессировании или непереносимой токсичности и в случае смерти. По условиям исследования в случае токсичности допускалась поэтапная редукция дозы до 400 мг, а затем до 200 мг.

Первичной контрольной точкой исследования была ВБП, основной вторичной точкой являлась общая выживаемость. Другие вторичные контрольные точки исследования включали в себя общий объективный ответ, уровень общей клинической эффективности (объективный ответ + стабилизация, продолжающаяся более 24 нед), безопасность, а также качество жизни.

Набранная в исследование группа включала в себя 668 пациентов, которые были рандомизированы 1:1. Характеристики обеих групп были сбалансированы между собой. Медиана возраста составила 62 года, около 1/3 пациентов в каждой из групп имели установленный de novo диагноз РМЖ. У 22% пациентов проявления заболевания были ограничены костями, а 58,8% – имели висцеральное поражение.

На момент проведения первичного анализа (январь 2016 г.) лечение получали 195 пациентов в группе рибоциклиба и 154 – в группе плацебо. Лечение было прекращено в связи с прогрессированием заболевания в 26,0% случаев в исследуемой группе и в 43,7% – в группе сравнения. У 7,5% пациентов в 1-й группе причиной остановки лечения стали нежелательные явления, тогда как в группе плацебо по той же причине прекратили лечение 2,1% пациентов. Редукция дозы потребовалась 53,9% пациентов, получающих рибоциклиб, и 7,0% – получающих плацебо. Наиболее частой причиной снижения дозы препарата была нейтропения.

Исследование достигло своей первичной точки, и на момент первого анализа ВБП не была достигнута в исследуемой группе, а в группе сравнения составила 14,7 мес. Спустя 12 мес после начала лечения ВБП составила 72,8% в группе рибоциклиба и 60,9% – в группе плацебо, а через 18 мес – 63,0 и 42,2% соответственно. Выигрыш по ВБП наблюдался во всех группах, по которым проводилась стратификация. Обновленные данные, представленные на ASCO 2017 [12], показали результаты по ВБП через 24 мес: 54,7% против 35,9%. Итоговая медиана ВБП составила 25,3 мес в исследуемой группе и 16,0 мес – в группе плацебо (рис. 1). На данный момент имеется недостаточно информации для анали-

за общей выживаемости, однако исследователи планируют представить эти результаты в течение ближайших 2–3 лет.

Общий ответ на терапию был выше в группе исследуемого препарата – 40,7% против 27,5%, так же как и общая клиническая эффективность – 79,6% против 72,8% (оба различия достоверны).

Наиболее характерными нежелательными явлениями при использовании рибоциклиба оказались нейтропения (74,3% против 5,2%, 3–4-й степени – 59,3% против 0,9%), тошнота (51,5% против 28,5%), слабость (36,5% против 30,0%) и диарея (35,5% против 22,1%). Из побочных эффектов 3–4-й степени обращали на себя внимание гипертензия (9,9% против 10,9%), повышение аланинаминотрансферазы (9,3% против 1,2%) и аспартатаминотрансферазы (5,7% против 1,2%). Фебрильная нейтропения была диагностирована у 5 (1,5%) пациентов в исследуемой группе и не наблюдалась в группе плацебо. В обеих группах сообщалось о наличии инфекционных процессов, которые были представлены в основном мочевой инфекцией или инфекцией верхних дыхательных путей. В основном все случаи относились к 1 или 2-й степени тяжести в обеих группах, однако было зарегистрировано 2 (0,6%) случая 3-й степени в группе рибоциклиба. Интервал QTcF увеличивался более чем на 60 мс у 9 (2,7%) пациентов в исследуемой группе, чего не наблюдалось в группе сравнения.

Серьезные нежелательные явления были отмечены у 21,3 и 11,8% пациентов в 1 и 2-й группе соответственно. В процессе лечения было зарегистрировано 4 случая смерти: 3 – в группе рибоциклиба и 1 – в группе плацебо. Двое пациентов (по одному в каждой группе) погибли в результате прогрессирования основного заболевания, 1 пациент погиб по причинам, не связанным с исследуемым препаратом. Четвертый пациент погиб вследствие развившейся гипокалиемии 3-й степени и пролонгации интервала QT 2-й степени, что было обусловлено, по мнению исследователя, отсутствующим самостоятельным приемом пациентом метадона, который был запрещен к употреблению совместно с исследуемым лечением.

Таким образом, рибоциклиб продемонстрировал эффективность и безопасность при использовании в 1-й линии терапии гормоночувствительного РМЖ в комбинации с ингибиторами ароматазы. В марте 2017 г. препарат получил регистрацию от FDA, а в январе 2018 г. – в РФ (ЛП-004670). В настоящий момент продолжаются исследования, целью которых является расширение целевой популяции для применения нового ингибитора CDK4/6.

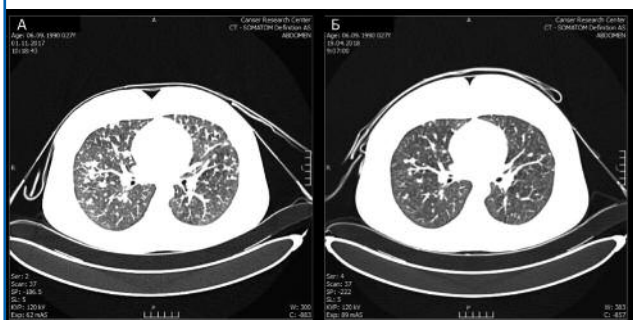
Так, в Сан-Антонио, США, в декабре 2017 г. были представлены результаты исследования MONALEESA-7 [13], которое изучало эффективность рибоциклиба среди пременопаузальных пациенток в комбинации с гормонотерапией по сравнению с применением только гормонотерапии. Исследование достигло первичной контрольной точки, показав увеличение ВБП в исследуемой группе пациенток (23,8 мес против 13 мес). Частичный ответ был зарегистрирован у 51% в группе исследуемой терапии против 36% – в группе плацебо. Данные по общей выживаемости пока недоступны.

Таким образом, можно сделать вывод, что эффективность рибоциклиба не ограничена какой-либо из групп пациенток: во всех поданализах исследования MONALEESA-2, а также среди пременопаузальных пациенток, отдельно представленных в исследовании MONALEESA-7, рибоциклиб продемонстрировал эффективность, безопасность и широкие перспективы использования.

Кроме того, ожидаются данные исследования MONALEESA-3 [14], в котором принимают участие не только пациентки с вновь возникшим метастатическим процессом, но и те, кто успел получить не более одной линии лечения по поводу распространенного заболевания. В исследовании предусмотрено изучение использования комбинации рибоциклиба с фулвестрантом в сравнении с применением только фулвестранта.

На данный момент также продолжается открытое исследование IIIb фазы COMPLEMENT-1 [15], которое ставит своей целью собрать дополнительные данные об эффективности и безопасности рибоциклиба в комбинации с летрозолом в 1-й линии терапии у пациентов с метастатическим

Рис. 2. Компьютерная томография грудной клетки до начала лечения (а), после 6-го цикла терапии (б).



люминальным РМЖ. В исследование планируется включить более 3 тыс. пациентов. Далее мы представляем клинический случай из собственного опыта использования рибоциклиба в рамках исследования COMPLEMENT-1.

### Клинический случай

Пациентка К., 27 лет, впервые обнаружила узловое образование в правой молочной железе в июле 2017 г. на фоне лактации (роды были в феврале 2017 г.). При обследовании в октябре 2017 г. по месту жительства был установлен и верифицирован рак правой молочной железы T4N1M1, метастазы в костях, легких. При осмотре: молочные железы несимметричны, правая чуть больше левой. Ареолы и соски не изменены. Из правого соска отмечаются белесые выделения. В правой молочной железе в верхненаружном квадранте пальпируется плотное опухолевое образование размером 5,0×5,5 см. Кожа над новообразованием не гиперемирована, слегка отечна. В ткани левой молочной железы – без узловых образований. В правой аксиллярной области пальпируются плотные подвижные умеренно болезненные лимфоузлы до 1,5 см в диаметре. Другие лимфоузлы, доступные пальпации, не увеличены.

При пересмотре гистологических препаратов в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина установлен инфильтративный рак неспецифического типа 2-й степени злокачественности. Иммуногистохимия: РЭ – 8б, рецепторы прогестерона (РП) – 3б, Her2/neu – 1+, Ki-67-50%. Руководствуясь современными рекомендациями по лечению гормоночувствительного РМЖ без «висцерального криза» у больных с сохраненным менструальным циклом, на I этапе в октябре 2017 г. была выполнена лапароскопическая тубовариэктомия. Тогда же начато введение бисфосфонатов. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза обнаружены следующие проявления заболевания: узел в правой молочной железе, метастазы в подмышечных лимфатических узлах, метастазы в костях (Th11–12, L2–3, L5), множественные метастазы в легких (рис. 2, а).

В ноябре 2017 г. пациентка начала лечение в рамках клинического исследования COMPLEMENT-1. К маю 2018 г. пациентка получает 7-й курс в запланированном режиме. Из токсичности: начиная с 1-го цикла терапии на 3-й неделе приема рибоциклиба отмечено развитие нейтропении 2-й степени без инфекционных осложнений. Начиная со 2-го курса отмечается периодически возникающая зудящая сыпь 1–2-й степени. В плановом порядке на фоне лечения пациентке была проведена вертебропластика Th11. По данным контрольного обследования уже после 3-го курса лечения отмечена выраженная положительная динамика со стороны метастазов в легких, также отмечалось снижение плотности пальпируемого образования в молочной железе, уменьшение его размеров. При контрольном обследовании после 6-го курса отмечены дальнейшее уменьшение числа и размеров метастазов в легких (рис. 2, б), частичная репарация в имеющихся литических костных метастазах. Следует отметить, что выбранный вариант терапии позволяет пациентке сохранять свою полную социальную активность и не мешает выполнять ее основное предназначение – быть красивой любящей мамой и растить ребенка.

### Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. / *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. [in Russian]
2. Anderson WF et al. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 27–36.
3. Ignatov A et al. Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018 Apr 19.
4. Beaver JA et al. The BOLERO-2 trial: The addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Future Oncol* 2012; 8: 651–7.
5. Di Leo A et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (1): 87–100.
6. Finn R et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (1): 25–35.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57–70.
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011; 144: 646–74.
9. Kollmann K et al. A kinase-independent function of CDK6 links the cell cycle to tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2013; 24: 167–81.
10. Casimiro MC et al. Cyclin D1 determines estrogen signaling in the mammary gland in vivo. *Mol Endocrinol* 2013; 27: 1415–28.
11. Hortobagyi G et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1738–48.
12. Hortobagyi G et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl): 1038.
13. Tripathy D et al. 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium. December 5–9, 2017. Abstract GS2-05.
14. Fasching P et al. Phase III study of ribociclib (LEE011) plus fulvestrant for the treatment of postmenopausal patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) who have received no or only one line of prior endocrine treatment (ET): MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2016; 34 (15 Suppl).
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02941926>

### Сведения об авторах

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, зам. директора по онкологии, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логанова». E-mail: zhukova.lyudmila@rambler.ru

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Гордеева Ольга Олеговна – клинический аспирант отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Лубеникова Елена Владимировна – врач-онколог отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

# Первые результаты национальной программы диагностики и лечения HER2-положительного рака молочной железы в Туркменистане

М.Б.Бердимырадова, С.М.Хаджиев✉, Д.Н.Хоммадова, Г.О.Полатова, А.О.Какаджанова, Ч.Б.Батыров, Д.Н.Пенаев, Б.Г.Агаева, Г.А.Аннабердиева

Научно-клинический центр онкологии Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана, г. Ашхабад, пр. Арчабил

✉ serdar.meredovich71@mail.ru

В представленной статье отражены изменения в диагностике и лечении раннего и распространенного HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ) в Туркменистане с 2010 по 2018 г. С 2010 г. в Туркменистане была введена программа ранней диагностики РМЖ, доля выявления РМЖ на I–II стадиях в стране увеличилась на 8,8%, достигнув 69,6% в 2017 г. С декабря 2016 г. HER2-тестирование опухолей молочной железы стало проводиться автоматизированным методом; объемы проведенных иммуногистохимических исследований выросли в 2 раза за период с декабря 2016 по декабрь 2017 г., а доля определения HER2-статуса у пациенток с вновь выявленным заболеванием достигла 99%. С 2016 г. в стране стартовала централизованная программа таргетной терапии HER2-положительного РМЖ с включением трастузумаба и пертузумаба, сначала для пациенток с распространенными стадиями, а затем и для пациенток с ранним HER2-положительным РМЖ. Первый опыт применения анти-HER2-терапии в Туркменистане при распространенных стадиях показал обнадеживающие результаты: высокую долю клинической эффективности и благоприятный профиль безопасности лечения. Первые результаты неoadъювантной химиотерапии с анти-HER2-блокадой подтвердили высокую долю полных морфологических регрессов при HER2-положительном РМЖ, что позволяет надеяться на высокие показатели выживаемости в будущем.

**Ключевые слова:** HER2-положительный рак молочной железы, программа ранней диагностики и лечения HER2-положительного рака молочной железы в Туркменистане, результаты HER2-тестирования в Туркменистане, неoadъювантная системная терапия, полный морфологический ответ.

**Для цитирования:** Бердимырадова М.Б., Хаджиев С.М., Хоммадова Д.Н. и др. Первые результаты национальной программы диагностики и лечения HER2-положительного рака молочной железы в Туркменистане. Современная Онкология. 2018; 20 (2): 42–44. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.42-44

## Review

## The first results of the national programme for the diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer in Turkmenistan

M.B.Berdimyradova, S.M.Khadjiev✉, D.N.Khommadova, G.O.Polatova, A.O.Kakajanova, Ch.B.Batyrov, D.N.Penayev, B.G.Agayeva, G.A.Annaberdiyeva

Scientific and Clinical Center of Oncology of the Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan, Ashgabat, pr. Archabil

✉ serdar.meredovich71@mail.ru

## Abstract

The article deals with the changes in diagnosis and treatment of early and advanced HER2-positive breast cancer (BC) in Turkmenistan during 2010–2018. Early BC detection programme started in Turkmenistan in the year 2010 and the percentage of stage I-II BC detection in the country increased by 8.8% and reached 69.6% in 2017. Automated HER2-testing method in diagnostic breast tumors was carried out in December 2016; the number of immunohistochemical studies was increased in 2 times from December 2016 to December 2017 and the percentage of HER2 status assessment in patients with newly diagnosed disease reached 99%. The central programme of targeted therapy for HER2-positive BC with trastuzumab and pertuzumab, first in patients with advanced-stage cancer, and then in patients with early HER2-positive BC started within the country in 2016. The first results of the application of anti-HER2 therapy in Turkmenistan of advanced-stage cancer showed promising results: the higher clinical efficacy and favourable safety profile in the treatment. The first results of anti-HER2 blockade in the neoadjuvant chemotherapy confirmed the high percentage of the complete morphological regression in HER2-positive BC, and gave us hope for the future associated with higher survival rates.

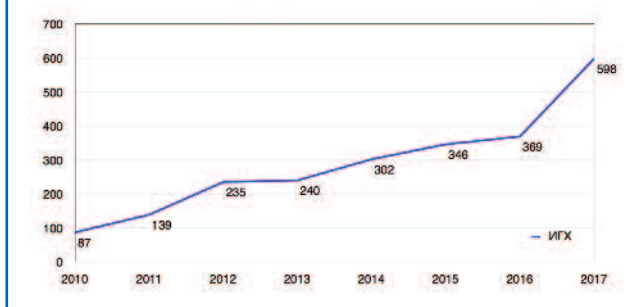
**Key words:** HER2-positive breast cancer, the programme of early diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer in Turkmenistan, HER2 testing results in Turkmenistan, neoadjuvant systemic therapy, complete morphological response.

**For citation:** Berdimyradova M.B., Khadjiev S.M., Khommadova D.N. et al. The first results of the national programme for the diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer in Turkmenistan. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 42–44. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.42-44

В структуре онкологической заболеваемости женского населения Туркменистана рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место, в 2016 г. заболеваемость РМЖ составила 16,7 случая на 100 тыс. женского населения. Улучшение диагностических возможностей, а

также обширная просветительская работа с женским населением страны привели к росту выявляемости РМЖ на I–II стадиях на 8,8%. В 2017 г. доля РМЖ I–II стадии в Туркменистане достигла 69,6%. Улучшение результатов лечения РМЖ невозможно без мультидисциплинарного подхода, ос-

Динамика определения HER2-статуса при РМЖ в Туркменистане (число пациенток с выполненным ИГХ-анализом).



нованного на биологических особенностях опухоли [1, 2]. Среди биологических подтипов опухоли особенно выделяется HER2-положительный РМЖ, обладающий агрессивным течением, резистентностью к стандартным режимам лечения, ранним висцеральным метастазированием, а также склонностью к поражению головного мозга [3]. Первым таргетным препаратом для лечения HER2-положительного РМЖ стал трастузумаб. Начиная с 1998 г. трастузумаб стал успешно применяться для лечения HER2-позитивного метастатического РМЖ, а затем вошел в клиническую практику для адьювантной и неоадьювантной терапии HER2-положительного раннего РМЖ [4]. Однако для решения вопроса о назначении анти-HER2-терапии необходима информация о HER2-статусе опухоли, полученная при иммуногистохимическом (ИГХ) или генетическом исследовании опухоли [5].

Определение экспрессии HER2-статуса при РМЖ в Туркменистане на базе НКЦО Туркменистана стало возможным с июля 2010 г. Однако изначально ИГХ-исследование выполнялось ручным методом, что являлось довольно трудоемким процессом. С декабря 2016 г. HER2-тестирование опухолей молочной железы стало проводиться на базе НКЦО с помощью автоматизированной системы Ventana BMK XT. Объемы проведенных ИГХ-исследований по определению HER2-статуса выросли в 2 раза за период с декабря 2016 по декабрь 2017 г., а доля определения HER2-статуса у пациенток с вновь выявленным заболеванием достигла 99% (см. рисунок).

Частота выявления HER2-положительного РМЖ составила 18,9%, что полностью согласуется с результатами HER2-тестирования в других странах [6, 7]. Возможности нового оборудования позволяют также оценивать наличие амплификации гена HER2 путем *in situ*-гибридизации (SISH, CISH, FISH). В течение 1 года в изученных 35 образцах с неопределенным результатом HER2-тестирования (HER2-2+) амплификация гена HER2 была выявлена у 12 пациенток, что позволило им назначить таргетную терапию.

Наряду с улучшением диагностики РМЖ с 2016 г. реализуется программа здравоохранения Туркменистана по доступу к анти-HER2-терапии. В Туркменистане для лечения больных HER2-2-позитивным РМЖ зарегистрировано три таргетных препарата: трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб – эмтанзин. Первый назначается на всех этапах терапии – в неоадьювантном и адьювантном режимах, а также при лечении метастатического РМЖ. Применение трастузумаба в адьювантном режиме в общемировой практике показало значимое снижение риска рецидива и смерти от РМЖ [8, 9]. В соответствии с мировыми рекомендациями по адьювантной терапии раннего HER2-положительного РМЖ у наших пациенток трастузумаб применялся после окончания химиотерапии антрациклинами, в комбинации с паклитаксолом или доцетаксолом [10–12]. Из 127 пациенток с HER2-положительным РМЖ, получивших таргетное лечение за период с декабря 2016 по февраль 2018 г., 76 больных получили адьювантную терапию трастузумабом: с I стадией – 2 пациентки, IIa стадией – 27, IIb стадией – 26, IIIa–C стадией – 21 больная. В настоящее время данные пациентки находятся на динамическом наблюдении у онкологов.

Неоадьювантное лечение, первичной целью которого было достижение операбельного статуса при неоперабельном местно-распространенном РМЖ, в настоящее время становится значимым и при ранних стадиях заболевания [13–17]. Степень морфологического регресса опухоли является важнейшим показателем непосредственной оценки эффективности неоадьювантного лечения, позволяющим повысить радикальность и косметические результаты хирургического лечения больных РМЖ [1, 4]. Последовательные комбинации антрациклинов и таксанов – наиболее часто применяемый режим неоадьювантной химиотерапии при всех биологических подтипах РМЖ, ассоциируется с высокой частотой клинического и морфологического ответа. По данным крупных рандомизированных исследований, усиление анти-HER2-блокады в неоадьювантных режимах (трастузумаб + пертузумаб) приводит к увеличению частоты полных морфологических регрессий [18, 19]. В клинике НКЦО Туркменистана за период с октября 2017 по март 2018 г. 15 пациенток с HER-2-положительным РМЖ IIb–IIIc стадии получали таргетную терапию в неоадьювантном режиме. Больным проводилось 4 курса АС (доксорубин, циклофосфан), с дальнейшим переключением на еженедельное введение паклитаксела 80 мг/м<sup>2</sup>, 12 введений, одновременно с введением трастузумаба ± пертузумаба каждые 3 нед. К настоящему времени прооперированы 10 больных (4 пациентки получали двойную анти-HER2-блокаду в неоадьювантном режиме; 6 – химиотерапию с трастузумабом). Частота достижения полного морфологического ответа (4 степени, по классификации Г.А.Лавниковой) составила 50% (3 из 6 пациенток, получивших неоадьювантную химиотерапию с трастузумабом), частичный ответ (патоморфоз 2-й степени) отмечен у 1 больной и у 2 – выраженный ответ (патоморфоз 3-й степени). У пациенток, получивших двойную анти-HER2-блокаду в неоадьювантном режиме, доля полных морфологических регрессий составила 50% (2 из 4 пациенток), а еще у 2 женщин ответ опухоли на лечение был выраженным (3-я степень лекарственного патоморфоза). Пациентки продолжают адьювантную терапию трастузумабом.

У 36 пациенток с метастатическим HER2-положительным РМЖ проводилась таргетная терапия трастузумабом (20 пациенток) или комбинацией трастузумаб + пертузумаб (16 пациенток). Период наблюдения за пациентками составил 14 мес. У 8 пациенток отмечалось прогрессирование заболевания, они получали дальнейшую терапию Кадсиллой; у 17 больных отмечена стабилизация заболевания, у 10 – частичный ответ и у 1 пациентки – полный регресс всех проявлений заболевания.

Одним из самых распространенных нежелательных явлений при проведении таргетной анти-HER2-терапии является нарушение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [3, 4, 18, 19]. В НКЦО Туркменистана проводился мониторинг ФВЛЖ каждые 3 мес. У 3 больных отмечалось снижение ФВЛЖ < 50%, носившее обратимый характер, не повлекшее прекращения лечения. У 1 пациентки на лечении трастузумабом отмечалось нарушение сердечного ритма, спустя 1 мес после лечения кардиолога пациентка продолжила таргетную терапию.

Таким образом, благодаря комплексной национальной программе Туркменистана по улучшению морфологической диагностики и доступу к анти-HER2-терапии появилась возможность проведения эффективной терапии больным с HER2-положительным РМЖ. Лечение трастузумабом или комбинацией трастузумаба и пертузумаба позволило добиться высоких показателей эффективности лечения. У пациенток, получивших неоадьювантную терапию с анти-HER2-блокадой, в половине случаев был достигнут полный морфологический ответ, что позволяет предположить высокие показатели выживаемости у данных пациенток в будущем. Активное внедрение анти-HER2-блокады в адьювантные режимы лечения раннего HER2-положительного РМЖ у пациенток Туркменистана позволяет надеяться на существенное снижение риска рецидива и смерти от РМЖ.



Литература/References

1. Колядина ИВ, Поддубная ИВ, Павликова ОА и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? Современная Онкология. 2017; 19 (1): 9–16. / Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Pavlikova OA et al. The evolution of neoadjuvant approach in primary operable breast cancer last decade: modern trend or a real clinical practice? *Journal of Modern Oncology*. 2017; 19 (1): 9–16. [in Russian]
2. Колядина ИВ, Поддубная ИВ, van de Velde CJH и др. Биологическая и прогностическая роль размера опухоли (T1a, T1b и T1c) при раке молочной железы I стадии (опыт международного сотрудничества). *Совр. технологии в медицине*. 2014; 6 (3): 28–35. / Kolyadina IV, Poddubnaia IV, van de Velde CJH et al. Biologicheskaia i prognosticheskaia rol' razmera opukhvoli (T1a, T1b i T1c) pri rake molochnoi zbelezy I stadii (opyt mezhdunarodnogo sotrudnichestva). *Sovr. tekhnologii v meditsine*. 2014; 6 (3): 28–35. [in Russian]
3. Capelan M, Pugliano L, de Azambuja E et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 (Issue 2): 273–82. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds328>
4. Колядина ИВ, Поддубная ИВ. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). *Современная онкология*. 2014; 4: 10–20. / Kolyadina IV, Poddubnaya IV. Modern possibilities of HER2 positive breast cancer treatment (based on clinical trials). *Journal of Modern Oncology*. 2014; 4: 10–20. [in Russian]
5. Франк ГА, Завалишина ЛЭ, Данилова НВ и др. Морфологическое исследование HER2-статуса рака молочной железы и желудка. *Методические рекомендации и атлас. Архив патологии*. 2013; 75: 2. / Frank GA, Zavalishina LE, Danilova NV et al. Morfologicheskoe issledovanie HER2-statusa raka molochnoi zbelezy i zbeludka. *Metodicheskie rekomendatsii i atlas. Arkhiv patologii*. 2013; 75: 2. [in Russian]
6. Поддубная ИВ, Франк ГА, Ягудина РИ и др. Результаты эпидемиологической программы скрининга HER2-статуса у пациенток с раком молочной железы в федеральных округах Российской Федерации за 2015 г. *Современная Онкология*. 2016; 18 (3): 19–26. / Poddubnaya IV, Frank GA, Yagudina RI et al. The results of epidemiological screening program of HER2 status in patients with breast cancer in the federal districts of the Russian Federation in 2015. *Journal of Modern Oncology*. 2016; 18 (3): 19–26. [in Russian]
7. Поддубная ИВ, Колядина ИВ, Калашиников НД и др. Популяционный «портрет» рака молочной железы в России: анализ данных российского регистра. *Современная Онкология*. 2015; 17 (1): 25–9. / Poddubnaya IV, Kolyadina IV, Kalashnikov N.D. et al. A population-based portrait of breast cancer in Russia: a Cancer Register-based analysis in Russian. *Journal of Modern Oncology*. 2015; 1: 25–9. [in Russian]
8. Иванов ВГ, Жильцова ЕК, Иванова ОА, Бараш НЮ. Критерии оценки эффективности неoadъювантных и адъювантных методов лечения рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2013; 3: 35–41. DOI: 10.18027/2224-5057-2013-3-35-41 / Ivanov V.G., Zbil'tsova E.K., Ivanova O.A., Barash N.Yu. Kriterii otsenki effektivnosti neoad'iuvantnykh i ad'iuvantnykh metodov lecheniia raka molochnoi zbelezy. *Zlokachestvennye opukhvoli*. 2013; 3: 35–41. DOI: 10.18027/2224-5057-2013-3-35-41 [in Russian]
9. Колядина ИВ, Поддубная ИВ, Франк ГА и др. Гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое и прогностическое значение. *Злокачественные опухоли*. 2015; 1 (12): 31–40. / Kolyadina IV, Poddubnaia IV, Frank GA et al. Geterogenost' raka molochnoi zbelezy I stadii: biologicheskoe i prognosticheskoe znachenie. *Zlokachestvennye opukhvoli*. 2015; 1 (12): 31–40. [in Russian]
10. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533–46. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv221>
11. Senkus E, Kyriakides S, Onco S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: v8–30. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv298>
12. Gradisbar WJ, Anderson BO, Balassanian R et al. Breast cancer (Version 2.2016) National Comprehensive Cancer Network; 2016. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
13. Москвина ЛВ, Андреева ЮЮ, Илатовская МЕ и др. Современный подход к диагностике и оценке лечебного эффекта неoadъювантной терапии при раке молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2017; 1 (22): 38–41. / Moskvina LV, Andreeva Yu.Yu., Ilatovskaia ME et al. Sovremennyy podkhod k diagnostike i otsenke lechnogo efekta neoad'iuvantnoi terapii pri rake molochnoi zbelezy. *Zlokachestvennye opukhvoli*. 2017; 1 (22): 38–41. [in Russian]
14. Cain H, Macpherson IR, Beresford M et al. Dixon Neoadjuvant therapy in early breast cancer: treatment considerations and common debates in practice. *J Clin Oncol* 2017; 29: 642–52.
15. Woolmark N, Wang J, Mamounas E et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 2001: 96–102. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469>
16. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 29: 4224–37. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2001.19.22.4224>
17. Mauri D, Paulidis N, Iaconidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97.
18. Белохвостова АС, Рагулин ЮА. Возможности терапии HER-2-позитивного местно-распространенного рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015; 1. / Belokhvostova AS, Ragulin Iu.A. Vozmozhnosti terapii HER-2-pozitivnogo mestno-rasprostranennogo raka molochnoi zbelezy. *Opukhvoli zhen'skoi reproduktivnoi sistemy*. 2015; 1. [in Russian]
19. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neo-adjuvant 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* 2011; 13 (1): 25–32. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9

Сведения об авторах

**Бердимырадова Миве Бердимырадовна** – директор НКЦ онкологии  
**Хаджиев Сердар Мередович** – зав. научно-клиническим отделением маммологии НКЦ онкологии. E-mail: serdar.meredovich71@mail.ru  
**Хоммадова Дженнет Нурмухаммедовна** – врач-химиотерапевт НКЦ онкологии  
**Полатова Гулендам Овезовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-клинического отделения маммологии НКЦ онкологии  
**Какаджанова Айна Оджаровна** – врач-патоморфолог научно-клинического отделения патоморфологии НКЦ онкологии  
**Батыров Чары Байрамович** – науч. сотр. научно-клинического отделения маммологии НКЦ онкологии  
**Пенаев Дурды Назарович** – мл. науч. сотр. научно-клинического отделения маммологии НКЦ онкологии  
**Агаева Бахар Гаратаевна** – врач-терапевт НКЦ онкологии  
**Аннабердиева Галина Атаджановна** – врач-химиотерапевт НКЦ онкологии

# Постмастэктомический синдром: вторичная лимфедема верхних конечностей после комбинированного лечения рака молочной железы (обзор литературы и собственные результаты)

А.М.Степанова<sup>✉1</sup>, А.М.Мерзлякова<sup>1</sup>, М.М.Хуламханова<sup>1</sup>, О.П.Трофимова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉stepanovas@list.ru

Постмастэктомический синдром и лимфедема после комбинированного лечения рака молочной железы значительно ухудшает качество жизни пациентов, их психоэмоциональное состояние. Лечение данной патологии всегда носит комбинированный характер и включает в себя элементы полной противоопухолевой терапии, прессотерапию, селективную вазоактивную электростимуляцию и низкочастотную магнитотерапию. Наилучшие результаты терапии достигаются при раннем выявлении и начале лечения. Комплексное лечение лимфедемы не влияет на течение онкологического заболевания.

**Ключевые слова:** постмастэктомический синдром, лимфедема, комплексная реабилитация, рак молочной железы.

**Для цитирования:** Степанова А.М., Мерзлякова А.М., Хуламханова М.М., Трофимова О.П. Постмастэктомический синдром: вторичная лимфедема верхних конечностей после комбинированного лечения рака молочной железы (обзор литературы и собственные результаты). Современная Онкология. 2018; 20 (2): 45–49. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.45-49

## Original article

### The post-mastectomy syndrome: the secondary lymphedema after the combined treatment of breast cancer (the literature review and own results)

A.M.Stepanova<sup>✉1</sup>, A.M.Merzlyakova<sup>1</sup>, M.M.Khulamhanova<sup>1</sup>, O.P.Trofimova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉stepanovas@list.ru

#### Abstract

The post-mastectomy syndrome and lymphedema after the combined treatment of breast cancer, significantly worsen the quality of life of patients, their psycho – emotional state. The treatment of this disease is always combined in nature, and involves elements of the Complex Decongestive Therapy, pneumatic compression, mild electrical stimulation and low-frequency magnetic therapy. The best results of therapy are achieved with early detection and treatment. Complex treatment of lymphedema does not affect the course of cancer.

**Key words:** post-mastectomy syndrome, lymphedema, complex rehabilitation, breast cancer.

**For citation:** Stepanova A.M., Merzlyakova A.M., Khulamhanova M.M., Trofimova O.P. The post-mastectomy syndrome: the secondary lymphedema after the combined treatment of breast cancer (the literature review and own results). Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 45–49. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.45-49

Одним из самых частых осложнений, развивающихся после комбинированного лечения рака молочной железы (РМЖ) является постмастэктомический синдром. Постмастэктомический синдром – это совокупность клинических проявлений в виде дефекта молочной железы после резекции/мастэктомии, рубцовых изменений подмышечной области (тугоподвижность/контрактура плеча), брахиоплексита и отека верхних конечностей (лимфедемы). Механизм развития постмастэктомического синдрома сложен. Операционная травма в ходе лимфодиссекции приводит к реактивному воспалению с дальнейшим образованием фиброзных и рубцовых изменений, приводящих к

компрессии сосудисто-нервного пучка, развитию контрактуры и нарушению лимфооттока. Процесс еще больше отягощается проведением последующей лучевой терапии [1].

Лимфедема – это хроническое прогрессирующее заболевание, связанное с накоплением жидкости в интерстициальных тканях, развивающееся вследствие нарушения транспорта лимфы. До появления методики биопсии сигнального лимфоузла частота развития вторичной лимфедемы была крайне высока и составляла 34–94% в зависимости от объема лимфодиссекции [2]. По данным разных авторов, частота развития лимфедемы после биопсии сигнального лимфоузла составляет 5–8% [3].

Лимфедема после комбинированного лечения РМЖ значительно ухудшает качество жизни, психоэмоциональное состояние пациенток, приводя к эмоциональному дистрессу, беспокойству, нарушению образа тела [4, 5]. Зачастую страх развития лимфедемы заставляет пациенток целиком менять стиль жизни, в надежде избежать данное осложнение. Также показано, что развитие постмастэктомического синдрома и лимфедемы приводит к стойкому снижению трудоспособности у 34–43% прооперированных больных. Значительными являются и экономические потери, связанные с этим осложнением [6]. В США подсчитано, что стоимость лечения пациенток с имеющейся вторичной лимфедемой после комбинированного лечения РМЖ на 14,877–23,167 дол. США больше, чем у тех, кому удалось избежать подобного осложнения [7].

К факторам, способствующим развитию лимфатического отека, традиционно относятся подмышечная лимфодиссекция [8], лучевая терапия, в том числе и без включения регионарных зон в область облучения [9]. Наиболее крупное исследование последних лет, посвященное определению факторов риска, приводящих к развитию лимфедемы, было выполнено в 2017 г. R.Pereira и соавт. [8]. В данную работу были включены 964 пациентки с вторичной лимфедемой, которые наблюдались 10 лет после комбинированного лечения РМЖ. Через 2 года после хирургического лечения лимфатический отек был впервые выявлен у 13,5% пациенток, через 5 лет после операции – в 30,2% случаев, через 10 лет – у 41,1% пациенток. В ходе работы было отмечено, что к факторам, приводящим к повышенному риску развития лимфедемы, относятся лучевая терапия (отношение рисков – ОР 2,19, 95% доверительный интервал – ДИ 1,63–2,94), ожирение (ОР 1,52, 95% ДИ 1,20–1,92), наличие серомы после операции (ОР 1,46, 95% ДИ 1,14–1,87), проведение химиотерапии в конечность на стороне операции (ОР 1,45, 95% ДИ 1,12–1,87) и большое количество пораженных лимфатических узлов (ОР 1,41, 95% ДИ 1,11–1,80).

Также во многих исследованиях было показано, что химиотерапия таксанами приводит к развитию лимфатического отека вскоре после завершения системного лечения [10]. J.Hidding и соавт. в ходе работы также показали увеличение частоты развития лимфедемы на фоне проведения полихимиотерапии по схеме доцетаксел + доксорубин + циклофосфамид по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) [11]. Кроме того, высокий индекс массы тела и артериальная гипертензия значительно увеличивают частоту развития лимфедемы [12]. Также описаны определенные факторы образа жизни, влияющие на развитие лимфатического отека, такие как повторяющиеся движения конечности на стороне операции, подъем тяжести, инъекции в конечность на стороне операции, перелет на самолете и другие.

Измерение объема конечности является «золотым стандартом» в диагностике лимфедемы. Объем конечности определяется тремя основными методиками: измерением окружности конечности, методом вытеснения воды, периметрией. Лимфосцинтиграфия, магнитно-резонансная томография, определение биоимпеданса являются уточняющими методами.

Как и при других заболеваниях, раннее выявление лимфедемы крайне важно. Постоянный динамический контроль за женщинами, находящимися в группе риска развития лимфедемы, позволяет выявить отек на доклинических стадиях. Доказано, что ранняя диагностика и лечение вторичной лимфедемы приводит к регрессу лимфедемы в 87% случаев. В связи с этим National Lymphedema Network в 2012 г. были опубликованы рекомендации, согласно которым обучение пациенток, периодические контрольные осмотры позволяют выявить лимфедему на доклинических стадиях, что значительно уменьшает частоту прогрессирования отека, на фоне которого наиболее часто развиваются осложнения [13].

Вторичная лимфедема зачастую приводит к таким инфекционным осложнениям, как рожистое воспаление, склонное к рецидивирующему течению, лимфангоиту. Часто встречается и тромбоз вен верхних конечностей. На

фоне длительно текущей лимфедемы III стадии 4-й степени в 5% случаев развивается лимфоангиосаркома (синдром Стюарта–Тревса) [14]. Данный синдром был впервые описан Stewart и Treves в 1948 г. Его распространенность в США составляет 1,6 на 100 тыс. населения. По данным других авторов, при длительно текущей лимфедеме (10 и более лет) частота развития лимфоангиосаркомы составляет 10% [15].

Лечение вторичной лимфедемы направлено на улучшение лимфооттока за счет стимуляции работы уже существующих лимфатических сосудов или формирующихся коллатералей. При этом основными задачами комплексной реабилитации являются уменьшение отека, усиление лимфодренажа, уменьшение фиброза кожных покровов, предоставление информации пациентам о правилах профилактики и способах лечения лимфедемы.

Согласно рекомендациям American Specialty Health (ASH) 2013 г., полная противоотечная терапия (Complex Decongestive Therapy, CDТ) является «золотым стандартом» лечения лимфедемы. Это комплексная программа, включающая в себя применение компрессионной терапии (ношение компрессионного трикотажа и/или бинтование), мануальный лимфодренаж, применение комплекса физических упражнений и уход за кожей пораженной конечности. Многочисленные рандомизированные клинические исследования показали достоверное уменьшение отека и болевого синдрома на фоне применения полной противоотечной терапии [16, 17].

Кроме того, по данным ASH, некоторые методы лечения показывают свою эффективность в сочетании с элементами полной противоотечной терапии. К таким методам относятся перемежающаяся пневмокомпрессия (прессотерапия), низкоинтенсивная лазеротерапия, низкочастотная магнитотерапия, электротерапия.

Прессотерапия зарекомендовала себя как безопасная и эффективная методика в сочетании с полной противоотечной терапией [18, 19]. При сдавливании тканей избыток венозной крови и межклеточной жидкости выдавливается в магистральные вены и лимфатические сосуды. В результате увеличивается пропускная способность путей оттока крови и лимфы, раскрываются бездействующие коллатеральные вены, анастомозы и лимфатические сосуды, улучшается снабжение клеток кислородом, уменьшаются отеки, снижается застой крови и риск тромбообразования и воспаления в варикозных венах, падает объем межклеточной жидкости в тканях. Однако в исследовании M.Boris и соавт. [20] было показано, что выполнение только прессотерапии может приводить к прогрессированию лимфедемы за счет того, что при проведении процедур из пораженной конечности удаляется лишь жидкая фракция, а крупнодисперсный белок, который является осмотически активным, остается, что приводит к повторному накоплению жидкости и рецидиву отека. Таким образом, выполнение прессотерапии изолированно не показано, а в сочетании с другими методиками и с полной противоотечной терапией дает стойкий положительный эффект в лечении лимфедемы [21].

С 1990-х годов, в том числе и в России, начали проводиться исследования по применению низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в онкологии, в том числе в лечении вторичной лимфедемы [22, 23]. Было отмечено, что воздействие НИЛИ стимулирует лимфоангиогенез, моторику лимфатических сосудов, активность макрофагов и местный иммунитет, уменьшает скорость фибрирования мягких тканей [24]. В ходе крупных рандомизированных исследований была показана эффективность НИЛИ как в уменьшении отека, так и в лечении болевого синдрома, который зачастую сопровождает лимфедему после комбинированного лечения РМЖ [25]. В 2017 г. это было подтверждено в исследовании G.Baxter и соавт. и отмечена безопасность этой методики у онкологических больных [26].

В последнее время все чаще применяются аппараты селективной вазоактивной электростимуляции в лечении лимфедемы. Специально разработанная форма тока данных аппаратов воздействует на гладкие мышцы лимфатических сосудов, изменяет интерстициальное давление, что помогает лимфатической абсорбции [27], увеличивает лимфо-

отток [28], улучшает транспорт белков. N.Piller и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании был показан значительный лечебный эффект данного вида тока в сочетании с полной противоотечной терапией на лимфедему, в том числе и в стадии фиброза [29].

Низкочастотная магнитотерапия доказала свою эффективность и имеет патофизиологическое обоснование своего использования при лимфатическом отеке [30]. Магнитное поле обладает противоотечным эффектом, улучшает трофику тканей пораженной конечности и уменьшает болевой синдром. Его использование целесообразно в комбинации с другими методиками лечения лимфедемы [31].

В последнее время все больше литературы посвящено оценке эффективности применения кинезиологического тейпирования в лечении лимфатического отека. Кинезиологическое тейпирование (кинезитерапия) – терапевтический метод восстановительного лечения, основанный на естественных методиках оздоровления организма с использованием механизмов координации движений, регуляции болевой чувствительности, микроциркуляции, лимфатической системы, модифицируемых с помощью аппликаций кинезиотейпами – специальными эластичными клейкими лентами (тейпами) шириной 5 см, выполненными из 100% хлопка и покрытыми гипоаллергенным акриловым клеем. Считается, что одно из направлений использования метода кинезиотейпинга – это устранение отеков различной этиологии за счет «фасциального» лимфодренирующего эффекта, обусловленного созданием градиента внутритканевого давления под зоной наложения тейпа и вне зоны тейпирования, а также за счет «элевации» кожи над подлежащими тканями с формированием выраженных кожных складок. Данные об эффективности значительно разнятся: некоторые авторы утверждают, что кинезиологическое тейпирование способно полностью заменить бинтование и другие виды компрессионной терапии [32], другие описывают недостаточную эффективность данной методики [33, 34]. Поэтому вопрос о применении кинезиотейпинга остается спорным.

## Материалы и методы

В отделении реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России за период с 2012 по 2017 г. проходили реабилитацию 287 пациенток с постмастэктомическим синдромом и лимфедемой разной степени выраженности. Средний возраст составил  $55,7 \pm 8,3$  года. Диагностика лимфедемы проводилась путем визуального осмотра, измерения окружности конечности по сравнению со здоровой стороной. В дальнейшем объем подсчитывался по формуле усеченного конуса:

$$H \times (C^2 + C \times c + c^2) / 12\pi,$$

где  $H$  – высота конуса,  $C$  – верхняя окружность усеченного конуса,  $c$  – основание конуса. Подсчет объема пораженной конечности по данной формуле продемонстрировал простоту использования, высокую достоверность результатов. В работе для ранней диагностики лимфедемы также применялся метод периметрии (исследование объема и структуры конечности с использованием инфракрасного лазерного излучения).

Терапия начиналась после дообследования в объеме ультразвуковой компьютерной томографии вен пораженной конечности (для исключения тромбоза глубоких вен), общего и биохимического анализа крови, электрокардиографии. На момент начала комбинированной реабилитации исключалось прогрессирование основного заболевания.

Всем пациенткам рекомендовалась компрессионная терапия в виде ношения компрессионного трикотажа II–III класса компрессии в течение дня или бинтование. При III стадии лимфедемы (по классификации Международного общества лимфологов – Society of Lymphology, ISL) применялось эластичное бинтование системой «Mobiderm». Компрессионная терапия сочеталась с занятиями лечебной физкультурой (ЛФК), медикаментозной терапией: препаратами группы венотоников, в том числе местно, вазодилаторов (Трентал), иммуномодуляторов (Флогэнзим).

Кинезиологическое тейпирование больной с постмастэктомическим синдромом: лимфедемой левой верхней конечности 1-й степени II стадии (ISL)



Комплексная реабилитация помимо компрессионной терапии и ЛФК включала в себя мануальный дренирующий массаж пораженной лимфедемой конечности и спины, прессотерапию на аппаратах Lymphamat/BTL-6000 Lymphastim, низкочастотную магнитотерапию на область конечности от аппаратов BTL-5000/EASY Quatro Pro (ASAlaser), селективную вазоактивную электростимуляцию от аппарата Physiomed Body Drain. Процедуры проводились в течение 12–15 дней, ежедневно. Курс повторялся через 3 мес.

В ходе работы также сравнивалась эффективность применения классической компрессионной терапии (компрессионный трикотаж/бинтование) с методом кинезиологического тейпирования, которое проводилось по стандартной противоотечной методике (верная техника), в сочетании с комплексной реабилитацией (кинезиологическое тейпирование,  $n=15$ ; классическая компрессионная терапия – группа контроля,  $n=15$ ); см. рисунок. Группы были сопоставимы по стадии и степени лимфедемы. Повторное наклеивание тейпов проводилось 1 раз в 4–5 дней в течение 3 мес, после чего оценивались результаты.

Также в ходе работы оценивались отдаленные онкологические результаты у 120 пациенток с постмастэктомическим синдромом: лимфедемой верхней конечности. Сравнялась частота прогрессирования и местных рецидивов в группе, получающей комплексную реабилитацию по вышеописанной схеме ( $n=67$ ) и группой контроля, которые получали только компрессионную терапию и ЛФК ( $n=53$ ). Группы были сопоставимы по онкологическому прогнозу и получаемому лечению РМЖ. Отдаленные результаты и выживаемость пациенток рассчитывались по методу Каплана–Мейера.

## Результаты

Терапию пациентки переносили удовлетворительно. У 7 (2,4%) больных отмечался рецидив рожистого воспаления, что потребовало прервать курс комплексной реабилитации и привело к прогрессированию лимфедемы.

У пациенток с 1-й степенью лимфедемы отмечалась стойкая полная регрессия лимфедемы в 76% случаев, что было подтверждено данными периметрии, эффект сохранялся в течение 1,5 года. В случае лимфедемы 2–3-й степени при проведении комплексной реабилитации отмечалась регрессия отека на  $78,2 \pm 4,1\%$  ( $p < 0,03$ ). При наличии фиброз-

но-измененных тканей (III–IV стадии лимфедемы) дополнительное применение системы бинтования «Mobiderm» привело к «размягчению» фиброза, что позволило добиться удовлетворительных результатов даже в таких далеко зашедших случаях.

При сравнении групп больных, получающих компрессионную терапию и кинезиотейпирование, наряду с комплексной реабилитацией была отмечена меньшая эффективность в группе кинезиотейпинга, по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,05$ ). Это совпадает с международными данными о том, что кинезиологическое тейпирование не может заменить классическую терапию компрессионными рукавами/бинтованием в лечении вторичной лимфедемы [33].

В ходе сравнения частоты прогрессирования и местных рецидивов у пациенток, получающих комплексную реабилитацию по вышеописанной схеме, и группы контроля (компрессионная терапия, ЛФК) было отмечено, что разница в безрецидивной выживаемости и выживаемости без

прогрессирования в данных группах была статистически недостоверной (ОР 1,07;  $p = 0,10$ ).

### Заключение

Вторичная лимфедема после комбинированного лечения РМЖ – серьезная проблема в современной онкологии, так как значительно ухудшает качество жизни больных, приводит к осложнениям. Ранняя диагностика и начало лечения значительно улучшают результаты терапии. Проведение полной противоотечной терапии в сочетании с низкокачественной магнитотерапией, прессотерапией и селективной вазоактивной электростимуляцией доказало свою эффективность в лечении вторичной лимфедемы. Замена компрессионной терапии кинезиологическим тейпированием нецелесообразна в связи с малой эффективностью данной методики в случае вторичной лимфедемы. Проведение комплексной терапии вторичной лимфедемы не только эффективно, но и безопасно для онкологических больных.

### Литература/References

- Hill DA, Horick NK, Isaacs C et al. Long-term risk of medical conditions associated with breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145 (1): 233–43.
- Hayes S, Di Sipio T, Rye S et al. Prevalence and prognostic significance of secondary lymphedema following breast cancer. *Lymphat Res Biol* 2011; 9 (3): 135–41.
- Asbikaga T, Krag DN, Land SR et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010; 102 (2): 111–8.
- Cbabcaj A, Malyszczak K, Pyszel K et al. Physical and psychological impairments of women with upper limb lymphedema following breast cancer treatment. *Psychooncology* 2009; 19 (3): 299–305.
- Ткаченко ГА. Психологическая помощь на этапах реабилитации больных раком молочной железы. В кн.: *Материалы Петербургского онкологического форума «Белые ночи-2017»*. СПб, 2017; с. 42–3. / Tkachenko GA. *Psikhologicheskaiia pomoshch' na etapakh reabilitatsii bol'nykh rakom molochnoi zhelezy*. V kn.: *Materialy Peterburgskogo onkologicheskogo foruma "Belye nochi-2017"*. SPb, 2017; s. 42–3. [in Russian]
- Тишакова В.Э., Филоненко Е.В., Чиссов В.И. и др. Физические методы реабилитации онкологических больных после комбинированного лечения рака молочной железы. *Biomedical Photonics*. 2017; 6 (1): 28–37. / Tishakova VE, Filonenko EV, Chissov VI. i dr. *Fizicheskie metody reabilitatsii onkologicheskikh bol'nykh posle kombinirovannogo lecheniia raka molochnoi zhelezy*. *Biomedical Photonics*. 2017; 6 (1): 28–37. [in Russian]
- Shib YC, Xu Y, Cormier JN et al. Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (12): 2007–14.
- Pereira RACP, Koifman RJ, Bergmann A. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up. *Breast* 2017; 36: 67–73.
- Ozcinar B, Guler SA, Kocaman N et al. Breast cancer related lymphedema in patients with different loco-regional treatments. *Breast* 2012; 21 (3): 361–5.
- Obsumi S, Shimosuzuma K, Obasbi Y et al. Subjective and objective assessment of edema during adjuvant chemotherapy for breast cancer using taxane-containing regimens in a randomized controlled trial: The National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02. *Oncology* 2012; 82 (3): 131–8.
- Hidding JT, Beurskens CHG, van der Wees PJ et al. Changes in volume and incidence of lymphedema during and after treatment with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) in patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 2018; 26 (5): 1383–92.
- Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer* 2011; 19 (6): 853–7.
- National Lymphedema Network. Supplement to National Lymphedema Network Position Statement Breast Cancer Screening. Screening and Early Detection of Breast Cancer-Related Lymphedema: The Imperative. [http://www.lymphnet.org/pdfDocs/PP\\_Lymphedema\\_BC\\_Supplement.pdf](http://www.lymphnet.org/pdfDocs/PP_Lymphedema_BC_Supplement.pdf)
- Yamada S, Yamada Y, Kobayashi M et al. Post-mastectomy benign lymphoangioendothelioma of the skin following chronic lymphedema for breast carcinoma: a teaching case mimicking low-grade angiosarcoma and masquerading as Stewart-Treves syndrome. *Diagn Pathol* 2014; 9 (1): 197.
- Agbenorku P. Lymphedema: Complications and Management. *Surg Sci* 2014; 5: 290–8.
- Vignes S. Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Rev Med Interne* 2017; 38 (2): 97–105.
- McLaughlin SA et al. Considerations for Clinicians in the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Breast Cancer-Related Lymphedema: Recommendations from a Multidisciplinary Expert ASBrS Panel. Part 1: Definitions, Assessments, Education and Future Directions. Part 2: Preventive and Therapeutic Options. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2818–35.
- Adams KE, Rasmussen JC, Darme C et al. Direct evidence of lymphatic function improvement after advanced pneumatic compression device treatment of lymphedema. *Biomed Opt Express* 2010; 1 (1): 114–25.
- Devoogdt N, Van Kampen M, Geraerts I et al. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149 (1): 3–9.
- Boris M, Weindorf S, Lasinski BB. The risk of genital edema after external pump compression for lower limb lymphedema. *Lymphology* 1998; 31 (1): 15–20.
- Karaca-Mandic P, Hirsch AT, Rockson SG, Ridner SH. The Cutaneous, Net Clinical, and Health Economic Benefits of Advanced Pneumatic Compression Devices in Patients With Lymphedema. *JAMA Dermatol* 2015; 151 (11): 1187–93.
- Dirican A, Andacoglu O, Johnson R et al. The short-term effects of low-level laser therapy in the management of breast-cancer-related lymphedema. *Support Care Cancer* 2011; 19 (5): 685–90.
- Грушина Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. / Grushina T.I. *Reabilitatsiia v onkologii: fizioterapiia*. M.: GEOTAR-Media, 2006. [in Russian]
- Lievens PC. The effect of combined HeNe and IR laser treatment on the regeneration of the lymphatic system during the process of wound healing. *Lasers Med Sci* 1991; 6 (2): 193–9.
- Monteiro SE, Resende LV, Felicitissimo MF et al. *Fisioter Mov* 2014; 27 (4): 663–74.
- Baxter GD, Liu L, Petrich S et al. Low level laser therapy (Photobiomodulation therapy) for breast cancer-related lymphedema: a systematic review. *BMC Cancer* 2017; 17: 833.
- Weissleder H, Schuchhardt C. Anatomy (fundamentals). In: *Lymphoedema Diagnosis and Treatment*. Wesel, Baden-Baden, 2008.
- Havas E, Lehtonen M, Vuorela J et al. Albumin clearance from human skeletal muscle during prolonged steady-state running. *Exp Physiol* 2000; 85 (6): 863–8.

29. Piller N, Douglass J, Heidenreich B, Moseley A. Placebo controlled trial of mild electrical stimulation. *J Lymphoedema* 2010; 5 (1).
30. Грушина Т.И. Какой метод физиотерапии постмастэктомической лимфедемы наиболее эффективен? *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры.* 2017; 94 (4): 59–66. / Grushina T.I. Kakoi metod fizioterapii postmastektomicheskoi limfedemy naibolee effektiven? *Vopr. kurortologii, fizioterapii i lecheb. fiz. kul'tury.* 2017; 94 (4): 59–66. [in Russian]
31. Wilburn O, Wilburn P, Rockson SG. A pilot, prospective evaluation of a novel alternative for maintenance therapy of breast cancer-associated lymphedema. *BMC Cancer* 2006; 6: 84.
32. Герасименко М.Ю., Князева Т.А., Анханова Т.В., Кульчицкая Д.В. Применение метода кинезиотейпирования в немедикаментозной комплексной реабилитации больных лимфедемой нижних конечностей. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры.* 2015; 92 (5): 22–7. / Gerasimenko M.Yu., Knyazeva T.A., Ankhanova T.V., Kul'chitskaya D.B. Primenenie metoda kinezioteipirovaniia v nemedikamentoznoi kompleksnoi reabilitatsii bol'nykh limfedemoi nizhnikh konechnostei. *Vopr. kurortologii, fizioterapii i lecheb. fiz. kul'tury.* 2015; 92 (5): 22–7. [in Russian]
33. Smykla A, Walewicz K, Trybulski T et al. Effect of Kinesiology Taping on Breast Cancer-Related Lymphedema: A Randomized Single-Blind Controlled Pilot Study. *BioMed Research Int* 2013; ID 767106: 7.
34. Mestre S, Calais, C, Gaillard G et al. Interest of an auto-adjustable nighttime compression sleeve (MOBIDERM Autofit) in maintenance phase of upper limb lymphedema: the MARILYN pilot RCT. *Support Care Cancer* 2017; 25: 2455.

#### Сведения об авторах

**Степанова Александра Михайловна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: stepanovas@list.ru

**Мерзлякова Анна Михайловна** – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

**Хуламханова Марина Муратовна** – врач-физиотерапевт отд-ния реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

**Трофимова Оксана Петровна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. радиологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

# Новые возможности в лечении EGFR-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназ EGFR I–II поколений

К.К.Лактионов<sup>1</sup>, Е.В.Реутова<sup>✉1</sup>, Л.А.Нелюбина<sup>1</sup>, М.Ю.Питкевич<sup>1</sup>, М.А.Окружнова<sup>1</sup>, М.С.Ардзинба<sup>1</sup>, Д.И.Юдин<sup>1</sup>, И.А.Демидова<sup>2</sup>, А.Р.Зарецкий<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения Москвы. 143423, Россия, Московская обл., Красногорский район, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26;

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова» РАН. 117997, Россия, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10;

<sup>4</sup>ООО «Евроген Лаб». 117997, Россия, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, корп. 15

✉ marenich.al@yandex.ru

Таргетная терапия открыла новую эру в лекарственном лечении больных немелкоклеточным раком легкого с активирующими мутациями в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Однако у большинства пациентов спустя 10–12 мес после начала таргетной терапии наступает прогрессирование болезни. Известны основные механизмы приобретенной резистентности, более чем в половине случаев это вторичная мутация в экзоне 20 гена EGFR. Для ее определения необходимо повторное молекулярно-генетическое тестирование, что в свою очередь требует выполнения ребиопсии. Жидкостная биопсия рассматривается как альтернатива ребиопсии.

Осимертиниб – представитель III поколения ингибиторов тирозинкиназ EGFR, обладает противоопухолевой активностью как в отношении T790M-позитивных, так и опухолей с активирующими мутациями в экзонах 18, 19 и 21. В рандомизированном исследовании AURA3 применение осимертиниба было эффективно у 71% больных, с медианой времени до прогрессирования 11 мес после прогрессирования на таргетной терапии 1-й линии, что оказалось достоверно выше, чем в случае применения химиотерапии. Больные с метастазами в головной мозг также отвечают на лечение осимертинибом.

В нашем исследовании 29 больных получили осимертиниб после прогрессирования на таргетной терапии ингибиторов тирозинкиназ I–II поколений. Объективный эффект составил 44,8% (полный эффект – 3,4%), стабилизация – 51,7%, прогрессирование – 3,5%. В ближайшем будущем будут представлены данные по времени без прогрессирования. Переносимость лечения хорошая. Осимертиниб зарегистрирован в Российской Федерации для лечения больных с мутацией T790M после прогрессирования на 1-й линии таргетной терапии, таким образом у нас появились новые возможности для улучшения результатов лечения этой группы пациентов.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы тирозинкиназ EGFR, осимертиниб, приобретенная резистентность, мутация T790M.

**Для цитирования:** Лактионов К.К., Реутова Е.В., Нелюбина Л.А. и др. Новые возможности в лечении EGFR-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназ EGFR I–II поколений. Современная Онкология. 2018; 20 (2): 50–54. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.50-54

## Review

### New possibilities in the treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer patients after the progression on a 1st and 2nd generation EGFR tyrosine kinase inhibitors

К.К.Laktionov<sup>1</sup>, E.V.Reutova<sup>✉1</sup>, L.A.Nelyubina<sup>1</sup>, M.Yu.Pitkevich<sup>1</sup>, M.A.Okruzhnova<sup>1</sup>, M.S.Ardzinba<sup>1</sup>, D.I.Yudin<sup>1</sup>, I.A.Demidova<sup>2</sup>, A.R.Zaretsky<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>2</sup>Moscow City Oncological Hospital No.62. Department of Health of Moscow. 143423, Russian Federation, Moskovskaia obl., Krasnogorskiy raion, pos. Istra, d. 27, str. 1–26;

<sup>3</sup>Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS. 117997, Russian Federation, Moscow, GSP-7, ul. Miklukho-Maklaia, d.16/10;

<sup>4</sup>Eurogen Lab. 117997, Russian Federation, Moscow, GSP-7, ul. Miklukho-Maklaia, d. 16/10, corp. 15;

✉ marenich.al@yandex.ru

## Abstract

Targeted therapy has opened a new era in treatment of patients with non-small-cell lung cancer associated with mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene. However, most patients after starting targeted therapy develop progression within 10–12

months. The basic mechanisms of acquired resistance are known, the secondary mutation in exon 20 of EGFR gene is the leading cause in more than a half of the cases. To detect this mutation is important to repeat molecular testing, that, consequently, requiring re-biopsy. Liquid biopsy is considered as an alternative to re-biopsy.

Osimertinib is a third generation EGFR-tyrosine kinase inhibitor, possessing antitumor activity, both, in respect of T790M-positive tumors and of tumors with mutations in exons 18, 19 and 21. In the randomized AURA3 trial, the use of osimertinib was effective in 71% of patients, the median progression free survival was 11 months after the progression on 1st-line targeted therapy and was statistically significant than in case of chemotherapy application. Patients with brain metastases also show response to osimertinib treatment.

In our study, 29 patients received osimertinib after the progression on targeted therapy of the 1st and 2nd generation tyrosine kinase inhibitors. Objective response was reported in 44.8% (complete response – 3.4%), stabilization – 51.7% and progression – 3.5%. We will show the results concerning the time without progression in the near future. The tolerance of treatment is good. Osimertinib has been approved for 1st-line targeted therapy treatment of patients with the T790M mutation upon progression in Russian Federation, thus we have new opportunities to improve the results of the treatment in this group of patients.

**Key words:** non-small-cell lung cancer, EGFR tyrosine kinase inhibitors, osimertinib, acquired resistance, the T790M mutation.

**For citation:** Laktionov K.K., Reutova E.V., Nelyubina L.A. et al. New possibilities in the treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer patients after the progression on a 1st and 2nd generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 50–54. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.50-54

Основные успехи, достигнутые в последние годы в лечении больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (рНМРЛ), связаны прежде всего с таргетной терапией. Воздействие на определенные рецепторы и сигнальные пути, генетическое повреждение которых стало причиной развития опухолевого процесса, предопределяет высокую эффективность таргетных препаратов [1–4]. Это направление активно развивается и, наряду с препаратами I и II поколений, в клиническую практику внедряются препараты III поколения. Каждый из них имеет определенные точки приложения, и при правильном построении лечебной тактики мы можем добиться значимого увеличения продолжительности жизни больных с драйверными мутациями. Это особенно показательно у больных с мутацией в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). До определенного момента стандартом лечения этих пациентов после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназы (ИТК) EGFR I–II поколений была платиносодержащая химиотерапия. Однако в настоящее время уже есть подтвержденные молекулярно-генетическим тестированием данные о возможных механизмах приобретенной резистентности [5].

Наиболее часто причиной вторичной лекарственной устойчивости к ИТК EGFR I–II поколений является мутация T790M, она определяется при повторной биопсии опухоли более чем у 1/2 пациентов [5–8]. Данная мутация представляет собой замену аминокислотного остатка треонина на метионин в положении 790 экзона 20 гена EGFR и приводит к повышению устойчивости опухоли к обратимым ИТК EGFR в 1000 раз. Кроме того, приобретенная резистентность может быть обусловлена активацией других рецепторов или сигнальных путей – мутацией BRAF, PIK3CA, амплификацией генов HER2 и MET [9], описана трансформация немелкоклеточного варианта опухоли в мелкоклеточный рак [10]; рис. 1.

Компанией «Астра-Зенека» была разработана серия низкомолекулярных необратимых ингибиторов, нацеленных как на чувствительные к ИТК EGFR I–II поколений мутантные формы тирозинкиназы EGFR, так и на резистентные

вследствие мутации T790M. Эти соединения необратимо связываются с ИТК EGFR путем образования ковалентной связи на остатке цистеина-797 в точке связывания аденозинтрифосфата [12], как показано на рис. 2.

Последующие усовершенствования химической структуры позволили увеличить селективность киназ новых форм, снизить их активность в отношении киназы дикого типа рецептора EGF за счет формирования моноанилинопиримидиновой структуры AZD9291 (рис. 3).

Для дальнейшего изучения был выбран препарат AZD9291 (осимертиниб) – мощный пероральный селективный необратимый ИТК EGFR III поколения. Активность препарата в отношении клеточных линий с мутацией L858R/T790M была более чем в 200 раз выше, чем при диком типе.

Эффективность осимертиниба подтверждена в ходе нескольких клинических исследований: AURA II фаза [13], AURA 2 [14] и III фазы AURA3 [15]. В клиническом исследова-

Рис. 2. Структурная модель, показывающая ковалентный способ связывания AZD9291 с EGFR T790M через Cys-797 [12].

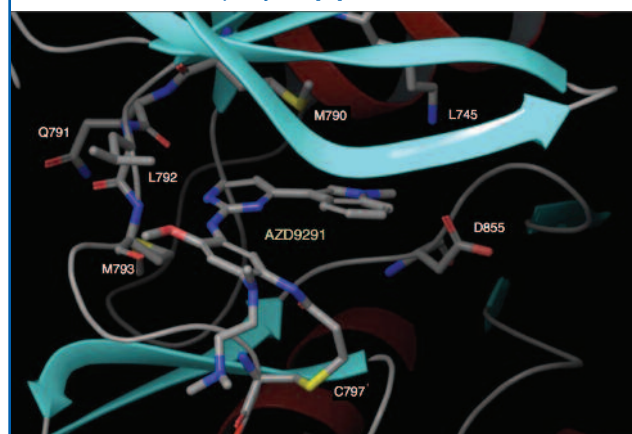


Рис. 3. Химическая структура AZD9291.

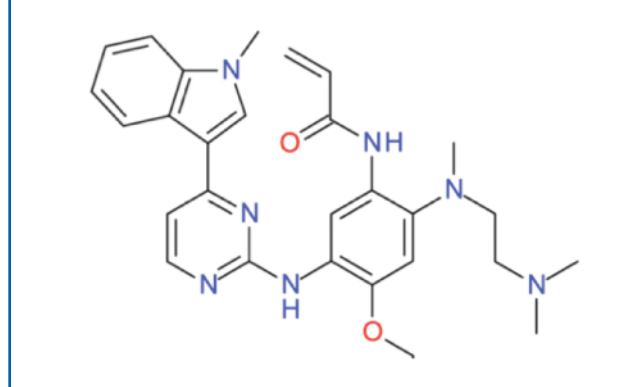
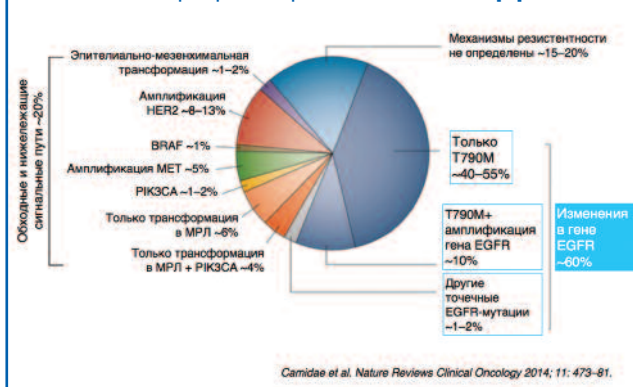


Рис. 1. Механизмы приобретенной резистентности ИТК EGFR [11].





| Непосредственная эффективность осимертиниба. Предварительные результаты |    |      |
|---|----|------|
|   | n  | %    |
| Полный ответ  | 1  | 3,4  |
| Частичный ответ   | 12 | 41,4 |
| Объективный ответ   | 13 | 44,8 |
| Стабилизация  | 15 | 51,7 |
| Контроль за заболеванием  | 28 | 96,5 |
| Прогрессирование  | 1  | 3,5  |

нии I/II фазы AURA осимертиниб показал непосредственную эффективность 61% и время до прогрессирования 9,6 мес у больных с мутацией T790M после прогрессирования болезни на фоне приема ИТК EGFR I–II поколений [13]. Подобные результаты были воспроизведены в клинических исследованиях II фазы с участием 411 пациентов. Объективный ответ, по независимой оценке, составил 66%, медиана времени до прогрессирования – 11 мес [13, 14]. Благодаря полученным данным осимертиниб был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами к применению в США как терапия прорыва в ноябре 2015 г.

Очевидное преимущество осимертиниба во 2-й линии после прогрессирования на терапии ИТК EGFR при наличии мутации T790M в гене EGFR было доказано в исследовании AURA3. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) достигла 10,1 мес (95% доверительный интервал – ДИ 8,3–12,3) в группе таргетной терапии по сравнению с 4,4 мес (95% ДИ, 4,25,6) в группе химиотерапии (отношение рисков – ОР 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41;  $p < 0,001$ ). Преимущество в группе осимертиниба по показателю ВБП было отмечено во всех подгруппах (ОР < 0,50 для каждой подгруппы). У больных с метастазами в центральной нервной системе (ЦНС) медиана ВБП в группе осимертиниба составила 8,5 мес (95% ДИ 6,8–12,3) и 4,2 мес (95% ДИ 4,1–5,4) в группе химиотерапии (ОР 0,32; 95% ДИ 0,21–0,49). Объективный ответ более чем вдвое оказался выше в группе осимертиниба – 71% против 31% в группе химиотерапии (отношение шансов 5,39; 95% ДИ 3,47–8,48;  $p < 0,001$ ). Контроль над заболеванием составил 93% (95% ДИ 90–96) и 74% (95% ДИ 66–81) соответственно [15].

Мы уже упомянули, что осимертиниб показал свою противоопухолевую активность в отношении больных с метастатическим поражением головного мозга. При дополнительном анализе оказалось, что среди пациентов с зарегистрированным прогрессированием болезни на фоне таргетной терапии в виде появления новых очагов только у 5% они локализовались в головном мозге по сравнению с 14% в группе с химиотерапией. Т.е. помимо лечебного эффекта осимертиниб снижает риск метастатического поражения головного мозга.

Что касается переносимости, то таргетная терапия осимертинибом была сопряжена с более низким риском развития нежелательных побочных эффектов – осложнения 3-й степени и более составили всего 6% против 34% в группе химиотерапии. К наиболее частым можно отнести диарею (29%), сыпь (28%), паронихии (20%) и сухость кожи (19%). В подавляющем большинстве случаев, за исключением диареи (3-й степени в 1%), токсичность была в пределах 1–2-й степени. В группе с осимертинибом у 3% больных развилась интерстициальная болезнь легких (у одного – с фатальным исходом). Удлинение интервала QT 1–2-й степени на фоне таргетной терапии отмечено у 3% больных.

В целом прекращение лечения вследствие нежелательных явлений в группе с осимертинибом потребовалось у 4% пациентов по сравнению с 9% в группе с химиотерапией.

Представленные результаты исследования AURA3 изменили тактику ведения EGFRm-позитивных больных с лекарственной резистентностью к ИТК EGFR I–II поколений, обусловленной вторичной мутацией T790M.

В алгоритм обследования добавлен еще один обязательный пункт – повторное молекулярно-генетическое тести-

рование при прогрессировании НМРЛ EGFRm, причем ре-биопсию следует брать из очага прогрессирования. К сожалению, это не всегда возможно. В упомянутом исследовании была подтверждена значимость жидкостной биопсии как альтернативы повторной биопсии опухоли. Хотя в случае невыявления мутации T790M в ДНК опухоли, циркулирующей в плазме, биопсия опухоли должна по возможности быть выполнена для повторного молекулярно-генетического анализа, поскольку высокая специфичность жидкостной биопсии сочетается с чувствительностью приблизительно в 70% [16].

Возвращаясь к жидкостной биопсии, следует сказать, что это чрезвычайно перспективный и ценный метод, который может использоваться как для диагностики, так и для мониторинга и оценки эффекта лечения при разных опухолевых заболеваниях. Для пациентов с НМРЛ это очень актуально, поскольку метастатические очаги не всегда доступны для биопсии, и инвазивные диагностические процедуры могут быть сопряжены с высоким риском осложнений. Кроме того, часто прогрессирование опухолевого процесса проявляется метастатическим поражением головного мозга. Еще очень важный аргумент в пользу жидкостной биопсии – гетерогенность опухоли. У больных с распространенным опухолевым процессом, когда имеется несколько очагов в разных органах, биопсия одного из них может не дать нам истинного представления об особенностях молекулярно-генетического статуса. Циркулирующая в плазме крови опухолевая ДНК может рассматриваться как чувствительный и специфический биомаркер для определения мутаций EGFR. Многочисленными исследованиями было доказано, что мутации, в том числе T790M, определяемая в плазме, высокочувствительна таковой в опухоли [16–20].

Мы в своей клинической практике в течение последних 2 лет достаточно широко используем жидкостную биопсию для определения мутации T790M при прогрессировании на 1-й линии таргетной терапии НМРЛ EGFRm. Всего были протестированы 190 пациентов с НМРЛ EGFRm на разных этапах лечения – 124 пациента имели прогрессирование болезни (клиническое – 8, рентгенологическое – 62, клиничко-рентгенологическое – 54). Мутация T790M была выявлена у 43,5% больных, у 36,6% одновременно определялась исходная мутация в гене EGFR.

На сегодняшний день мы имеем опыт применения осимертиниба благодаря участию в клинических исследованиях, а также в программе раннего доступа к препарату, которая действовала в нашей клинике в 2017–2018 г.

Представляем предварительные результаты оценки эффективности и переносимости осимертиниба. В программу включены 29 пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией в гене EGFR. Основным критерием отбора больных являлось наличие мутации T790M, выявленное при прогрессировании заболевания на предшествующей терапии ИТК EGFR (после прогрессирования заболевания на ИТК EGFR пациенты могли получать другие линии терапии). В большинстве случаев (у 79,3% пациентов) мутация T790M была определена по плазме и только у 20,7% – в опухоли.

Медиана возраста больных составила 61,5 года (31–82). Среди включенных в программу были 24 женщины и 5 мужчин. Исходная активирующая мутация в гене EGFR локализовалась в экзоне 19 (делеция) – в 23 (79,3%) случаях, в экзоне 21 – 5 (17,2%), у 1 пациентки была мутация rK806R в экзоне 20 (3,5%). Общее состояние пациентов оценивалось по шкале ECOG как 0–1 – у 62,2%, 2–3 – 37,9%.

До начала приема осимертиниба пациенты получали разные варианты лекарственной терапии. Всем проводилась таргетная терапия ИТК EGFR I–II поколений. Медиана ее длительности составила 18 мес (6–38 мес). 3/4 больных принимали ИТК EGFR в 1-й линии 1 год и более. 13 пациентам повторно назначалась таргетная терапия.

Следует отметить, что помимо таргетной терапии 90% пациентов ранее получили от 1 до 6 линий химиотерапии. У 1/2 (51,7%) больных была выявлена достаточно большая распространенность опухолевого процесса с поражением 3 и более органов и систем. Метастазы в ЦНС зарегистрированы у 12 (41,4%) пациентов, при этом предшествующая

лучевая терапия на головной мозг была проведена в 75% случаев.

Медиана времени от момента обнаружения мутации T790M в гене EGFR до начала терапии осимертинибом составила 75 дней (от 8 до 475).

Мы провели предварительную оценку эффективности осимертиниба. Поскольку время приема препарата и наблюдения за пациентами составляет менее 1 года, приводим данные только по непосредственной эффективности (см. таблицу).

Нами был зарегистрирован один полный эффект по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии у больной со множественными метастазами в кости после 6 мес приема осимертиниба. У 12 (41,4%) пациентов достигнута частичная регрессия, у 15 (51,7%) – стабилизация опухолевого процесса. В одном случае имело место раннее прогрессирование – через 2 мес от начала приема осимертиниба у больной с метастазами в вещество и по оболочкам головного мозга. У остальных пациентов с исходно имевшимися метастазами в головной мозг прогрессирования со стороны ЦНС не было отмечено. Таким образом, контроль за заболеванием составил 96,5%. Полученный объективный ответ осимертиниба – 45%, по нашим данным, оказался несколько ниже по сравнению с данными рандомизированных клинических исследований (60–70%), что может быть объяснено прежде всего особенностями нашего контингента больных. Большинство из них можно отнести к сильно предлеченным – в анамнезе у 26 пациентов помимо таргетной терапии было от 1 до 6 линий химиотерапии, также велика была распространенность опухолевого процесса, общее состояние более чем 1/3 пациентов на момент начала терапии осимертинибом оценивалось по шкале ECOG 2–3. Еще один немаловажный факт мог сыграть свою роль: мы в соответствии с принятым алгоритмом у всех больных при прогрессировании на ИТК EGFR I–II поколений проводим повторное молекулярно-генетическое тестирование для определения механизма резистентности, выполняется жидкостная биопсия, по возможности – ребиопсия опухоли. У 12 наших пациентов мутация T790M была определена за 3 и более месяцев до назначения осимертиниба, т.е. мы знали о том, какое лечение следует им назначить, но по объективным причинам из-за отсутствия препарата сделать этого своевременно не могли. Эти пациенты получали разные режимы химиотерапии, у некоторых была попытка вернуться на таргетную терапию. Именно из-за существенных различий в характеристике больных считаем, что было бы неправомерно полностью экстраполировать результаты рандомизированных клинических исследований на нашу популяцию. Считаем, что достигнутый эффект однозначно подтверждает преимущество 2-й линии молекулярно-направленной терапии при EGFR-позитивном НМРЛ.

Была также проанализирована переносимость осимертиниба, и оказалось, что нежелательные явления отмечаются значительно реже, чем при назначении ИТК EGFR I–II поколений. В первую очередь это относится к таким характерным осложнениям, как сыпь и диарея, они были клинически незначимы, полностью обратимы и не привели к отсрочке

и редукции дозы. Вероятно, это связано с избирательностью действия препарата. Основные виды токсичности были представлены тромбоцитопенией 1-й степени у 2 (6,9%) пациентов, лейкопенией 2-й степени – 2 (6,9%), повышением уровня печеночных ферментов 1-й степени – 2 (6,9%), стоматитом 2-й степени – 1 (3,4%), сыпью 1-й степени – 1 (3,4%), диареей 1-й степени – у 2 (6,9%) больных.

Также были зарегистрированы нежелательные явления, связь которых с осимертинибом маловероятна – полинейропатия 2-й степени (1 больной), повышение креатинина 2-й степени (1 больной), шаткость при ходьбе и головокружение (1 больной), обострение герпеса (1 больной). У 2 пациентов отмечалось усиление кашля и одышки, в одном случае симптомы были обусловлены обострением отсроченного постлучевого пульмонита, во втором – неспецифической пневмонией. В обоих случаях после соответствующей терапии нежелательные явления были полностью купированы.

Осимертиниб был одобрен в октябре 2017 г. к применению в Российской Федерации у больных распространенным НМРЛ EGFRm с подтвержденной мутацией T790M при прогрессировании на ИТК EGFR I–II поколений. Таким образом, в нашем арсенале появился новый таргетный препарат с высокой противоопухолевой активностью и хорошей переносимостью.

Поскольку осимертиниб показал свою эффективность при активирующих мутациях в гене EGFR, было инициировано и проведено исследование FLAURA. Основная цель его – сравнить время до прогрессирования при назначении осимертиниба и ИТК EGFR I поколения (гефитиниб, эрлотиниб) у нелеченных ранее пациентов с EGFRm НМРЛ. Медиана ВВП у получавших осимертиниб была достоверно выше, составив 18,9 мес по сравнению с 10,2 мес на гефитиниб/эрлотиниб. На момент анализа данные для оценки общей выживаемости (ОВ) были недостаточными; однако результаты промежуточного анализа ОВ указывают на положительную тенденцию в пользу осимертиниба в сравнении с современным стандартом терапии ИТК EGFR OP 0,63 (95% ДИ 0,45–0,88). Таким образом, результаты показали достоверное преимущество осимертиниба в качестве 1-й линии таргетной терапии у больных НМРЛ с мутацией в гене EGFR и, возможно, в ближайшее время показания к его назначению могут расширяться.

## Заключение

Осимертиниб показал высокую эффективность у больных рНМРЛ EGFRm T790M, включенных в программу раннего доступа, частота объективного ответа – 44,8%, контроль за заболеванием – 96,5%. Такой эффект раньше сложно было представить у пациентов с метастатическим НМРЛ, получивших до 7 линий предшествующей терапии. Однако эти результаты несколько отличаются от данных исследования AURA3, в котором объективный ответ в группе осимертиниба составил 71%, а контроль за заболеванием – 93%. Возможно, более раннее назначение осимертиниба, сразу после прогрессирования заболевания на 1-й линии таргетной терапии ИТК EGFR, позволит улучшить результаты лечения.

## Литература/References

- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361 (10): 947–57.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362 (25): 2380–88.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13 (3): 239–46.
- Miller VA, Hirsh V, Cadranel J et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2B/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13 (5): 528–38.
- Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, Riely GJ et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1169–80.
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786–92.
- Pao W, Miller VA, Politi KA et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005; 2: e73.

8. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2240–7.
9. Bean J, Brennan C, Shih JY et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 20932.
10. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3, 75ra26.
11. Ross Camidge D, Pao W, Leclerc V. Sequist Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 473–81.
12. Ward RA, Anderton MJ, Ashton S et al. Structure- and Reactivity-Based Development of Covalent Inhibitors of the Activating and Gatekeeper Mutant Forms of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). *J Med Chem* 2013; 56: 7025–48. PubMed: 23930994
13. Chib-Hsin Yang J et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol* 2017; 35 (12): 1288-96.
14. Goss G, Tsai CM, Shepherd EA et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17 (12): 1643–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30508-3. Epub 2016 Oct 14.
15. Mok TS, Yi-Long Wu et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1612674
16. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (jco.ascopubs.org on June 29, 2016)
17. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1345–53.
18. Mok T, Wu YL, Lee JS et al. Detection of EGFR-activating mutations from plasma DNA as a potent predictor of survival outcomes in FASTACT 2: a randomized phase III study on intercalated combination of erlotinib (E) and chemotherapy (C). *J Thorac Oncol* 2013; 31. (Suppl: Abstract 8021).
19. Punnoose EA, Atwal S, Liu W, Raja R et al. Evaluation of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in non-small cell lung cancer: association with clinical endpoints in a phase II clinical trial of pertuzumab and erlotinib. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2391–401.
20. Sun JM, Karlovich C, Wen W et al. Serial monitoring of EGFR mutations in plasma and evaluation of EGFR mutation status in matched tissue and plasma from NSCLC patients treated with CO-1686. *Mol. Cancer Ther* 2013; 12 (Suppl Abstract B25).

**Сведения об авторах**

**Лактионов Константин Константинович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием хирургическим №13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Реутова Елена Валерьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния хирургического №13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: marenich.al@yandex.ru  
**Нелюбина Лидия Александровна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния хирургического №13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Питкевич Мария Юрьевна** – врач-ординатор отд-ния хирургического №13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Окружная Мария Александровна** – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния хирургического №13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Ардзинба Мераб Сергеевич** – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния хирургического №13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Юдин Денис Иванович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния хирургического №13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»  
**Демидова Ирина Анатольевна** – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярной биологии ГБУЗ МГОБ №62  
**Зарецкий Андрей Ростиславович** – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУН ИБХ РАН, рук. отд. молекулярной онкологии ООО «Евроген Лаб»

# Периоперационная химиотерапия рака желудка: состояние проблемы

В.К.Лядов<sup>✉1,2</sup>, О.А.Пардабекова<sup>2</sup>, М.А.Лядова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

<sup>2</sup>Клиническая больница №1 МЕДСИ. 143442, Россия, Московская обл., Красногорский р-н, Пятницкое ш., 6-й км  
✉vlyadov@gmail.com

Рак желудка занимает одну из лидирующих позиций в мире по распространенности и смертности среди злокачественных новообразований. Результаты хирургического лечения местно-распространенного рака желудка неудовлетворительны в связи с высокой частотой прогрессирования после операции. В настоящее время периоперационная (до- и послеоперационная) химиотерапия в сочетании с радикальным оперативным вмешательством рекомендована пациентам, страдающим раком желудка IB–III стадии. Мы провели анализ исследований, посвященных проблеме выбора оптимального режима периоперационной химиотерапии при местно-распространенном и олигометастатическом раке желудка. Наибольшая эффективность отмечена у таксансодержащего режима FLOT, применение которого в рамках рандомизированного многоцентрового исследования III фазы позволило увеличить медиану общей выживаемости пациентов до 50 мес. Применение периоперационной химиотерапии в сочетании с анти-Her2-терапией, иммунотерапией или любым другим биологически направленным препаратом возможно лишь в рамках клинических исследований.

**Ключевые слова:** рак желудка, периоперационная химиотерапия, таксаны.

**Для цитирования:** Лядов В.К., Пардабекова О.А., Лядова М.А. Периоперационная химиотерапия рака желудка: состояние проблемы. Современная Онкология. 2018; 20 (2): 56–60. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.56-60

## Review

### Perioperative chemotherapy for gastric cancer: the current state

V.K.Lyadov<sup>✉1,2</sup>, O.A.Pardabekova<sup>2</sup>, M.A.Lyadova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;

<sup>2</sup>Clinical Hospital №1 MEDSI. 143442, Russian Federation, Moskovskaia obl., Krasnogorskii r-n, Piatnitskoe sh., 6-i km  
✉vlyadov@gmail.com

#### Abstract

Gastric cancer has one of the leading positions in the world in the prevalence and mortality among malignant tumors. The results of surgical treatment of locally advanced gastric cancer remain generally poor due to the high rate of relapse after surgery. Currently, perioperative (pre- and postoperative) chemotherapy in combination with surgery is recommended for patients with stage  $\geq$ IB resectable gastric cancer. We analyzed the studies devoted to the problem of choosing the optimal regimen of perioperative chemotherapy in locally advanced and oligometastatic gastric cancer. The highest efficacy was observed in the taxan-containing regimen FLOT which allowed to increase the median overall survival up to 50 months in a randomized controlled phase III trial. The use of perioperative chemotherapy with anti-Her2 therapy, immunotherapy or any other biologic drug remains investigational.

**Key words:** gastric cancer, perioperative chemotherapy, taxanes.

**For citation:** Lyadov V.K., Pardabekova O.A., Lyadova M.A. Perioperative chemotherapy for gastric cancer: the current state. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 56–60. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.56-60

## Введение

Рак желудка занимает одно из ведущих мест в мире по распространенности и находится на третьем месте по смертности после рака легкого и печени [1]. В России ежегодно выявляют более 37 тыс. заболевших раком желудка, при этом более 30 тыс. погибают от этого заболевания [2]. У подавляющего большинства пациентов заболевание диагностируют на этапе местно-распространенного или метастатического процесса, что приводит к показателю однодневной летальности 49,2% [3].

Недостаточная эффективность хирургического лечения при местно-распространенном и метастатическом раке желудка привела к активному изучению и развитию комбинированных подходов к лечению. Задачами периоперационной или неoadъювантной химиотерапии (ХТ) при раке желудка являются уменьшение размеров первичной опухоли и метастазов, увеличение количества R0-резекций, раннее воздействие на микрометастазы, селекция пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом, улучшение показателей безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ). В настоящее время Европейское общество медицинской

онкологии (ESMO) рекомендует всем пациентам с раком желудка, начиная со стадии IB, проводить хирургическое лечение в сочетании с периоперационной ХТ [4].

В то же время эффективность и профиль безопасности предложенных для этой цели режимов, включающих наряду с фторопиримидинами препараты платины, антрациклинового ряда, таксаны, заметно различаются. Кроме того, активно изучается возможность добавления к стандартным схемам лечения таргетных препаратов, в том числе ингибиторов иммунных контрольных точек [5]. Нами проведен анализ исследований, посвященных проблеме выбора оптимального режима периоперационной ХТ при местно-распространенном и олигометастатическом раке желудка.

## Терапия на основе препаратов платины и антрациклинов

Одним из первых крупных рандомизированных исследований III фазы, посвященных периоперационной лекарственной терапии рака желудка и аденокарциномы пищевода, стало английское исследование MAGIC [6]. Авторами было показано увеличение 5-летней ОВ с 23 до 36% в группе паци-

ентов, получивших периоперационную (3 цикла до и 3 цикла после операции) ХТ по схеме ECF (эпирубицин 50 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> + 5-фторурацил 200 мг/м<sup>2</sup>). Из 237 пациентов, которые начали неоадьювантную ХТ, 215 завершили полностью 3 цикла (91%). Адьювантный этап лечения начали лишь 137 из 209 (66%) оперированных пациентов, а завершить 3 цикла послеоперационной терапии смогли только 104 (50%) пациента. При этом проведение периоперационной терапии позволило увеличить частоту R0-резекций с 70 до 79% ( $p=0,03$ ). Было также показано, что размер первичной опухоли был статистически значимо меньше (3 см) в группе ХТ по сравнению с группой контроля (5 см,  $p<0,001$ ).

В дальнейшем накопленный по ходу исследования MAGIC клинический материал послужил основой для нескольких аналитических работ, имеющих важное прикладное значение. В частности, в исследовании E.Smyth и соавт. [7] были изучены патоморфологические предикторы выживаемости пациентов. Для этой цели 2 независимых патологоанатома, не имеющих информации о проведенном лечении, провели оценку степени ответа опухоли на лечение у 159 пациентов, прошедших комбинированное лечение. Использовали шкалу опухолевого ответа Mandard, при которой степени 1 и 2 – полная (фиброз без опухолевых клеток) и выраженная регрессия (единичные клетки опухоли рассеянные на фоне полей фиброза), а степени 3–5 – неполный ответ либо его отсутствие. Для удобства анализа объединили степени 1 и 2 в группу «ответчиков» и 3–5 – в группу «неответчиков». Медиана ОВ в группе «ответчиков» не было достигнута, в группе «неответчиков» составила 20 мес, 5-летняя выживаемость составила 59% против 29% соответственно ( $p=0,02$ ).

Проведенный по ходу этого исследования многофакторный анализ показал, что независимым предиктором неблагоприятного исхода лечения у перенесших ХТ пациентов служит наличие метастазов в удаленных лимфатических узлах (ypN+), но не степень патоморфологического ответа 3–5. Показатель 5-летней выживаемости составил при статусе ypN0 66% при хорошем (степень 1–2) ответе и 72% при плохом (степень 3–5), а при статусе ypN+ достиг лишь 50% при хорошем ответе первичной опухоли и 16% – при плохом. Медиана ОВ составила у ypN+ пациентов лишь 17 мес при степени ответа 1–2 и 15,5 мес при степени ответа 3–5, что приблизительно соответствовало медиане ОВ в группе pN+ пациентов, не получавших ХТ (19 мес). Наличие мутаций в генах KRAS, BRAF, PIK3CA, TP53, а также различия в экспрессии PTEN и HER2 не влияли на вероятность статуса ypN+.

Также большое клиническое значение имеют представленные в 2017 г. результаты анализа исследования MAGIC в отношении влияния микросателлитной нестабильности (MSI) и дефицита генов репарации ДНК (MMR) на выживаемость пациентов [8]. Была изучена продолжительность жизни 303 пациентов (283 с низким показателем MSI и 20 – с наличием микросателлитной нестабильности). У 254 пациентов также имелись сведения о состоянии генов MMR. Микросателлитная нестабильность отмечалась лишь среди пациентов с опухолями, расположенными в желудке (8,5%), но не в пищеводе или на уровне пищеводно-желудочного перехода. В группе пациентов с микросателлитной нестабильностью или дефицитом MMR, не получавших периоперационную ХТ, медиана ОВ не была достигнута (при низком показателе MSI медиана ОВ в этой группе больных составила 20,5 мес). Напротив, медиана выживаемости в группе получавших ХТ пациентов с микросателлитной нестабильностью или дефицитом MMR составила 9,6 мес против 19,5 мес в группе пациентов с низким показателем MSI или нормальным состоянием генов MMR ( $p=0,03$ ). Ни у одного из пациентов с микросателлитной нестабильностью не было отмечено значимого (степени 1 и 2 по шкале Mandard) патоморфологического ответа опухоли на ХТ.

Во французском исследовании III фазы FNCLCC-FFCD приняли участие 224 пациента с аденокарциномой нижней трети пищевода, пищеводно-желудочного перехода или желудка. Осуществлялась рандомизация в группы хирургии ( $n=111$ ) и периоперационной ХТ ( $n=113$ ), которая включала 1–3 цикла неоадьювантной ХТ и 3–4 цикла адьювантной ХТ по схеме 5-фторурацил 800 мг/м<sup>2</sup> (инфузия в течение

120 ч) + цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>. Частота R0-резекций в группе периоперационной ХТ составила 84%, в хирургической группе – 74%. Только 54 пациента из 109 (50%) оперированных получили послеоперационный компонент терапии. В группе периоперационной ХТ были отмечены более высокие уровни БРВ ( $p=0,003$ ) и ОВ ( $p=0,02$ ): 34% против 19% и 38% против 24% соответственно [9].

Наконец, интерес вызывают представленные в 2017 г. результаты английского исследования III фазы MRC OE05 [10], посвященного сравнению результатов неоадьювантной ХТ при местно-распространенной аденокарциноме пищевода и пищеводно-желудочного перехода, поскольку у 165 пациентов (18% от их общего числа) отмечены опухоли 2-го типа по классификации Зиверта (Siewert). Сравнивали эффективность и безопасность 4 циклов неоадьювантной терапии по схеме ECX и 2 циклов по схеме CF. Медиана выживаемости практически не отличалась (26 мес против 23 мес,  $p=0,19$ ), также не было различий по числу послеоперационных осложнений (62% против 56%,  $p=0,089$ ), в связи с чем авторами исследований сделан вывод об отсутствии преимуществ у более длительной и сложной схемы ECX в данной группе пациентов.

Необходимо отметить, что все три указанных исследования включали большое число пациентов с аденокарциномой пищевода или пищеводно-желудочного перехода, что отражает особенности заболеваемости раком пищевода и желудка в странах Западной Европы, однако не в полной мере соответствует характерному для нашей страны преобладанию дистально расположенных опухолей желудка. Кроме того, значительным недостатком двух первых исследований является отсутствие единого диагностического алгоритма с включением лапароскопии и перитонеальных смывов, а также систематического подхода к проведению операции, в результате чего менее чем у 1/2 пациентов с опухолями желудка была проведена адекватная по объему D<sub>2</sub>-лимфаденэктомия.

## Роль таксанов в периоперационной ХТ рака желудка

Учитывая данные об эффективности препаратов таксанового ряда при лечении метастатического рака желудка, был проведен ряд исследований, посвященных применению различных таксаносодержащих комбинаций в периоперационном режиме. Первые данные были получены в ходе небольших когортных исследований.

Так, в исследовании L.Ferri и соавт. 2011 г. [11] были включены 43 пациента с местно-распространенной аденокарциномой пищевода (11), гастроэзофагеального перехода (25) и желудка (7). Периоперационная ХТ состояла из 3 дооперационных и 3 послеоперационных циклов по схеме DCF (доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> + 5-фторурацил 750 мг/м<sup>2</sup> в течение 120 ч). Полностью предоперационный этап лекарственного лечения смогли получить 37 пациентов (87%), все 6 циклов завершили 56% пациентов. У 41 оперированного пациента успешно выполнено хирургическое вмешательство в объеме R0. Полный патоморфологический ответ (отсутствие видимых опухолевых клеток) был достигнут у 10% пациентов, выраженный частичный ответ (регрессия опухоли более чем на 50%) – 39%. Показатель 3-летней ОВ составил 60%.

Результаты схожего по дизайну исследования II фазы с применением схемы DCX (замена 5-фторурацила на капецитабин) были опубликованы P.Thuss-Ratience и соавт. в 2012 г. [12]. Всего 3 цикла предоперационной терапии успешно завершили 94% из 51 пациента с морфологически доказанной аденокарциномой желудка (29,4%), гастроэзофагеального перехода (60,8%) либо нижней трети пищевода (6,8%). Полностью 6 курсов лечения смогли завершить 53% пациентов. Количество R0-резекций составило 90%, полный патоморфологический ответ на лечение был зарегистрирован у 7 из 49 (13,7%) оперированных пациентов, в том числе у 3 больных с диффузным типом опухоли. Необходимо отметить, что в данном исследовании отсутствие первичной профилактики нейтропении с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора привело к

резкому возрастанию числа пациентов с нейтропенией 3–4-й степени и фебрильной нейтропенией по сравнению с работой L.Ferri и соавт. (76,5% против 14% и 21,5% против 2% соответственно).

Небольшое рандомизированное исследование по сравнению переносимости и эффективности режима TCF (доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> + 5-фторурацил 300 мг/м<sup>2</sup> суточная инфузия) в неоадьювантном (34 пациента) и адьювантном (35 пациентов) режимах представлено R.Biffi и соавт. [13]. В группе неоадьювантного лечения ХТ в полном объеме получили 74% пациентов против 34% при проведении адьювантного лечения. Статистически значимых различий по частоте серьезных побочных эффектов, а также послеоперационных осложнений и летальности не выявлено.

Некоторые исследователи рассматривали возможность использования менее токсичного таксаносодержащего режима FLOT. Так, в исследовании NeoFLOT C.Schulz и соавт. [14] изучена эффективность 6 курсов ХТ FLOT (5-фторурацил 2600 мг/м<sup>2</sup> инфузия 24 ч + лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> + оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> + доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup>, интервал между циклами 14 дней) в неоадьювантном режиме. Число R0-резекций составило 86%. Полный патоморфологический ответ (ст. 1a по классификации Becker) достигнут у 20% оперированных пациентов (10/50), еще у 20% определялось менее 10% интактных опухолевых клеток (ст. 1b). Среди этих двух групп пациентов («ответчиков») у 85% выявлен кишечный тип опухоли, у 10% (2/20) – диффузный тип и у 5% (1/20) – смешанный вариант. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 33 мес. Медиана ОВ за время наблюдения не достигнута. Подгрупповой анализ показал, что у пациентов с патоморфологическим ответом по Becker ст. 1a/1b показатель ОВ выше, чем у пациентов с патоморфозом ст. 2–3. Редукция доз цитостатиков произведена у 25 (43%) пациентов. Наиболее часто отмечались следующие осложнения 3–4-й ст.: нейтропения (29%), лейкопения (24%), в том числе фебрильная нейтропения у 1 (1,7%) пациента, диарея (12%), мукозит (7%), тошнота (5%), нейросенсорная токсичность (5%).

S.Lorenzen и соавт. [15] провели сравнение режимов периоперационной ХТ 5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин с включением доцетаксела (FLOT) и без него (FLO) у пациентов старше 65 лет с аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода. Из 43 пациентов, начавших предоперационную ХТ, 38 завершили все 4 цикла [FLO, 20 из 22 (90%); FLOT, 18 из 21 (85%)], 32 подверглись дальнейшему хирургическому лечению. Из 43 пациентов начать адьювантный этап лечения смогли 20 (FLO, 11; FLOT, 9) и 11 закончили все 4 цикла. Редукция доз цитостатиков в связи с токсичностью чаще встречалась в группе FLOT (47,6% против 13,6%,  $p=0,023$ ). Однако в группе FLOT отмечено большее количество полных и частичных ответов опухоли на лечение: 59% по сравнению с 18% при использовании режима FLO ( $p=0,012$ ). Послеоперационные осложнения чаще встречались в группе FLOT (60% против 35%). У пациентов, получающих FLOT, отмечена тенденция к увеличению медианы БРВ (21 мес) по сравнению с FLO (12 мес).

Наконец, S.Al-Batran и соавт. [16] представили результаты крупного многоцентрового исследования II/III фазы. В рамках II фазы данного исследования 300 пациентов были рандомизированы на группы, получавшие в качестве периоперационной ХТ FLOT либо ECF/ECX. Первичной конечной точкой стало число пациентов с полным патоморфологическим ответом опухоли на лечение по результатам операции. Все запланированные дооперационные циклы ХТ получили 119 (93%) из 128 пациентов в группе FLOT и 126 (92%) из 137 группы ECF/ECX. Серьезные нежелательные явления, в том числе хирургические осложнения, были отмечены у 40% пациентов в контрольной группе и 25% в группе FLOT. Полный патоморфологический ответ опухоли на лечение был диагностирован у 16% пациентов в группе FLOT и 6% пациентов в контрольной группе. В рамках III фазы исследования были рандомизированы 714 пациентов, при этом медиана ОВ составила 50 мес в группе FLOT против 35 мес в группе ECF/ECX, медиана БРВ – 30 мес против 18 мес, соответственно, различия значимы [17].

S.Lorenzen и соавт. [18] провели сравнение БРВ у пациентов, получавших ХТ с включением доцетаксела, в зависимости от степени патоморфологического ответа. Были проанализированы 120 пациентов из 3 многоцентровых исследований II фазы. Полный ответ (pCR) был достигнут у 18 (15%) пациентов. Локализация опухоли в области гастроэзофагеального перехода была определена как единственный значимый предиктор pCR ( $p=0,019$ ). Медиана БРВ в группе pCR не была достигнута, у остальных пациентов составила 21 мес (отношение рисков 0,38; 95% доверительный интервал 0,16–0,87; 3-летняя выживаемость без прогрессирования 71,8%±10,7% и 37,7%±5,1% соответственно,  $p=0,018$ ).

### Роль таргетных препаратов в периоперационной терапии

В настоящее время проводится ряд исследований II/III фазы, посвященных изучению эффективности таргетных препаратов в периоперационном режиме. В частности, исследование FLOT-6 должно ответить на вопрос, влияет ли добавление трастузумаба и пертузумаба к режиму FLOT на выраженность патоморфологического ответа и выживаемость пациентов с HER2-позитивным местно-распространенным раком желудка [19]. Концепция данного исследования основана на результатах исследования ToGA, показавшего значимое увеличение ОВ при добавлении трастузумаба к терапии HER2-позитивного метастатического рака желудка [20]. Также в настоящее время проводится исследование II фазы в группе пациентов с HER2-позитивным местно-распространенным раком желудка, посвященное сравнению эффективности неоадьювантного режима цисплатин/5-фторурацил с добавлением только трастузумаба или трастузумаба и пертузумаба [21].

Также изучаются возможности антиангиогенной терапии. В ходе британского исследования MRC ST03 было показано, что добавление бевацизумаба к периоперационной ХТ не только не улучшает результаты, но и приводит к увеличению числа раневых осложнений у пациентов [22]. Исследование II фазы FLOT-7 (RAMSES) направлено на оценку эффективности рамуцирумаба (моноклонального антитела к VEGFR-2) в сочетании с FLOT [23].

Наконец, проводится включение пациентов в исследование II фазы, оценивающие добавление ингибитора PD-1 пембролизумаба к периоперационной ХТ [24, 25].

### Периоперационная терапия и хирургия при олигометастатическом поражении

Палиативные резекции желудка без предшествующей ХТ у пациентов с отдаленными метастазами на сегодняшний день не могут быть рекомендованы при отсутствии жизненных показаний к такому вмешательству. Проведенное в Азии крупное исследование REGATTA убедительно продемонстрировало, что продолжительность жизни пациентов, получивших только лекарственное лечение, значимо выше, чем у оперированных на желудке (без удаления метастатических очагов) больных: 17 мес против 14 мес соответственно [26]. В то же время необходимо отметить, что в рамках данного исследования у нескольких пациентов в группе палиативной ХТ был отмечен полный клинический ответ метастазов на лечение, что позволило провести резекцию желудка.

В целом на сегодняшний день не существует убедительных данных, свидетельствующих в пользу отказа от операции у пациентов с ограниченным (олигометастатическим) процессом при условии благоприятного ответа на лекарственное лечение. Наиболее крупным исследованием II фазы, посвященным поиску решения этой проблемы, стало немецкое исследование FLOT-3, в рамках которого у 60 пациентов была зарегистрирована олигометастатическая форма заболевания [27]. При этом у 27 пациентов отмечались метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, 11 – единичные метастазы в печень, 10 – в легкие, у остальных 11 пациентов было отмечено ограниченное поражение брюшины либо иных органов. Из 60 пациентов полная клиническая регрессия опухолевого процесса после 4 циклов FLOT была отмечена у 6 (10%), частичная – у 30 (50%). Операция была выполнена у 36 пациентов, в том числе у 17 больных наряду

с первичной опухолью выполнялась метастазэктомия в объеме лимфаденэктомии D3 либо резекции пораженных метастазами органов. Медиана ОВ у 36 оперированных пациентов составила 31 мес при 16 мес у 24 неоперированных пациентов. Эти результаты стали основанием для исследования III фазы FLOT5, набор пациентов в которое начался в 2018 г. [28].

## Заключение

Периоперационная ХТ является основным вариантом лечения местно-распространенного рака желудка и пище-

водно-желудочного перехода в европейских странах. Наибольшая эффективность отмечена у таксаносодержащего режима FLOT, применение которого позволило увеличить медиану ОВ до 50 мес. Роль таргетных препаратов и хирургии при олигометастатическом поражении в настоящее время активно изучается. Важным вопросом для дальнейших исследований представляется оценка переносимости и клинической необходимости адъювантного этапа периоперационной терапии, в том числе в зависимости от выраженности патоморфологического ответа на лечение и поражения лимфатических узлов.

## Литература/References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2014.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М: МНИОИ им. П.А.Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. / Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М: МНИОИ им. П.А.Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. [in Russian]
3. Давыдов МИ, Аксель ЕМ. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. М, 2015. / Davydov MI, Aksel EM. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2013 g. M, 2015. [in Russian]
4. Smyth EC, Verbeij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (5): v38–v49.
5. Cartwright E, Cunningham D. The Role of Systemic Therapy in Resectable Gastric and Gastro-oesophageal Junction Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18: 69.
6. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
7. Smyth EC, Fassan M, Cunningham D et al. Effect of pathologic tumor response and nodal status on survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy trial. *J Clin Oncol* 2016; 34 (23): 2721–7.
8. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) trial. *JAMA Oncol* 2017.
9. Ycbou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715–21.
10. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (9): 1249–60.
11. Ferri LE, Ades S, Alcindor T et al. Perioperative docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) for locally advanced esophageal and gastric adenocarcinoma: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2012; 23 (6): 1512–7.
12. Thuss-Patience PC, Hofheinz RD, Arnold D et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and capecitabine (DCX) in gastro-oesophageal adenocarcinoma: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft internistische onkologie (AIO) {dagger}. *Ann Oncol* 2012; 23: 2827–34.
13. Biffi R, Fazio N, Luca F et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 868–74.
14. Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer* 2015; 137 (3): 678–85.
15. Lorenzen S, Pauligk C, Homann N. Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer. *Br J Cancer* 2013; 108 (3): 519–26.
16. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (12): 1697–708.
17. Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H et al. Peri-operative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastro-oesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl. 15): 4004.
18. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Al-Batran SE et al. Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24 (8): 2068–73.
19. Al-Batran S-E, zur Hausen G, NCT02581462 – FLOT vs. FLOT/berceptin/pertuzumab for perioperative therapy of adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction expressing HER-2. A phase II/III trial of the AIO. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581462>
20. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9742): 687–97.
21. Wagner AD. NCT02205047 – neoadjuvant study using trastuzumab or trastuzumab with pertuzumab in gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (INNOVATION). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02205047>
22. Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 357–70.
23. Al-Batran S-E, Bankstahl US. NCT02661971 – perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma – RAMSES – a phase II/III trial of the AIO. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661971>
24. Sun W. NCT02943603 – a study of perioperative mFOLFOX6 plus pembrolizumab in patients with potentially resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ) and stomach. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02943603>
25. Otap D, Shab M, Oberstein P. NCT02918162 – perioperative chemo and pembrolizumab in gastric cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02918162>
26. Fujitani K, Yang H-K, Mizusawa J et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 309–18.
27. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial. *JAMA Oncol* 2017.

28. Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW et al. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with li-

mited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction – a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGL. *BMC Cancer* 2017; 17 (1): 893.

### Сведения об авторах

**Лядов Владимир Константинович** – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, хирург отд-ния торакоабдоминальной онкологии и маммологии КБ №1 МЕДСИ. E-mail: vlyadov@gmail.com

**Пардабекова Олеся Анатольевна** – врач-онколог отд-ния онкологии (химиотерапии) КБ №1 МЕДСИ. E-mail: Olesya.pardabekova@mail.ru

**Лядова Марина Александровна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкологии (химиотерапии) КБ №1 МЕДСИ. E-mail: m.skrypnikova@mail.ru



# Хирургическое лечение рака яичников ранних стадий

В.М.Нечушкина<sup>1,2</sup>, К.Ю.Морхов<sup>1</sup>, З.Т.Абдурегимова<sup>1,3</sup>, В.В.Кузнецов<sup>1</sup>, В.Ю.Сельчук<sup>3</sup>, В.Н.Дмитриев<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России.

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России.

127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России.

308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85;

<sup>5</sup>ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер». 308010, Россия, Белгород, ул. Куйбышева, д. 1

✉ drnechushkina@mail.ru

**Цель обзора** – анализ современных исследований хирургического лечения рака яичников I–II стадий.

**Основные положения.** Обсуждаются отдельные этапы хирургического вмешательства и их значение, влияние объема вмешательства на выживаемость больных и адъювантное лечение, возможность органосохраняющего лечения молодых больных и безопасность лапароскопических вмешательств.

**Заключение.** Показано, что полнота определения стадии раннего рака яичников является независимым прогностическим фактором, определяющим общую и безрецидивную выживаемость больных.

**Ключевые слова:** рак яичников I–II стадий, хирургическое лечение, лапароскопические операции, органосохраняющее лечение.

**Для цитирования:** Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Абдурегимова З.Т. и др. Хирургическое лечение рака яичников ранних стадий. Современная Онкология. 2018; 20 (2): 61–65. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.61-65

## Review

### Surgery for early-stage ovarian cancer

V.M.Nechushkina<sup>1,2</sup>, K.Yu.Morkhov<sup>1</sup>, Z.T.Abduragimova<sup>1,3</sup>, V.V.Kuznetsov<sup>1</sup>, V.Yu.Selchuk<sup>1,3</sup>, V.N.Dmitriev<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

<sup>2</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

<sup>3</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

<sup>4</sup>Belgorod State National Research University. 308015, Russian Federation, Belgorod, ul. Pobedy, d. 85;

<sup>5</sup>Belgorod Oncology Dispensary. 308015, Russian Federation, Belgorod, ul. Kuibysheva, d. 1

✉ drnechushkina@mail.ru

## Abstract

Purpose of the literature review: to analyze recent studies of surgical treatment of stage I–II ovarian cancer.

**Key issues.** Individual steps of surgery and their significance, impact of the extent of surgery on the survival and adjuvant treatment, fertility-sparing surgery in young patients and safety of laparoscopic surgery are discussed.

**Conclusion.** Optimal staging of early ovarian cancer was found to be significantly associated with overall and recurrence-free survival.

**Key words:** stage I–II epithelial ovarian cancer, surgery, laparoscopy, fertility-sparing treatment.

**For citation:** Nechushkina V.M., Morkhov K.Yu., Abduragimova Z.T. et al. Surgery for early-stage ovarian cancer. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 61–65. DOI: 10.26442/1815-1434\_2018.2.61-65

В России в 2015 г. рак яичников (РЯ) занимал 3-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями женских половых органов после рака тела и шейки матки [1]. Частота выявления РЯ ранних стадий остается довольно стабильной во всем мире, составляя примерно 30%. Это обусловлено отсутствием методов скрининга, неспецифическими и невыраженными клиническими проявлениями в начале болезни и быстрой диссеминацией опухоли по брюшной полости. Все перечисленное приводит к тому, что РЯ занимает 1-е место в структуре смертности женщин от злокачественных новообразований гениталий [1]. Насколько агрессивно должно быть хирургическое лечение раннего РЯ? Возможно ли органосохраняющее лечение у молодых больных? Возможны

ли лапароскопические вмешательства при РЯ ранних стадий? Ответам на эти и некоторые другие вопросы посвящен данный обзор литературы.

Хирургическое вмешательство по поводу первичного РЯ ранних стадий преследует две цели: точное определение стадии и выполнение полной циторедукции. И то, и другое требует тщательного соблюдения методологии оперирования.

Согласно рекомендациям Европейского общества онкогинекологов (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO), при подозрении на РЯ следует оперировать из срединного доступа [2]. Асцитическую жидкость направляют на цитологическое исследование, если ее нет, то выполняют смывы с брюшины. Международная федерация акушеров и

гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) при подозрении на РЯ рекомендует выполнять смывы с брюшины разных отделов брюшной полости и малого таза отдельно, при этом для каждой зоны (прямокишечно-маточного углубления, правого и левого латеральных каналов, правого и левого поддиафрагмальных пространств) следует брать 50–100 мл стерильного физиологического раствора [3]. Интраоперационный разрыв капсулы опухоли учитывается при определении стадии РЯ в новой классификации FIGO 2014 г. [4]. По данным одних авторов, он повышает риск рецидива и снижает выживаемость больных [5], по данным других, не влияет на результаты лечения [6, 7]. Тем не менее во время вмешательства у больной с подозрением на РЯ следует избегать повреждения капсулы опухоли [3, 4].

Хирургическое вмешательство у пациенток с подозрением на РЯ подразумевает выполнение срочного гистологического исследования, которое должно ответить на несколько вопросов. И первый из них: у пациентки РЯ или нет? Ответ на этот вопрос влияет на объем выполняемого вмешательства. Если при срочном гистологическом исследовании морфолог может дифференцировать РЯ, пограничные и неэпителиальные опухоли, то это существенно облегчает работу хирурга, позволяя сохранить репродуктивную функцию молодых больных и избежать повторного хирургического вмешательства. Если при срочном гистологическом исследовании диагностирован РЯ, то желательно получить ответ на еще один вопрос: это муцинозный рак или нет, поскольку при муцинозном РЯ показано удаление даже неизмененного червеобразного отростка. Согласно последним рекомендациями ESGO, в отсутствие срочного гистологического исследования или при невозможности судить о характере новообразования по его данным предпочтительно на первом этапе выполнить удаление опухоли или аднексэктомии и оперировать пациентку повторно в надлежащем объеме по результатам планового гистологического исследования [2].

Если диагностирован РЯ, показана тщательная систематическая ревизия органов малого таза и брюшной полости, которая включает осмотр париетальной и висцеральной брюшины, в том числе тотальный осмотр петель тонкой и толстой кишки и их брыжеек.

Обязательна биопсия всех выявленных объемных образований и спаек, особенно расположенных рядом с опухолью [4]. Следует помнить, что спайки могут образовываться вокруг опухолевых диссеминатов. Стандартным объемом хирургического вмешательства при РЯ I–II стадий является удаление матки с придатками и удаление большого сальника вместе с желудочно-ободочной связкой, после чего становится возможной ревизия сальниковой сумки, в том числе ее верхнего этажа, расположенного за малым сальником. Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), при РЯ I стадии допустима резекция неизмененного большого сальника на уровне поперечной ободочной кишки [8]. Однако следует помнить, что это ограничивает ревизию сальниковой сумки и повышает риск микроскопической остаточной опухоли в желудочно-ободочной связке. Частота микрометастазов в большом сальнике при раннем РЯ, по данным разных авторов, составляет 0–22%, изолированных метастазов – 2–7% [9–11].

При РЯ II стадии для достижения полной циторедукции показано удаление всей измененной брюшины малого таза. При муцинозном РЯ, как уже отмечено, показана аппендэктомия.

Если брюшина визуально интактна, выполняют случайные биопсии брюшины пузырно-маточной складки, прямокишечно-маточного углубления, правой и левой боковых стенок таза, правого и левого латеральных каналов, правого и левого поддиафрагмальных пространств. Таким образом, в отсутствие макроскопически определяемого выхода опухоли за пределы яичников выполняют 8 биопсий указанных отделов брюшины. В целом, по данным случайных биопсий брюшины, частота повышения стадии РЯ с I до II составляет 4,7%, с I до III – 2,4% [12]. Однако с учетом данных пусть и небольшого исследования, проведенного P.Timmers и соавт., о

том, что невыполнение множественных биопсий брюшины при раннем РЯ снижает выживаемость больных [13], пренебрегать этим этапом вмешательства не следует.

При РЯ II стадии пораженная тазовая брюшина удаляется полностью, затем выполняется биопсия неизмененной брюшины описанных локализаций за пределами таза, чтобы исключить ее микроскопическое поражение. Неполная циторедукция при РЯ ранних стадий недопустима. Во-первых, это существенно снижает выживаемость больных, поскольку прогноз в случае неполной циторедукции определяется уже не стадией болезни, а наличием остаточной опухоли. Во-вторых, выполнение полной циторедукции в малом тазу ничем не ограничено: любая опухоль яичников может быть удалена из малого таза с тазовой брюшиной и при необходимости с прямой кишкой. Выявление микроотсевов опухоли в биоптатах брюшины за пределами таза повышает стадию РЯ до IIIA. Определение морфологической стадии завершается выполнением регионарной лимфодиссекции [2, 3, 14, 15].

В каком объеме следует выполнять лимфодиссекцию при РЯ? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо проанализировать частоту поражения разных групп лимфатических узлов и влияние их удаления на результаты лечения. В 2009 г. опубликованы данные ретроспективного французского исследования, в которое вошли данные о лечении 355 больных РЯ I–IV стадий [16]. Лимфодиссекция была выполнена при первичной циторедукции 252 больным, 103 больным – при интервальной. В каждой из групп двум третям больных выполнена тазовая и поясничная лимфодиссекция, в одной трети наблюдений – тазовая или поясничная лимфодиссекция. Оказалось, что частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при РЯ примерно одинакова при первичной циторедукции (50%) и после проведения неоадьювантной химиотерапии (45%). Чаще всего поражаются лимфатические узлы аортокавального промежутка (70%), реже – лимфатические узлы слева от аорты между левой почечной веной и нижней брыжеечной артерией (57%) и левые наружные подвздошные лимфатические узлы (54%). Реже других поражаются лимфатические узлы справа от нижней полой вены и правые общие подвздошные лимфатические узлы (30%). Чаще всего регионарные лимфатические узлы поражаются при серозном и недифференцированном РЯ (69 и 50% соответственно), существенно реже – при эндометриоидном (22%), светлоклеточном (14%) и муцинозном (7%). Частота поражения регионарных лимфатических узлов возрастает по мере увеличения стадии заболевания. При T1 частота поражения регионарных лимфатических узлов составляет 10%, при T2 – 27%, при T3 – 62%. Частота изолированного поражения поясничных лимфатических узлов при T1 составляет 64%, при T2 – 46%. При T3 чаще всего поражаются обе группы лимфатических узлов (тазовые и поясничные) – в 44% наблюдений. Изолированное поражение тазовых лимфатических узлов наблюдается только в 17, 31 и 25% случаев соответственно, в связи с этим удаление только тазовых лимфатических узлов при РЯ лишено смысла и лимфодиссекция при этой патологии всегда должна быть двухзональной [16]. Исходя из низкой частоты лимфогенных метастазов, при муцинозном РЯ ранних стадий от лимфаденэктомии можно воздержаться [2, 17, 18]. При всех остальных гистологических вариантах болезни она обязательна.

В многофакторном анализе независимыми факторами риска лимфогенных метастазов при РЯ являлись поздняя стадия заболевания (T2c–3c), гистологическое строение опухоли (серозный или недифференцированный рак), наличие отдаленных метастазов. В зависимости от комбинации этих трех факторов авторами разработана прогностическая модель поражения регионарных лимфатических узлов при РЯ. В отсутствие факторов риска вероятность метастатического поражения регионарных лимфатических узлов составляет 5%, при наличии всех трех факторов – 90% [16].

Выполнение полной процедуры определения морфологической стадии у больных РЯ предположительно ранней стадии приводит к ее увеличению у 31% больных, причем у

77% больных стадия увеличивается до III [9]. По данным других авторов, вероятность увеличения стадии при РЯ предположительно I стадии составляет от 29 до 36% [19, 20].

Основными факторами неполноценного определения морфологической стадии РЯ считают отсутствие необходимых хирургических навыков и незнание биологии РЯ [21]. Показано, что выполнение надлежащих процедур определения морфологической стадии раннего РЯ онкогинекологом, имеющим соответствующие навыки, статистически значимо повышает выживаемость больных [22, 23].

Диагностическая ценность определения морфологической стадии не вызывает сомнений. Но влияет ли расширение объема хирургического вмешательства при РЯ на выживаемость больных, многим из которых проводят адъювантное лечение? В 2003 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования АСТIОН, посвященного сравнению эффективности наблюдения и адъювантной химиотерапии при РЯ ранних стадий [24]. В исследование включены 448 больных РЯ IC–IIA стадий, умеренно- и низкокодифференцированным РЯ IA–IV стадий и светлоклеточным РЯ IA–IIA стадий. Медиана периода наблюдения составила 5,5 года. Из 448 больных стадия определена полностью у 151 (75 больных в группе наблюдения и 76 в группе химиотерапии), не полностью – у 295 (147 и 148 соответственно). Авторы определили этот показатель терминами «оптимальное» и «неоптимальное» определение стадии. У 2 больных он оценен не был. Были проанализированы факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость больных. По данным многофакторного анализа, значимыми факторами, неблагоприятно влияющими на общую выживаемость при РЯ ранних стадий, оказались неоптимальное определение стадии (отношение рисков – ОР 2,05; 95% доверительный интервал – ДИ 1,14–3,67), низкая степень дифференцировки (ОР 1,62; 95% ДИ 1,03–2,54), а также серозный, светлоклеточный или недифференцированный рак (ОР 1,72; 95% ДИ 1,06–2,79); значимыми факторами, неблагоприятно влияющими на безрецидивную выживаемость, – неоптимальное определение стадии (ОР 1,96; 95% ДИ 1,18–3,26) и низкая степень дифференцировки опухоли (ОР 1,86; 95% ДИ 1,28–2,70).

Адъювантная химиотерапия статистически значимо улучшала безрецидивную (ОР 0,63; 95% ДИ 0,43–0,92), но не влияла на общую (ОР 0,69; 95% ДИ 0,44–1,08) выживаемость больных, причем преимущества адъювантной химиотерапии были отмечены только в группе больных с неоптимальным определением стадии [24].

В 2010 г. были опубликованы отдаленные результаты рандомизированного исследования АСТIОН [25]. Медиана периода наблюдения за больными составила при этом 10,1 года. Хотя дизайн исследования не подразумевал сравнение оптимального и неоптимального определения стадии и больные не были рандомизированы по объему выполненного хирургического вмешательства, анализ в подгруппах показал, что при низкокодифференцированном РЯ 10-летняя выживаемость, определяемая основным заболеванием, при оптимальном определении стадии была статистически значимо выше, чем при неоптимальном (85 и 56% соответственно). Этот результат легко объяснить, поскольку если при низкокодифференцированных опухолях стадия определена неоптимально, повышается риск остаточной опухоли и выполнения неполной циторедукции, а эти факторы напрямую влияют на выживаемость больных. Улучшение результатов лечения при оптимальном определении стадии наблюдалось независимо от возраста, предполагаемой стадии, гистологического типа опухоли и проведения адъювантной химиотерапии. Крайне важным фактом было статистически значимое повышение общей выживаемости больных, у которых стадия РЯ была определена оптимально даже при проведении адъювантной химиотерапии (ОР 1,89; 95% ДИ 0,99–3,60;  $p=0,05$ ). Авторы пришли к выводу, что оптимальность, или полнота, определения стадии раннего РЯ – это независимый прогностический фактор, определяющий общую и безрецидивную выживаемость больных даже при проведении адъювантной химиотерапии [25].

Насколько целесообразны повторные хирургические вмешательства при РЯ предположительно ранних стадий и

неоптимальном определении стадии? На этот вопрос следует ответить однозначно: эти вмешательства целесообразны. Во-первых, результаты исследования АСТIОН указывают, что при неоптимальном определении стадии раннего РЯ выполнение повторного вмешательства имеет преимущества перед незамедлительным началом адъювантной химиотерапии. Во-вторых, неоптимальное определение стадии повышает риск рецидива РЯ, несмотря на проведение адъювантной химиотерапии, а рецидивы РЯ ранних и поздних стадий одинаково прогностически неблагоприятны [26]. В-третьих, неоптимальное определение стадии исключает возможность отказа от адъювантной химиотерапии у больных ранним РЯ. Согласно рекомендациям RUSSCO, ее можно не проводить при несветлоклеточном РЯ низкой степени злокачественности IA–IV стадий, но только при условии полноценного определения морфологической стадии [8]. У больных, излеченных от рака яичников, риск развития метакронных опухолей через 20 лет составляет 18,2% по сравнению с 11,5% в популяции [27], поэтому возможность отказа от адъювантной химиотерапии является важным преимуществом полноценного определения морфологической стадии РЯ.

Можно ли выполнять лапароскопические вмешательства при раннем РЯ? Хирургический доступ при раннем РЯ зависит от наличия вмешательства на органах малого таза и брюшной полости в анамнезе, сопутствующих заболеваний и опыта выполнения лапароскопических вмешательств у хирурга. По данным ретроспективных исследований, надлежащее определение стадии РЯ возможно как лапаротомным, так и лапароскопическим доступом. Число удаленных лимфатических узлов и качество удаления большого сальника при этом не отличаются. Лапароскопический доступ характеризуется большей длительностью вмешательства, но меньшей кровопотерей и менее длительной госпитализацией [28]. Частота троакарных метастазов при использовании лапароскопического доступа у больных ранним РЯ невысока (чуть более 1%) и в большинстве своем их появление свидетельствует о наличии скрытой диссеминации по брюшной полости [29]. Лапаротомный доступ сокращает длительность вмешательства и требует менее сложного оборудования. Таким образом, хирургические вмешательства при раннем РЯ можно выполнять любым доступом, однако при этом должны быть выполнены все надлежащие этапы вмешательства и соблюдены все требования к нему.

Возможно ли органосохраняющее лечение при РЯ у молодых больных, желающих сохранить детородную функцию? Это лечение подразумевает выполнение аднексэктомии на стороне поражения, биопсии контралатеральной яичника, оментэктомии, тазовой и поясничной лимфодиссекции, смывов и биопсии брюшины. По оценкам, примерно 3–17% случаев РЯ приходится на возраст до 40 лет [30–32]. По данным популяционного исследования, ежегодная частота РЯ, при котором возможно органосохраняющее лечение, составляет 1 на 13 случаев [33]. По сводным данным, риск рецидива РЯ после органосохраняющего лечения составляет 11,3% (4,8–27,8%), вероятность беременности – 79,1% (50,0–88,2%) [34–42]. Выживаемость больных РЯ I стадии после стандартного и органосохраняющего лечения одинакова [43]. Согласно действующим рекомендациям RUSSCO, органосохраняющее лечение возможно в виде исключения при высококодифференцированном РЯ IA стадии у молодых больных, желающих сохранить фертильность, если возможно тщательное диспансерное наблюдение и доказано отсутствие наследственного характера заболевания. При эндометриоидном РЯ для исключения синхронного рака тела матки следует выполнить биопсию эндометрия [8]. Некоторые авторы предлагают проводить органосохраняющее лечение при РЯ по более широким показаниям [44]. Мнения о необходимости удаления матки и контралатерального яичника после реализации детородной функции различны. Ряд авторов рекомендуют такой подход, другие отмечают, что при высококодифференцированных опухолях прогностически благоприятных гистологических типов риск рецидива в оставшемся яичнике очень низкий. По данным

анализа результатов органосохраняющего лечения 432 больных РЯ, ни сохранение матки, ни сохранение контралатерального яичника не влияло на выживаемость (ОР 0,69; 95% ДИ 0,39–1,20 для сохранения матки и ОР 0,87; 95% ДИ 0,62–1,22 для сохранения контралатерального яичника) [45]. Аналогичные данные получены в недавнем когортном исследовании: общая выживаемость больных РЯ I стадии после органосохраняющего и стандартного лечения была одинакова и составила 84 и 82% соответственно [37]. В связи с этим преимущества повторного вмешательства с целью удаления матки и контралатерального яичника после реализации детородной функции неясны.

### Заключение

Хирургическое вмешательство по поводу первичного РЯ ранних стадий преследует две цели: точное определение стадии и выполнение полной циторедукции. Полноценное определение стадии РЯ подразумевает выполнение экстирпации матки с придатками (аднексэктомии на стороне по-

ражения, биопсии контралатерального яичника при органосохраняющем лечении), оментэктомии, тазовой и поясничной лимфодиссекции, смывов с брюшины и ее биопсии. Полнота определения стадии раннего РЯ – это независимый прогностический фактор, определяющий общую и безрецидивную выживаемость больных даже при проведении адьювантной химиотерапии. При РЯ предположительно ранних стадий и неполноценном определении стадии показано повторное хирургическое вмешательство. Неполноценное определение стадии повышает риск рецидива РЯ и исключает возможность отказа от адьювантной химиотерапии у больных ранним РЯ. Хирургические вмешательства при раннем РЯ можно выполнять любым доступом, однако при этом должны быть выполнены все надлежащие этапы вмешательства и соблюдены все требования к нему. Выживаемость больных РЯ I стадии после стандартного и органосохраняющего лечения одинакова, поэтому такое лечение может выполняться по показаниям больным, желающим сохранить детородную функцию.

### Литература/References

1. Давыдов МИ, Аксель ЕМ. Стандартизованные показатели онкоэпидемиологической ситуации 2015 г. Евразийский онкологический журн. 2017; 5 (2): 261–317. / Davydov MI, Aksel EM. Standartizovannye pokazateli onkoepidemiologicheskoi situatsii 2015 g. Evraziiskii onkologicheskii zburn. 2017; 5 (2): 261–317. [in Russian]
2. ESGO guidelines for ovarian cancer surgery. URL: [https://guidelines.esgo.org/media/2017/03/ESGO\\_ovarian\\_cancer\\_surgery\\_brA5\\_V01-website.pdf](https://guidelines.esgo.org/media/2017/03/ESGO_ovarian_cancer_surgery_brA5_V01-website.pdf)
3. Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker NF. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. URL: <https://www.figo.org>
4. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. J Gynaecol Obstet 2014; 124: 1–5.
5. Sainz de la Cuesta R, Goff BA, Fuller AF Jr et al. Prognostic importance of intraoperative rupture of malignant ovarian epithelial neoplasms. Obstet Gynecol 1994; 84 (1): 1–7.
6. Higashi M, Kajiyama H, Shibata K et al. Survival impact of capsule rupture in stage I clear cell carcinoma of the ovary in comparison with other histological types. Gynecol Oncol 2011; 123 (3): 474–8.
7. Paulsen T, Kaern J, Trope C. Improved 5-year disease-free survival for FIGO stage I epithelial ovarian cancer patients without tumor rupture during surgery. Gynecol Oncol 2011; 122: 83–8.
8. Тюляндин СА, Коломиец ЛА, Морхов КЮ. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению РЯ, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли. 2017; 3 (Прил. 2): 135–45. / Tiuliandin SA, Kolomiets LA, Morkhov KYu. i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka iaichnikov, pervichnogo raka briushiny i raka matochnykh trub. Zlokachestvennye opukholi. 2017; 3 (Pril. 2): 135–45. [in Russian]
9. Young RC, Decker DG, Wharton JT et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. JAMA 1983; 250 (22): 3072–6.
10. Buchsbaum HJ, Brady MF, Delgado G et al. Surgical staging of carcinoma of the ovaries. Surg Gynecol Obstet 1989; 169 (3): 226–32.
11. Arie AB, McNally L, Kapp DS, Teng NN. The omentum and omentectomy in epithelial ovarian cancer: a reappraisal: part II – The role of omentectomy in the staging and treatment of apparent early stage epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2013; 131 (3): 784–90.
12. Lee JY, Kim HS, Chung HH et al. The role of omentectomy and random peritoneal biopsies as part of comprehensive surgical staging in apparent early-stage epithelial ovarian cancer. Ann Surg Oncol 2014; 21 (8): 2762–6.
13. Timmers PJ, Zwinderman K, Coens C et al. Lymph node sampling and taking of blind biopsies are important elements of the surgical staging of early ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010; 20 (7): 1142–7.
14. Verleye L, Ottevanger PB, van der Graaf W et al; Gynaecological Cancer Group (GCG) of European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC-GCG process quality indicators for ovarian cancer surgery. Eur J Cancer 2009; 45 (4): 517–26.
15. Ayhan A, Gultekin M, Celik NY et al. Occult metastasis in early ovarian cancers: risk factors and associated prognosis. Am J Obstet Gynecol 2007; 196 (1): e1–6.
16. Fournier M, Stoeckle E, Guyon F et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: sites and risk factors in a series of 355 patients. Int J Gynecol Cancer 2009; 19 (8): 1307–13.
17. Morice P, Joulie F, Camatte S et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. J Am Coll Surg 2003; 197 (2): 198–205.
18. Schmelzer KM, Tao X, Frumovitz M et al. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary. Obstet Gynecol 2010; 116 (2): 269–73.
19. Garcia-Soto AE, Boren T, Wingo SN et al. Is comprehensive surgical staging needed for thorough evaluation of early-stage ovarian carcinoma? Am J Obstet Gynecol 2012; 206 (3): 242.
20. Le T, Adolph A, Krepart GV et al. The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2002; 85 (2): 351–5.
21. Timmers PJ, Zwinderman AH, Coens C et al. Understanding the problem of inadequately staging early ovarian cancer. Eur J Cancer 2010; 46 (5): 880–4.
22. Mayer AR, Chambers SK, Graves E et al. Ovarian cancer staging: does it require a gynecologic oncologist? Gynecol Oncol 1992; 47 (2): 223–7.
23. Signorelli M, Fruscio R, Ceppi L et al. The role of pelvic and aortic lymphadenectomy at second look surgery in apparent early stage ovarian cancer after inadequate surgical staging followed by adjuvant chemotherapy. Gynecol Oncol 2014; 132 (2): 312–5.
24. Trimbois JB, Vergote I, Bolis G et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. J Natl Cancer Inst 2003; 95 (2): 113–25.
25. Trimbois B, Timmers P, Pecorelli S et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2010; 102 (13): 982–7.
26. Chan JK, Tian C, Teoh D et al. Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2010; 116 (3): 307–11.
27. Travis LB, Curtis RE, Boice JD et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer. Cancer Res 1996; 56 (7): 1564–70.
28. Cbi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancers. Am J Obstet Gynecol 2005; 192 (5): 1614–9.
29. Zivanovic O, Sonoda Y, Diaz JP et al. The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease. Gynecol Oncol 2008; 111 (3): 431–7.
30. Duska LR, Chang YC, Flynn CE et al. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. Cancer 1999; 85 (12): 2623–9.
31. Plaxe SC, Braly PS, Freddo JL et al. Profiles of women age 30–39 and age less than 30 with epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1993; 81 (5): 651–4.

32. Rodriguez M, Nguyen HN, Averette HE et al. National survey of ovarian carcinoma XII. Epithelial ovarian malignancies in women less than or equal to 25 years of age. *Cancer* 1994; 73 (4): 1245–50.
33. Huber D, Cimorelli V, Usel M et al. How many ovarian cancer patients are eligible for fertility-sparing surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170 (1): 270–4.
34. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002; 87 (1): 1–7.
35. Zanetta G, Chiari S, Rota S et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (9): 1030–5.
36. Park JW, Kim DY, Sub DS et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol* 2008; 110 (3): 345–53.
37. Schlaerth AC, Cbi DS, Poynor EA et al. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 (7): 1199–204.
38. Anchezar JP, Sardi J, Soderini A. Long-term follow-up results of fertility sparing surgery in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2009; 100 (1): 55–8.
39. Kajiyama H, Shibata K, Suzuki S et al. Is there any possibility of fertility-sparing surgery in patients with clear-cell carcinoma of the ovary? *Gynecol Oncol* 2008; 111 (3): 523–6.
40. Fruscio R, Corso S, Ceppi L et al. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol* 2013; 24 (1): 138–44.
41. Kajiyama H, Mizuno M, Shibata K et al. Recurrence-predicting prognostic factors for patients with early-stage epithelial ovarian cancer undergoing fertility-sparing surgery: a multi-institutional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 175: 97–102.
42. Ditto A, Martinelli F, Lorusso D et al. Fertility sparing surgery in early stage epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2014; 25 (4): 320–7.
43. Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M et al. Long-term survival of young women receiving fertility-sparing surgery for ovarian cancer in comparison with those undergoing radical surgery. *Br J Cancer* 2011; 105 (9): 1288–94.
44. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010; 28 (10): 1727–32.
45. Wright JD, Sbab M, Mathew L et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2009; 115 (18): 4118–26.

#### Сведения об авторах

**Нечушкина Валентина Михайловна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. гинекологического отд-ния НИИ клин. онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»; проф. каф. онкологии и лучевой терапии ЛФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: drnechushkina@mail.ru

**Морхов Константин Юрьевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. гинекологического отд-ния НИИ клин. онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: k\_morkhov@mail.ru

**Абдурагимова Зарема Тагировна** – аспирант каф. онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: zarrems@gmail.com

**Кузнецов Виктор Васильевич** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. гинекологического отд-ния НИИ клин. онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

**Сельчук Владимир Юрьевич** – д-р мед. наук, проф.; зав. каф. онкологии ФДПО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

**Дмитриев Вадим Николаевич** – канд. мед. наук, доцент каф. факультетской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «НИУ БелГУ»; врач-онколог гинекологического отд-ния ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер». E-mail: vadd@mail.ru