



# СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ В РОССИИ



**Румянцев Алексей Александрович**  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

В течение многих лет рак яичников (РЯ) остается лидирующей причиной смертности от онкогинекологических заболеваний. В 2015 году в России данное заболевание было выявлено у 14049 пациенток, а 7789 женщин скончались от данной патологии. При этом отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от РЯ. За прошедшие 10 лет нет тенденции к снижению смертности от РЯ, а показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) в настоящее время составляет 34,8% [1, 2]. В то же время, в некоторых странах было отмечено существенное увеличение продолжительности жизни пациенток: в США, Южной Корее, Израиле, ряде европейских стран (включая Польшу, Болгарию, Литву и Латвию) 5-летняя ОВ возросла на 5-10% [2]. Как «заставить» наших пациенток жить дольше?

Не вызывает сомнений, что ключ к успеху в лечении всех стадий РЯ лежит в эффективном взаимодействии между хирургами и химиотерапевтами. Качественно проведенное хирургическое лечение с последующей химиотерапией позволяет достичь длительной ремиссии у многих пациенток, но наилучшие результаты лечения отмечаются у пациенток после полной циторедукции (отсутствии макроскопической остаточной опухоли). Опыт ряда авторов показывает, что полная циторедук-



**Тюляндин Сергей Алексеевич**  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

ция возможна в большинстве случаев (таблица 1). Ярким примером является Eisenkop, который в 1998 году опубликовал свой опыт лечения пациенток (n=163) с ПИС-IV стадиями РЯ. Полная циторедукция была достигнута у 139 (85,3%) пациенток, у 22 (13,5%) – оптимальная циторедукция (остаточная опухоль  $\leq 1$  см). Данные показатели были достигнуты в неоптимальной категории больных, это потребовало высокой агрессивности хирургического лечения: у 93% пациенток была выполнена забрюшинная лимфодиссекция, 52% – модифицированная задняя экзентерация таза, 20% – резекция кишечника, 41% – вмешательства на диафрагме [3]. Напомним, что медиана ОВ пациенток после неоптимальной циторедукции в настоящее время составляет около 30 месяцев.

Планомерное повышение частоты выполнения полных циторедукций – прямой путь к увеличению выживаемости пациенток с диссеминированным РЯ. К сожалению, сейчас в нашей стране складывается во многом парадоксальная ситуация, при которой «хорошо лечить больных – плохо», а «плохо лечить больных – хорошо». Причиной этого служит тот факт, что проведение качественного хирургического лечения при РЯ является крайне обременительным для действующей

**Таблица 1. Результаты лечения больных раком яичников после полной первичной циторедукции**

Автор	Полная циторедукция	Медиана ВБП	Медиана ОВ
Eisenkop et al, 1998 (n=163) [3]	139 (85,3%)	Нет данных	54 мес.
Chi et al, 2012 (n=285) [4]	69 (24%)	24,0 мес.	78,0 мес.
Tanner et al, 2012 (n=576) [5]	207 (35,9%)	26,3 мес.	69,7 мес.
du Bois et al, 2009 (n=3126) [6]	1046 (33,5%)	18,2 мес.	99,1 мес.
Harter et al, 2011(n=287) [7]	178 (62%)	(н/д)	69 мес.
Peiretti et al, 2010(n=259) [8]	115 (44%)	25,9 мес.	>60 мес.
Winter et al, 2007 (n=1895) [9]	437 (23,1%)	33,0 мес.	71,9 мес.

\* ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость

системы здравоохранения. Обширные вмешательства на различных органах брюшной полости и таза, которые зачастую необходимы для достижения полной циторедукции, требуют большого количества операционного времени, компонентов крови, мощной поддержки анестезиологической и реанимационной служб. Неизбежно их выполнение влечет за собой увеличение количества интра- и послеоперационных осложнений, затрудняя последующую реабилитацию пациенток и увеличивая время их пребывания в стационаре.

Не поощряет проведение «больших» операций и система финансирования здравоохранения. В условиях, когда «деньги идут за пациентом», клиникам выгоднее проводить минимальный возмож-

ный объем лечения, делая ставку на количество «законченных случаев», а не на качество медицинской помощи. Это позволяет получить больше средств по системе ОМС и ВМП, сократить время ожидания получения медицинской помощи, очереди на госпитализацию, повысить оборот коечного фонда. Итог – клиника отчитывается перед вышестоящим начальством о соблюдении утвержденных Министерством здравоохранения критериев оценки качества медицинской помощи [10], выполнении «майских» указов Президента в части достижения целевого уровня доходов работников здравоохранения. На этом фоне отдаленные преимущества качественного хирургического лечения в виде шанса пациенток на относительно благоприятный прогноз могут ста-

новиться призрачными и несущественными.

Проведение расширенных вмешательств также требует высокого уровня подготовки специалистов: все ли онкогинекологи в нашей стране владеют навыками вмешательств на верхних этажах брюшной полости или имеют возможность рутинно работать в кооперации с абдоминальными хирургами и другими специалистами? Очевидно, что нет. Действующая система подготовки специалистов не предусматривает обязательное освоение навыков, необходимых для расширенных циторедуктивных операций, что оказывает негативное влияние на качество лечения пациенток. Вышеописанные проблемы явля-

Продолжение на стр. 3



## Конференция ОПУХОЛИ ЖКТ – КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

13-14 апреля 2018, Марриотт Москва Гранд Отель






Начало на стр. 1

ются причиной низкой частоты оптимальных и полных циторедукций в нашей стране, а неoadъювантная терапия постепенно завоевывает ведущую роль в первоначальном лечении диссеминированного РЯ. В большинстве случаев это не является обоснованным. Несмотря на то, что проведение нескольких курсов неoadъювантной химиотерапии позволяет добиться регрессии опухолевого процесса, это не способствует улучшению результатов лечения пациенток. В двух рандомизированных исследованиях EORTC и CHORUS были отмечены крайне скромные показатели выживаемости после проведения предоперационной химиотерапии [11, 12]. Результаты этих исследований были подробно рассмотрены в недавней статье, посвященной сравнению первичных и интервальных циторедукций [13], здесь отметим только, что медиана ОБ пациенток в этих работах составила 22,6-30,0 мес. и соответствует результатам лечения 1980-1990-х гг., которые не должны являться ориентиром при выборе тактики лечения в настоящее время. Разумеется, во многих ситуациях, когда выраженная диссеминация опухолевого процесса или тяжелое общее состояние пациента препятствуют выполнению циторедуктивной операции на первом этапе лечения, назначение неoadъювантной

химиотерапии является разумным выбором, но это не должно приводить к «слепому» отказу от первичной циторедукции. В качестве примера можно привести рекомендации Европейского Общества Онкогинекологов (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO), использующего следующие критерии отбора пациенток для неoadъювантной химиотерапии [14]:

- Диффузная и глубокая инфильтрация корня брыжейки тонкой кишки
- Поражение тонкой кишки, требующее выполнения обширных резекций с риском развития синдрома «короткой кишки»
- Вовлечение желудка, двенадцатиперстной кишки, головки или тела поджелудочной железы (возможно выполнение резекций хвоста поджелудочной железы)
- Инфильтрация крупных сосудов, включая чревный ствол, печеночную артерию, левую желудочную артерию
- Наличие мультисегментарных печеночных метастазов, метастазов в легких, головном мозге, а также нерезектабельных метастазов в лимфатических узлах

На результаты лечения пациенток с диссеминированным РЯ в России оказывают существенное влияние «парамедицинские» проблемы, решение которых может позволить добиться значительного увеличения выживаемости пациенток. Для этого необходимо реформирование

существующей системы здравоохранения и внесение изменений в существующую систему финансирования здравоохранения, оценки качества медицинской помощи, а также подготовки специалистов. России требуется разработка национальной программы улучшения результатов лечения РЯ.

Такая программа должна предусматривать систему оценки непосредственных и отдаленных результатов лечения, возникающих осложнений, предусматривать систему поощрения для специалистов, демонстрирующих высокие результаты, обеспечивать подготовку онкогинекологов, владеющих всеми необходимыми манипуляциями для достижения полной циторедукции в большинстве случаев. Необходимо также предусмотреть обязательное для клиник репортирование собственных результатов лечения данной патологии – как непосредственных, в виде частоты достижения полных и оптимальных циторедукций, осложнений оперативного лечения, так и отдаленных – в виде ОБ пациенток. В ином случае едва ли можно ожидать каких-то позитивных изменений в этой области онкогинекологии.

#### Литература:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017; 258 с.

2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet* [Published online, Jan 30, 2018].

3. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 1998 May; 69(2): 103-8.

4. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol*. 2012 Jan; 124(1): 10-4.

5. Tanner EJ, Long KC, Feffer JB, et al. Parenchymal splenic metastasis is an independent negative predictor of overall survival in advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Jan; 128(1): 28-33.

6. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of Surgical Outcome as Prognostic Factor in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of 3 Prospectively Randomized Phase 3 Multicenter Trials. *Cancer*. 2009 Mar 15; 115(6): 1234-44.

7. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian

cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 Jun 1; 121(3): 615-9.

8. Pairetti M, Zanagnolo V, Aletti GD, et al. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. *Single institution experience*. *Gynecol Oncol*. 2010 Nov; 119(2): 259-64

9. Winter WE 3rd, Maxell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20; 25(24): 3621-7.

10. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 №46740).

11. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363: 943-953.

12. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015; 386: 249-257.

13. Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Спорные вопросы оптимальной тактики хирургического лечения больных распространенным раком яичников. *Злокачественные опухоли*. 2017; 3: 13-22.

14. ESGO Ovarian Cancer Surgery Guidelines ver. 2. Published February, 2017.

## НОВОСТИ ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БЕВАЦИЗУМАБОМ В КОМБИНАЦИИ С ХИМИОПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ (окончательные результаты по общей выживаемости, полученные в исследовании GOG 240)

Согласно окончательным результатам, полученным в клиническом исследовании III фазы GOG 240, добавление бевацизумаба (Авастин) к химиотерапии способствует увеличению общей выживаемости (ОВ) больных метастатическим, персистирующим или рецидивирующим раком шейки матки. Такие данные были представлены Tewari и соавторами и опубликованы в журнале *The Lancet*. В проведенном ими открытом ис-

следовании приняли участие 452 больных, которые были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на следующие группы: цисплатин + паклитаксел или топотекан + паклитаксел с бевацизумабом (n=227) или без бевацизумаба (n=225). Терапия проводилась каждые 21 день до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности, отзыва согласия на лечение или получения полного ответа. По данным промежуточного анализа,

представленным в 2014 г., медиана ОБ составила 17 мес. в группе больных, получавших бевацизумаб и химиотерапию, и 13,3 мес. в группе химиотерапии (HR=0,71; p=0,004). По данным окончательного анализа медиана ОБ составила 16,8 мес. в группе бевацизумаба и химиотерапии и 13,3 мес. в группе химиотерапии (HR=0,77; p=0,007). Медиана ОБ в группе тех больных, кому ранее не проводилась лучевая терапия на область малого таза,

составила 24,5 и 16,8 мес. соответственно (HR=0,64; p=0,11). Медиана ОБ после прогрессирования заболевания составила 8,4 и 7,1 мес. соответственно (HR=0,83; p=0,06). Фистула была выявлена у 15% больных в группе бевацизумаба и у 1% пациентов в группе химиотерапии. Все участники, у кого она была диагностирована, ранее получали лучевую терапию. Фистула 3 степени была диагностирована у 6% и <1% больных соответственно.

Ни у одного из пациентов она не стала причиной экстренного хирургического вмешательства, сепсиса или летального исхода. На основании полученных результатов авторы сделали вывод об эффективности и безопасности комбинации бевацизумаба с режимами химиотерапии у больных метастатическим раком шейки матки.

Источник: веб-сайт ASCO.

# СРАВНЕНИЕ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ, ИМЕЮЩИХ ВЫСОКИЙ РИСК РЕЦИДИВА ЗАБОЛЕВАНИЯ (результаты клинического исследования 3 фазы PORTEC-3)

Несмотря на то, что прогноз заболевания больных раком эндометрия в целом является благоприятным, в отдельных группах пациенток сохраняется высокий риск рецидива. Целью исследования PORTEC-3 было оценить преимущество проведения адъювантной химиотерапии во время и после лучевой терапии (химиолучевая терапия) над лучевой терапией области таза у больных раком эндометрия, имеющих высокий риск рецидива заболевания. Исследование PORTEC-3 представляет собой открытое международ-

ное рандомизированное исследование 3 фазы. У всех участниц был выявлен рак эндометрия с высоким риском рецидива заболевания. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы, одной из которых проводилась только лучевая терапия (РОД 1,8 Гр, 5 дней в неделю, СОД 48,6 Гр), а второй – лучевая терапия и химиотерапия (2 курса терапии цисплатином 50 мг/м<sup>2</sup> во время лучевой терапии с последующим проведением 4-х курсов карбоплатином AUC5 и паклитакселом 175 мг/м<sup>2</sup>). Стратификация была выполнена с учетом центра,

выполненной лимфаденэктомии, стадии заболевания и гистологического варианта. Основными критериями эффективности были показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ).

С 23 ноября 2006 г. по 20 декабря 2013 г. в исследование было включено 686 больных. Из них данные 660 участниц (330 в каждой группе) вошли в окончательный анализ. Медиана наблюдения составила 60,2 мес. (48,1-73,1). Показатель 5-летней ОБ составил 81,8% (95% ДИ 77,5-86,2) в группе химиолучевой терапии и 76,7%

(72,1-81,6) в группе лучевой терапии (ОР 0,76; 95% ДИ 0,54-1,06; p=0,11). Показатель 5-летней БРВ составил 75,5% (95% ДИ 70,3-79,9) и 68,6% (63,1-73,4) соответственно (ОР 0,71; 95% ДИ 0,53-0,95; p=0,022). Нежелательные явления ≥3 степени были зарегистрированы у 198/330 (60%) больных в группе химиолучевой терапии и 41/330 (12%) пациенток в группе лучевой терапии (p<0,0001). Нейропатия ≥2 степени значительно чаще сохранялась после проведения химиолучевой терапии (20 [8%] больных vs 1 [1%] пациент после 3-х лет лечения; p<0,0001). Летальный

исход был обусловлен основным заболеванием. У 4-х пациенток (по 2 в каждой группе) причина смерти была неизвестна.

На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что проведение адъювантной химиотерапии во время и после лучевой терапии у больных раком эндометрия, имеющих высокий риск рецидива заболевания, не способствует увеличению 5-летней ОБ и увеличивает БРВ пациенток. Ее назначение должно рассматриваться сугубо индивидуально.

Источник: Boer S, Powell M, Mileskhan L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. Volume 19, №3, p.295-309, March 2018.



18-19 мая 2018  
Санкт-Петербург



## IV Российская конференция ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ



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



Конференция  
ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ  
МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ  
И СИМПОЗИУМОВ 2018:

# ЗАПАД



29-30 июня 2018

СВЕТЛОГОРСК  
гостиница «Русь»



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

# ПРОТЕКТИВНАЯ И ЛЕЧЕБНАЯ РОЛЬ ОВАРИАЛЬНОЙ СУПРЕССИИ ПРИ РАННЕМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Ю. Семиглазова, И.В. Берлев, Е.А. Ульрих, В.В. Семиглазов, Е.А. Коробейникова, С.А. Проценко, П.В. Криворотко, В.Ф. Семиглазов  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## Эволюция эндокринотерапии рака молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин и является второй причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний. Каждый год в мире регистрируют более 1 млн. новых случаев РМЖ. По прогнозам ВОЗ к 2020 году число заболевших РМЖ превысит 2 млн. новых случаев. Пик заболеваемости РМЖ приходится на возрастную промежуток 60-80 лет, однако у 40% женщин РМЖ выявляется в трудоспособном возрасте, когда они ведут активный образ жизни [1].

В настоящее время определена предиктивная и прогностическая роль экспрессии рецепторов стероидных гормонов. Во многих исследованиях доказано, что при высокой экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона вероятность ответа на гормональную терапию достигает 60% [2, 3]. Эстрогены взаимодействуют с рецепторами и образуют комплексы, обладающие стимулирующим действием. Разрушение механизма по созданию этих комплексов лежит в основе гормонотерапии [4]. Гормональная терапия является, по сути, первой таргетной терапией, которая применяется как на ранних стадиях, так и при диссеминированных формах РМЖ.

О роли эстрогенов в патогенезе РМЖ начали задумываться давно. Необратимая овариальная супрессия (кастрация) впервые была выполнена более 120 лет назад хирургом G. Beatson в 1896 году [5]. Эту дату можно считать началом эры гормонотерапии РМЖ. Хирургическая кастрация еще долгое время была единственным методом лечения у больных распространенным РМЖ. Положительный эффект от нее наблюдался почти у каждой третьей больной. Затем в 1922 году французский врач F. Courtmelles выполнил облучение яичников больным РМЖ, которое, однако, оказалось менее эффективным, чем овариоэктомия [6]. В 1953 году С. Huggins выдвинул предположение о том, что надпочечники, наряду с яичниками, являются дополнительным источником стероидных гормонов, в том числе эстрогенов, продолжая продуцировать их с наступлением естественной или искусственной менопаузы. С. Huggins впервые рекомендовал больным РМЖ выполнение двусторонней адреналэктомии после овариоэктомии, за что в 1966 году получил Нобелевскую премию [7]. Вслед за ним R. Luft предложил выполнять гипофизэктомию при различных состояниях, включая сахарный диабет и РМЖ [8]. Развитие лекарственной гормональной терапии началось в 1939 году, когда ученый P. Ulrich описал положительный опыт применения тестостерона у двух больных РМЖ [9]. Затем, благодаря А. Haddow, в 1944 году в клиническую практику были впер-

вые внедрены высокие дозы эстрогенов (диэтилstilбестрола). Описано наблюдение 14 больных метастатическим РМЖ в возрасте от 31 до 80 лет, которые получали диэтилstilбестрол в течение нескольких месяцев [10]. В 1951 году G. Escher опубликовал данные об эффективности применения прогестиннов при распространенном РМЖ. Однако их использование ограничивалась относительно низкой частотой ответа по сравнению с тестостероном и эстрогенами, а применение часто сопровождалось серьезными выраженными локальными реакциями в месте введения препарата [11]. В 1962 году впервые было сообщено о существовании рецепторов к эстрогенам, которые были обнаружены с помощью радиоактивного эстрадиола, а несколько позднее, в 1985 году, стали определять и рецепторы к прогестерону [12].

В 70-е годы XX века начинается современный этап эволюции гормональной терапии РМЖ. В 1971 году Walpole и M. Cole впервые исследовали эффективность тамоксифена в клинических исследованиях, что позволило внедрить его в клиническую практику. Тамоксифен и по сей день остается «золотым стандартом» гормональной терапии РМЖ [13]. Сообщалось, что эффективность тамоксифена была высокой, но при этом препарат обладал меньшим количеством нежелательных явлений, чем, например, прогестины. Поэтому в 1977 году тамоксифен был утвержден FDA в качестве препарата для лечения метастатического РМЖ. В 1973 году С. Griffiths впервые применил ингибиторы ароматазы (аминоглутетимид) как альтернативу адреналэктомии, считавшейся эффективной, но сопровождавшейся большим количеством операционных рисков [14]. В 1982 году J. Klijn применил агонисты гонадотропин-релизинг-гормона (аГнРГ) вместо хирургической овариоэктомии у больных метастатическим РМЖ с сохраненной менструальной функцией. Было показано, что добавление овариальной супрессии к терапии тамоксифеном улучшает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с монотерапией тамоксифеном [15]. В 1994 году А. Howell представил результаты первого применения антагониста рецепторов эстрогена у 19 больных метастатическим РМЖ, у которых наблюдалась прогрессия при приеме тамоксифена. При этом у 69% (13 пациентов) наблюдалась стабилизация заболевания или частичный ответ на лечение, что положило начало изучению еще одного класса препаратов в лечении РМЖ [16].

## Особенности синтеза эстрогенов в пре- и постменопаузе

Известно, что выбор эндокринной терапии у больных РМЖ зависит от гормональной регуляции синте-

за гормонов в организме женщины, осуществляемой гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осью. Синтез эстрогенов в пременопаузе происходит преимущественно в яичниках (рис.1). Лютеинизирующий гормон (ЛГ) стимулирует синтез андрогенов тека-клетками фолликулов яичника, а фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) оказывает влияние на продукцию эстрогенов в клетках гранулы путем ароматизации андрогенов, образовавшихся в тека-клетках. У женщин в постменопаузе концентрация наименее активного эстрогена (эстрогена) в плазме крови становится в 3-4 раза выше, чем активного эстрадиола. Эстрон в постменопаузе образуется в жировой и мышечной ткани из адростендиона, который в большей степени синтезируется надпочечниками, а не яичниками. Таким образом, в пременопаузе основными источниками эстрогенов являются яичники и периферические ткани, а в постменопаузе остаются только периферические ткани. Это оказывает влияние и на выбор гормональной терапии [17].

Возрастные изменения в репродуктивной системе в основном определяются процессами, происходящими в гипоталамусе, гипофизе и яичниках. К концу репродуктивного периода снижение числа гранулезных клеток сопровождается истощением запаса ооцитов, прекращением фолликулогенеза и снижением продукции эстрадиола, что соответствует периоду перехода в менопаузу. В этот период недостаточность фолликулов имеет непостоянный характер, но в результате заканчивается аменореей. После наступления финальной менструации и в период менопаузы уровень эстрадиола стабильно низкий (<20 пг/мл) и сопровождается стойким повышением уровня ФСГ. Содержание половых гормонов в организме женщины обычно коррелирует с возрастом, но не всегда такая закономерность является абсолютной. Например, у женщин в постменопаузе, имеющих индекс массы тела >30, эстрадиол может быть высоким из-за повышенной ароматазной активности клеток жировой ткани. В то же время у курящих женщин никотин и его метаболит котинин, ингибирующий ароматазу, приводят к снижению уровня эстрадиола. Одним из факторов, негативно влияющих на определение истинной гормональной активности яичников, является химиотерапия (ХТ). Прямое цитотоксическое повреждение яичников часто приводит к снижению эстрадиола и, как следствие, повышению уровня ФСГ независимо от возраста женщины. Результатом токсического действия ХТ на клетки яичников является овариальная дисфункция, которая клинически проявляется аменореей. Во многих случаях аменорея может быть необратимой и переходить в менопаузу. Даже при длительном отсутствии менструального цикла спустя какое-

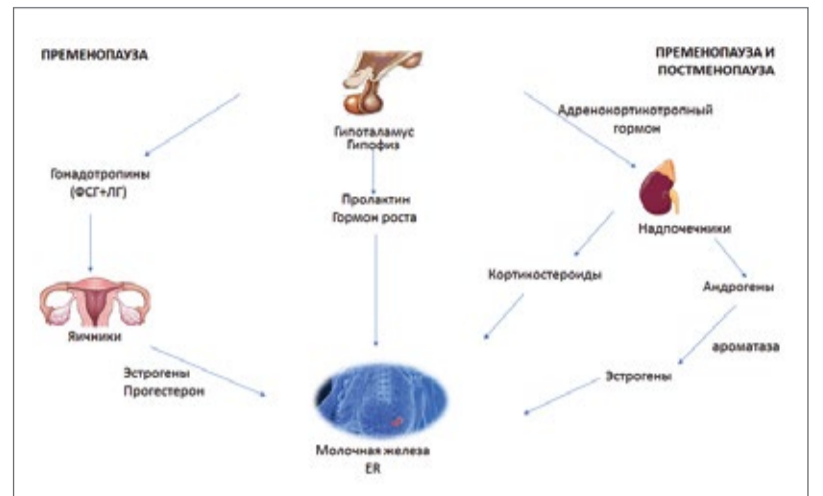


Рисунок 1. Синтез эстрогенов в пре- и постменопаузе [17].

то время после окончания ХТ оставшиеся жизнеспособные фолликулы могут выходить из примордиального пула с восстановлением уровня гонадотропинов до пременопаузальных значений и возобновлением менструации. Для определения гормональной активности яичников на фоне противоопухолевой лекарственной терапии необходимо оценивать уровни эстрадиола [41]. Определение уровня этих гормонов в сыворотке крови и анализ полученных результатов в клинической практике – непростая задача. Чувствительность иммуногистохимического метода оценки недостаточно высока, и частота ложных результатов может достигать 25-40%. Одним из наиболее современных методов определения уровня биомаркеров является технология масс-спектрометрии в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией. Этот метод обеспечивает практически 100% специфичность, необходимую чувствительность и не требует трудоемкой подготовки исследуемого биологического материала. К сожалению, не все лаборатории оснащены таким оборудованием, и доступность этой технологии ограничена. Также не существует определенных пограничных количественных значений маркеров репродуктивной системы, которые отражали бы истинное состояние овариальной функции после проведения химиотерапии. Согласно клиническим рекомендациям, в настоящее время в качестве адъювантной гормональной терапии у женщин в постменопаузе с первично-операбельным РМЖ применяются селективные антиэстрогены (тамоксифен) и ингибиторы ароматазы. Механизм действия ингибиторов ароматазы (ИА) таков, что при снижении синтеза эстрогенов в периферических тканях за счет блокирования фермента ароматазы повышается синтез эстрогенов в яичниках. ИА противопоказаны при сохранной функции яичников и могут назначаться только больным,

достигшим стойкой менопаузы, в том числе с помощью медикаментозной или хирургической овариальной супрессии. В пременопаузе ингибиторы ароматазы необходимо использовать только в комбинации с овариальной супрессией [41, 18].

## Методы овариальной супрессии, плюсы и минусы

Под термином «овариальная супрессия» обычно понимают достижение подавления функции яичников одним из 3-х методов: хирургическим, лучевым, лекарственным. Кроме того, используют термин «овариальная абляция», который обычно подразумевает хирургическую кастрацию или облучение, подчеркивая тем самым необратимость воздействия [41].

### Методы овариальной супрессии (ОС):

1. хирургический метод (билатеральная овариоэктомия) – вызывает необратимое выключение функции яичников;
2. лучевой метод – вызывает необратимое выключение функции яичников;
3. лекарственный метод – (агонисты гонадотропин-релизинг гормона, аГнРГ):
  - вызывает обратимое подавление функции яичников;
  - не всегда обеспечивает полное подавление функции яичников, особенно у женщин молодого возраста;
  - для подтверждения полной овариальной супрессии необходимо определение эстрадиола в сыворотке крови;
  - определение ФСГ в период лечения аГнРГ неинформативно;
  - прием ингибиторов ароматазы следует начинать через 6 недель после первого введения аГнРГ;
  - аГнРГ вводятся внутримышечно ежемесячно.

Самым надежным и быстрым методом снижения циркулирующих эстрогенов до постменопаузального уровня является хирургическая овариоэктомия, эффективность метода достигает практически 100%. Главными недостатками хирургической ОС являются необратимый климакс у

Начало на стр. 5

женщин и утрата детородного потенциала. Преждевременный климакс сопровождается не только тягостными симптомами (приливы, эмоциональная нестабильность и др.), но и такими осложнениями, как остеопороз и повышенный риск развития ишемической болезни сердца. Также остается риск осложнений как самого хирургического вмешательства, так и анестезиологического пособия. В настоящее время овариоэктомия обычно выполняется лапароскопическим доступом, и риск осложнений минимальный.

Впервые лучевая терапия была описана как средство для лечения РМЖ в качестве адъювантной терапии более 70 лет назад [43]. Облучение яичников было очень удобным для онкологов простотой исполнения и возможностью проводить лучевое воздействие амбулаторно. Исследования показали, что менструальный цикл возобновился у 13% женщин после облучения яичников, а в группе молодых женщин менструальный цикл восстановился у 35% больных [44, 45]. Проведение стандартного лучевого воздействия на яичники не всегда приводит к снижению циркулирующих эстрогенов до постменопаузального уровня. Поэтому, к сожалению, эффективность лучевого воздействия не достигает 100%, и наступление ОС зависит не только от дозы, но и от возраста пациента. Облучение яичников с целью ОС используется реже, чем другие методы.

Лекарственная овариальная супрессия достигается путем введения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) – главного связующего звена между корой головного мозга и гипофизом в регуляции функции половых желез. За счет постоянного применения аГнРГ происходит снижение выделения гипофизом лютеинизирующего гормона, что в свою очередь ведет к снижению концентрации эстрадиола в сыворотке крови у женщин до постменопаузального уровня. У больных гормонопозитивным ранним РМЖ метод лекарственной овариальной супрессии аГнРГ вытеснил хирургическую кастрацию и облучение яичников, прежде всего, из-за потенциальной возможности восстановления детородной функции, уменьшения нежелательных последствий преждевременной менопаузы и достоверного улучшения прогноза жизни женщин.

### Сохранение репродуктивного потенциала у пациентов со злокачественными новообразованиями

С развитием новых методов ранней диагностики и лечения увеличивается число молодых пациентов, излечившихся от основного заболевания, что является главным стимулом для развития технологий сохранения фертильности в онкологии. Бесплодие после химиотерапии у женщин репродуктивного возраста встречается от 30% до 70% случаев. В допубертатном возрасте воздействие химиотерапии на яичники менее выражено. Хорошо известно, что химиотерапия разрушает овариальный резерв яичников. Цитостатики вызывают деструкцию в ядрах клеток гранулезы, приводят к атрезии ооцита. Методы сохранения фертильности развиваются стремительно. Еще не-

давно эту проблему считали неразрешимой. Онкологи всего мира, располагая как научным, так практическим опытом, при назначении противоопухолевой терапии детям или пациентам репродуктивного возраста информируют их о возможности сохранения фертильности.

Важно подчеркнуть, что большинство современных механизмов сохранения фертильности относятся к методам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые сформировались в ходе борьбы с уже существующим бесплодием. Задача, стоящая перед онкологами в настоящее время, – разработать тактику лечения таким образом, чтобы предотвратить возникновение бесплодия в случаях онкологической патологии у пациентов, используя методы ВРТ.

#### К методам вспомогательных репродуктивных технологий относятся:

- криоконсервация зрелых и незрелых ооцитов, эмбрионов и ткани яичника;
- транспозиция яичника;
- медикаментозная супрессия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона оогенеза (оказывает защитное действие на фолликулогенез).

### Зависимость частоты наступления аменореи от возраста и режима химиотерапии

В большом количестве исследований международного уровня было доказано, что частота наступления аменореи напрямую зависит от возраста и выбора схемы химиотерапии (ХТ). Для лечения больных РМЖ детородного возраста должны использоваться надежные средства контрацепции в период лекарственной терапии и в ближайший срок после ее окончания. Врачам следует предупреждать пациентов о возможном отрицательном влиянии лекарственного лечения на функцию яичников и фертильность. В случае желаний женщины иметь детей в будущем ей показана консультация врача-репродуктолога для решения вопроса о возможных вариантах реализации детородной функции в перспективе. Данные о возможности сохранения фертильности с помощью аГнРГ противоречивы.

Женщины моложе 40 лет менее всего подвержены наступлению аменореи (в 13-15% случаев), тогда как в возрасте старше 50 лет частота наступления менопаузы достигает 97% [19-21]. В недавно опубликованных результатах исследования DATA, в которое были включены 329 пациенток с диагнозом РМЖ и установленной аменореей, в результате проведения ХТ было показано, что у 12% когорты произошло восстановление функции яичников в течение 30 мес. после назначения гормонотерапии селективным нестероидным ИА (анастрозолом) [22]. Также было отмечено, что у 5,1% пациентов с восстановленной менструальной функцией средний возраст составил более 50 лет на момент начала терапии ИА (у 25,2% пациентов средний возраст – менее 50 лет). Также было показано, что уровень эстрадиола при приеме ИА был выше у женщин с восстановленной функцией яичников по сравнению с группой пациентов с аменореей после химиотерапии, которые также принимали ИА. Данные этого исследования в очередной раз подчеркивают необходимость определения уровней эстрадиола и

Таблица 1. Риск развития бесплодия, связанный с приемом противоопухолевых препаратов (M. Lambertini, 2016) [25].

Степень риска	Тип противоопухолевого лечения
	Женщины
<b>Высокий риск</b> (>80% риск развития необратимой аменореи у женщин; длительная азооспермия у мужчин)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с циклофосфамидом / облучение всего тела</li> <li>• Дистанционная лучевая терапия на область, захватывающую яичники</li> <li>• CMF, CEF, CAF, TAC x 6 циклов у женщин ≥40 лет</li> </ul>
<b>Промежуточный риск</b> (40-60% риск необратимой аменореи у женщин; вероятность азооспермии у мужчин особенно при применении других стерилизующих агентов)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BEACOPP</li> <li>• CMF, CEF, CAF, TAC x 6 циклов у женщин в возрасте 30-39 лет</li> <li>• AC x 4 цикла у женщин ≥40 лет</li> <li>• AC или EC x 4 цикла → таксаны</li> </ul>
<b>Низкий риск</b> (<20% риск необратимой аменореи у женщин; только временное сокращение количества сперматозоидов у мужчин, особенно при отсутствии применения других стерилизующих агентов)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABVD у женщин ≥ 32 лет</li> <li>• CHOP x 4-6 циклов</li> <li>• CVP</li> <li>• AML терапия (антрациклины/цитарабин)</li> <li>• ALL терапия (многокомпонентная)</li> <li>• CMF, CEF, CAF, TAC x 6 циклов у женщин ≤30 лет</li> <li>• AC x 4 цикла у женщин ≤40 лет</li> </ul>
<b>Очень низкий риск или отсутствие риска</b> (риск необратимой аменореи у женщин; временное сокращение количества сперматозоидов у мужчин, но возможны аддитивные эффекты)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABVD у женщин &lt;32 лет</li> <li>• Метотрексат</li> <li>• 5-фторурацил</li> <li>• Винкристин</li> <li>• Тамоксифен</li> </ul>
<b>Степень риска неизвестна</b> (риск необратимой аменореи у женщин, влияние на продукцию сперматозоидов у мужчин)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб и т.д.)</li> <li>• Ингибиторы тирозинкиназ (эрлотиниб, иматиниб и т.д.)</li> </ul>

ФСГ в крови при назначении гормональной терапии ИА; это связано с тем, что аменорея после проведения ХТ не является достаточным признаком достижения стойкой менопаузы. Учитывая эти данные, а также уровень заболеваемости РМЖ и структуру заболевания по возрасту, можно предполагать, что назначение препаратов, приводящих к ОС, показано приблизительно 10% больных РМЖ [23, 24].

**Задачей терапии больных ранним РМЖ пременопаузального возраста является не только достижение клинического эффекта, но и сохранение фертильной функции женщины и поддержание качества жизни по завершению адъювантной химиотерапии. Это становится возможным при применении обратимой лекарственной ОС с использованием аГнРГ:**

- трипторелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней;
- гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней;
- бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней;
- лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней.

В 2016 году были изданы международные рекомендации по сохранению фертильности у женщин со злокачественными новообразованиями. Препараты, применяемые в онкологии, были разделены на 5 групп по степени влияния на овариальный резерв (табл.1) [25].

В этих же рекомендациях была определена роль ОС с применением аГнРГ для сохранения фертильности. В их основу легли данные 13 рандомизированных клинических исследований с применением аГнРГ во время проведения химиотерапии. Рабочей группой было рекомендовано считать «ОС с использованием аГнРГ на время ХТ надежной стратегией для сохранения функции яичников и фертильности, по крайней мере у больных РМЖ, с учетом наличия новых данных, касающихся безопасности и эффективности данного метода

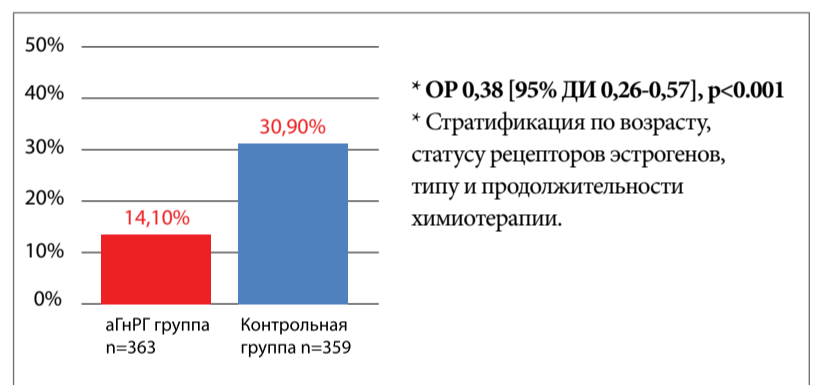


Рисунок 2. Частота развития преждевременной недостаточности яичников в группе, получавшей ХТ + трипторелин или только ХТ (M. Lambertini, 2017) [26].

Таблица 2. Частота наступления беременности в группе, получавшей ХТ + аГнРГ или только ХТ (группа контроля) (M. Lambertini, 2017) [26].

	аГнРГ группа (n=37), %	Контрольная группа (n=20), %
Распределение возраста, года:		
≤ 40	37 (100)	20 (100)
≥ 41	0 (0,0)	0 (0,0)
Статус рецепторов эстрогенов:		
Позитивный	6 (16,2)	2 (10,0)
Негативный	31 (83,8)	18 (90,0)

(уровень достоверности высокий – IA)» [25].

На прошедшем недавно конгрессе в Сан-Антонио были представлены данные метаанализа 5 крупных РКИ по применению аГнРГ на время ХТ у больных операбельным РМЖ.

Было показано (рис.2, табл.2), что в группе, получавшей аГнРГ, частота преждевременной недостаточности яичников была ниже, чем в группе, получавшей только ХТ – 14,1% против 30,9% (ОР 0,38; 95% ДИ 0,26-0,57; p<0,001), при этом число спонтанных беременностей было выше – 10,3% против 5,5% (ОР 1,83; 95% ДИ 1,06-3,15; p=0,03).

### Эффективность овариальной супрессии в адъювантном лечении

Два крупных метаанализа 2005 и 2007 гг., представленные Оксфорд-

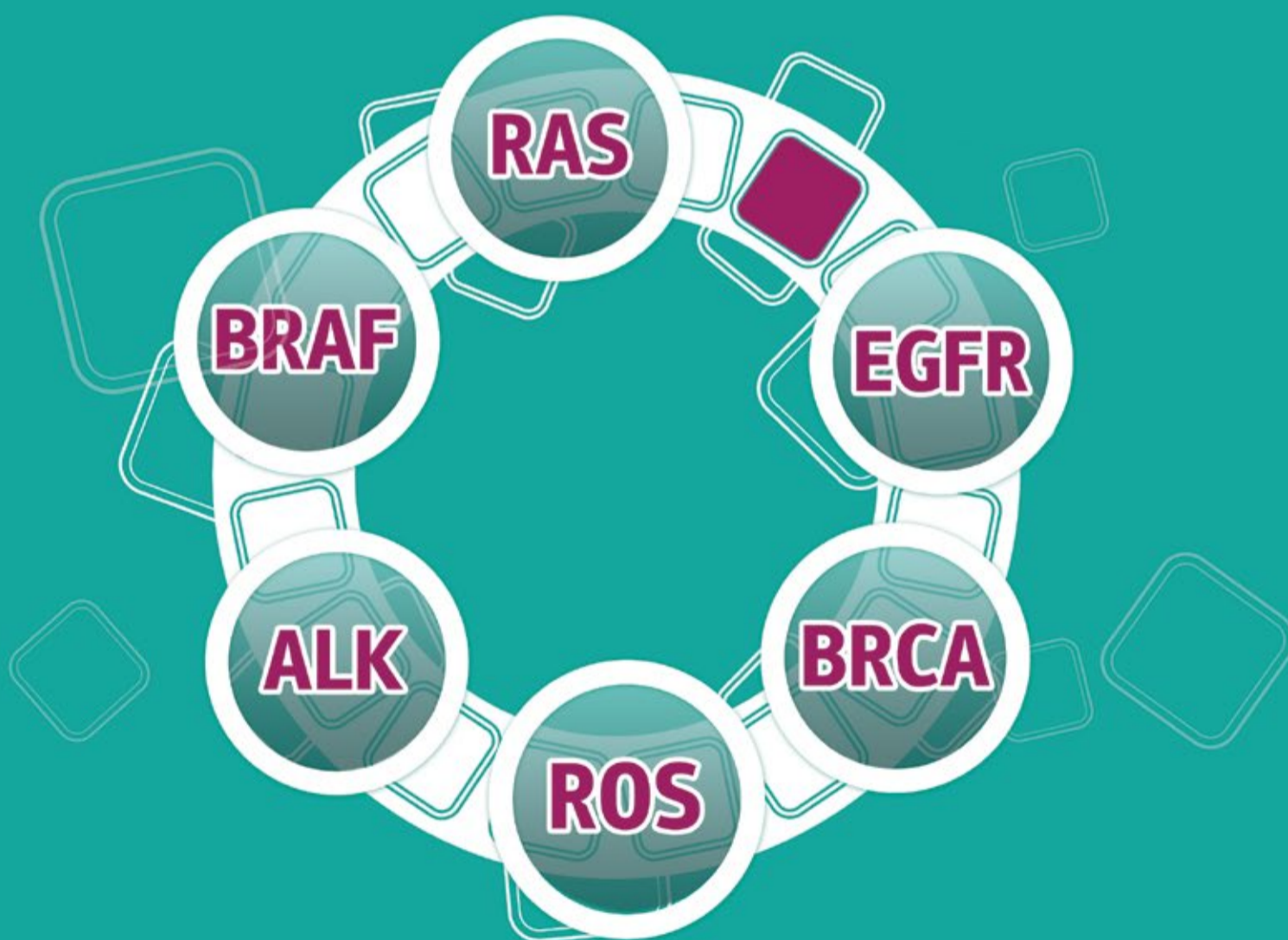
ской группой по изучению раннего РМЖ (EBCTCG), продемонстрировали хоть и незначительный, но достоверный выигрыш при добавлении ОС к стандартным методам адъювантной терапии (химиотерапия ± тамоксифен). Снижение риска рецидива и смерти от РМЖ оказалось наиболее значимым для женщин моложе 40 лет или с низкой вероятностью аменореи после химиотерапии [42].

Настоящей революцией в вопросе назначения ОС с использованием аГнРГ стали опубликованные результаты исследований TEXT/SOFT по определению роли ОС в адъювантной гормональной терапии РМЖ, результаты которых позволили внести изменения в ведущие клинические рекомендации (ASCO, NCCN, ESMO, St. Gallen) по

Продолжение на стр. 8



Национальная программа  
Российского общества клинической онкологии  
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ  
ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



[WWW.CANCERGENOME.RU](http://WWW.CANCERGENOME.RU)



Начало на стр. 5

лечению гормонозависимого РМЖ у женщин с сохраненной овариальной функцией [27-30].

Так, в клинических рекомендациях St. Gallen (2015, 2017) указано, что в комбинированном анализе исследований TEXT и SOFT было продемонстрировано явное преимущество от применения эксеместана + ОС по сравнению с комбинацией тамоксифен + ОС у пациентов, сохранивших менструальную функцию после химиотерапии. Похожие выводы были сделаны экспертами и других рабочих групп [27, 46]. В качестве лекарственной ОС в исследованиях TEXT и SOFT был использован агнРГ – трипторелин [31, 32]. У больных гормонозависимым РМЖ с сохраненной менструальной функцией в целом достигается положительный эффект от применения комбинации эксеместан + ОС в сравнении с комбинацией тамоксифен + ОС [32] по показателям выживаемости без признаков заболевания (91,1% против 87,3%; ОР 0,72; 95% ДИ 0,60-0,85) и интервала без признаков РМЖ (92,8% против 88,8%; ОР 0,66; 95% ДИ 0,55-0,80).

Абсолютное улучшение 5-летнего показателя интервала без признаков РМЖ при применении режима эксеместан + ОС достигало 15% в сравнении с монотерапией тамоксифеном или комбинацией тамоксифен + ОС у больных гормонозависимым HER2-негативным РМЖ и высоким риском рецидива [33]. Добавление ОС к тамоксифену снижало риск смерти, рецидива и контралатерального рака на 22% по сравнению с монотерапией тамоксифеном (ОР 0,78; 95% ДИ 0,62-0,98) [31].

Согласно данным 8-летнего наблюдения в исследовании SOFT, представленным на конгрессе SABCS 2017 года, добавление ОС к терапии тамоксифеном или ИА снижает риск смерти, рецидива и контралатерального РМЖ на 24% и 35% соответственно по сравнению с монотерапией тамоксифеном (рис.3). На том же конгрессе (SABCS 2017) были представлены данные комбинированного анализа исследований SOFT/TEXT по общей выживаемости. Добавление ОС к тамоксифену привело к снижению риска смерти на 33% по сравнению с монотерапией тамоксифеном, а в подгруппе больных, получавших ХТ, – на 41% (рис.4).

Показатель выживаемости без признаков заболевания был достоверно

лучше в группе больных, получавших комбинацию эксеместан + ОС по сравнению с группой тамоксифен + ОС независимо от возраста пациентов [35].

### Обратимое снижение минеральной костной плотности у больных ранним РМЖ на фоне гормонотерапии в комбинации с агнРГ

В течение 2 лет происходит адаптация больных РМЖ к симптомам, связанным со снижением уровня эстрогенов, как в группе получавших ХТ до начала овариальной супрессии, так и в группе без нее, в равной степени [36]. У женщин, получавших комбинацию тамоксифен + ОС, остеопороз встречался чаще по сравнению с группой, получавшей тамоксифен, но эта разница не была столь существенной (20% и 12% соответственно) [31]. По данным исследования TEXT отмечалось небольшое превалирование остеопороза в группе эксеместан + ОС по сравнению с группой тамоксифен + ОС (38,6% и 25,2% соответственно), но, что с клинической точки зрения имеет большую практическую ценность, число переломов было схожим в обеих группах (6,8% и 5,2% соответственно) [32].

Согласно международным клиническим рекомендациям, пациентам, получающим тамоксифен в монотерапии либо любую из комбинаций ОС и гормонотерапии, требуется мониторинг и профилактика остеопороза (табл.3) [37, 38]. В свою очередь тамоксифен, помимо остеопороза, имеет ряд нежелательных явлений, таких как рак эндометрия и риск развития тромбозов [39, 40]. Необходимо отметить, что при завершении медикаментозной ОС у молодых женщин нормализуется менструальный цикл, а значит, возвращается исходное КЖ, исчезают симптомы менопаузы, вызванные приемом агнРГ, и восстанавливается фертильность. Именно поэтому женщинам с операбельным гормонозависимым РМЖ и сохраненной менструальной функцией предпочтительна лекарственная адъювантная овариальная супрессия агонистами гонадотропин-релизинг-гормона.

### Заключение

У пременопаузальных больных ранним РМЖ группы высокого риска добавление агонистов гонадотропин-

### Важно:

К факторам, свидетельствующим в пользу назначения овариальной супрессии в комбинации с тамоксифеном или ИА у больных ранним РМЖ в пременопаузе, относятся:

- сохраняющийся пременопаузальный уровень эстрогенов после адъювантной химиотерапии;
- метастатическое поражение 4 лимфатических узлов и более;
- G3 и/или неблагоприятные результаты мультигенных тестов (Oncotype DX, MammaPrint, PAM 50).
- При включении лекарственной овариальной супрессии в план лечения оптимальная продолжительность подавления функции яичников должна достигать 5 лет.

Продленная эндокринотерапия в течение 10 лет должна рекомендоваться пременопаузальным женщинам с вовлеченными лимфатическими узлами или другойотягающей патологией.

Существует возможность прерывания эндокринотерапии после 18-30 месяцев лечения в целях попытки забеременеть [27-35, 41, 46].

Таблица 3. Алгоритм ведения пациентов, получающих терапию, приводящую к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) (Hadji, 2017) [37].

Т-критерий	Рекомендации	Оценка МПКТ (денситометрия)
Т-критерий >-2.0 Отсутствие факторов риска	Специальная гимнастика Кальций и витамин Д при необходимости	Оценка риска и МПКТ каждые 1-2 года
Т-критерий ≤-2.0	Специальная гимнастика Кальций и витамин Д Деносуаб или бисфосфонаты	Оценка МПКТ каждые 2 года Регулярный мониторинг соблюдения рекомендаций при приеме препаратов внутрь

релизинг-гормона (агнРГ) к терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы снижает риск смерти, рецидива и контралатерального РМЖ по сравнению с монотерапией тамоксифеном.

К факторам, свидетельствующим в пользу назначения овариальной супрессии в комбинации с адъювантной гормонотерапией у больных ранним РМЖ в пременопаузе, относятся:

- сохраняющийся пременопаузальный уровень эстрогенов после адъювантной химиотерапии;
- метастатическое поражение 4 лимфатических узлов и более;
- G3 и/или неблагоприятные результаты мультигенных тестов (Oncotype DX, MammaPrint, PAM 50).

Необходимо отметить, что при завершении лекарственной овариальной супрессии у молодых женщин нормализуется менструальный цикл, а значит, возвращается исходное качество жизни, исчезают симптомы менопаузы, вызванные введением агнРГ. Преимущества применения агнРГ заключаются не только в восстановлении фертильности у молодых женщин, но и в улучшении ее показателей в отличие от пациентов, не получивших дополнительно агонистов гонадотропин-релизинг-гормона.

### Литература

1. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. (editors). SEER Fast Stats, 1975-2014. National Cancer Institute 2017.
2. Wittliff J. Steroid-hormone receptors in breast cancer. Cancer 1984. 53, P.630-643.
3. Stewart J, King R, Hayward J. Estrogen and progesterone receptors: Correlation of response rates, site and timing of receptor analysis Breast Cancer Research and Treatment September 1982, Vol.2, Issue 3, P.243-250.
4. Breast cancer. American Cancer Society Web site. www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf. Accessed October 5, 2016.
5. Beatson G, Edin M. On the treatment of inoperable 10 cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment of illustrative cases. Lancet. 1896. P.104-107.
6. de Courmelles F. La radiothérapie combinée du sein et des ovaires contre les tumeurs du sein. Compt. rend. Acad. d. sc. 174: 503, 1922.
7. Huggins J, Dao T. Adrenalectomy and oophorectomy in treatment of advanced carcinoma of the breast. J Am Med Assoc. 1953. Vol.151 (16), P.1388-1394.
8. Luft R, Olivecrona H. Hypophysectomy in man; experiences in metastatic cancer of the breast. Cancer. 1955. Vol.8 (2), P.261-270.
9. Ulrich P. Testosterone (hormone mâle)

et son rôle possible dans le traitement de certains cancers du Sein, Unio. Internat. Contra Cancrum. 1939. Vol.4, P.377.

10. Haddow A, Watkinson J, Paterson E, et al. Influence of synthetic oestrogens on advanced malignant disease Br. Med. J. 1944. Vol.2 (4368), P.393-398.
11. Escher G, Heber J, Woodard H, et al. Newer Steroids in the treatment of advanced mammary carcinoma. In White A (ed): Symposium on Steroids in Experimental and Clinical Practice Philadelphia, Blakiston Co. 1951. P.375-378, 396-405.
12. Horwitz K, Wei L, Sedlaker S, et al. Progestin action and progesterone receptor structure in human breast cancer: a review. Recent Prog Horm Res. 1985. Vol.41, P.249-316.
13. Cole M, Jones C, Todd I. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI 46474. Br J Cancer. 1971. Vol.25, P.270-275.
14. Griffiths C, Hall T, Saba Z, et al. Preliminary trial of aminoglutethimide in breast cancer. Cancer. 1973. Vol.32, P.31-37.
15. Klijn JGM, de Jong FH. Treatment with luteinising hormone releasing hormone analogue (Buserelin) in premenopausal patients with metastatic breast cancer. Lancet. 1982. P.1213-1216.
16. Howell A, DeFriend D, Robertson J, et al. Response to a specific antioestrogen (ICI 182780) in tamoxifen-resistant breast cancer. Lancet. 1995. Vol.345 (8941), P.29-30.
17. Покровский В.М., Коротко Г.Ф. Физиология человека. 2-е изд., перераб. и доп. М.: 2003. 656 с.
18. Семизлазов В.Ф., Палтуев Р.М., Манихас А.Г. и др. Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению РМЖ. Санкт-Петербург, 2017 г.
19. Fornier, Modi S, Panageas KS, et al. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. Cancer. 2005. Vol.104 (8), P.1575-1579.
20. Abusief, Missmer S, Ginsburg E, et al. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. Cancer. 2010. Vol.116

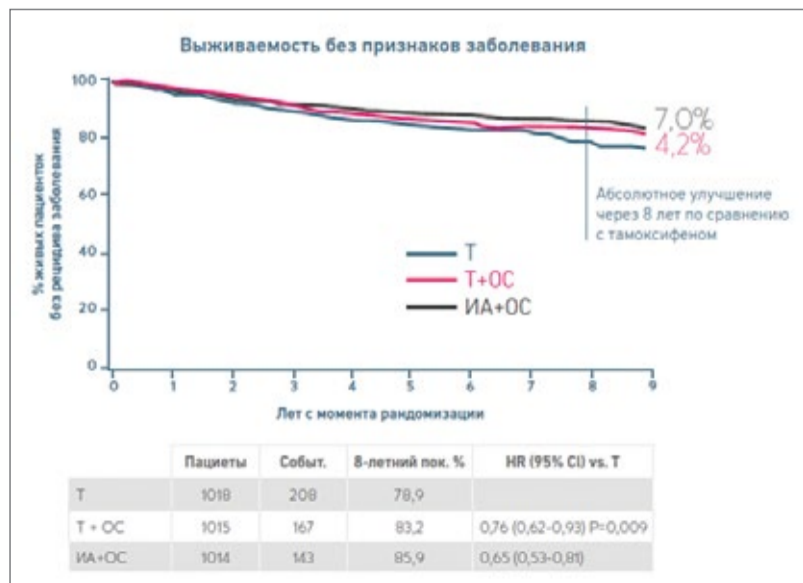


Рисунок 3. Выживаемость без признаков РМЖ (БВР) в группах эксеместан + овариальная супрессия и тамоксифен + овариальная супрессия (Fleming et al., 2017) [34].

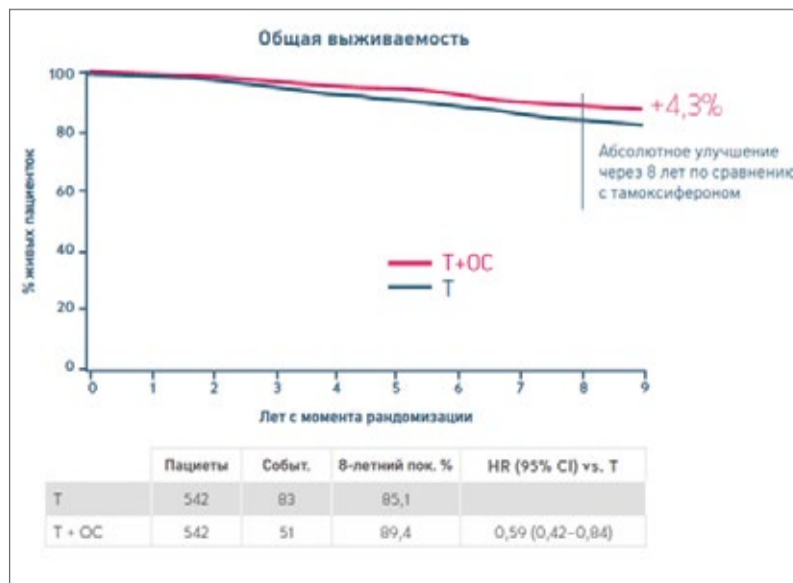


Рисунок 4. Общая выживаемость в группах монотерапии тамоксифеном и тамоксифен + овариальная супрессия (Fleming et al., 2017) [34].

# ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК. НОВОСТИ СИМПОЗИУМА GU ASCO 2018



**Тимофеев Илья Валерьевич, Российское общество клинической онкологии, Бюро по изучению рака почки, Москва**

В ежегодном Симпозиуме по урологическим опухолям ASCO (GU ASCO) в Сан-Франциско приняли участие 5000 онкологов из различных стран. С каждым годом симпозиум становится все более привлекательной площадкой для представления результатов главных исследований в области онкоурологии. Раку почки был посвящен целый день, и большинство докладов касалось иммуноонкологии.

Наиболее ярким событием всего симпозиума стало представление результатов клинического исследования 3 фазы IMmotion151, в котором изучалась комбинация ингибитора контрольных точек атезолизумаба и таргетного препарата бевацизумаба у больных метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР), ранее не получавших лекарственное лечение [1].

915 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу атезолизумаба/бевацизумаба (n=454) и в группу сунитиниба (n=461). 362 (40%) пациента были положительными по PD-L1. Экспрессия PD-L1 оценивалась на иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, иммуногистохимически клоном Ventana SP142. Положительным статус считался при окрашивании более 1% клеток. 10% больных имели неблагоприятный прогноз по критериям MSKCC в обеих группах, 17-18% – метастазы в печень, 15-16% – саркоматоидный вариант ПКР. Первичными конечными точками в исследовании были выживаемость без прогрессирования (ВБП), оцененная исследователями в когорте пациентов с PD-L1 экспрессией, и общая выживаемость (ОВ) всех пациентов, принявших участие в исследовании.

Медиана ВБП в когорте PD-L1 положительных пациентов составила 11,2 мес. и 7,7 мес. для комбинации и сунитиниба соответственно (рис. 1). Различия были статистически достоверными (HR=0,74; P=0,02). Следовательно, первый главный критерий эффективности был подтвержден. При анализе ВБП вне зависимости от статуса PD-L1 медиана составила 11,2 мес. и 8,4 мес. в этих группах (HR=0,83).

Частота объективных ответов у PD-L1 положительных пациентов составила 43% (из них 9% полных ответов) в группе атезолизумаба/бевацизумаба и 35% (из них 4% полных ответов) в группе сунитиниба. Медиана продолжительности ответа не была достигнута при ответе на

комбинацию и в группе сунитиниба оказалась 12,9 мес. У 65% и 53% ответивших больных в этих группах эффект продолжается на момент анализа.

При независимой оценке результаты ВБП и частоты объективных ответов у PD-L1 положительных пациентов были несколько другими. Так, медиана ВБП в группах комбинации и сунитиниба составила 8,9 мес. и 7,2 мес. (HR=0,93), а частота ответов – 36% и 33%. Однако в настоящем исследовании независимая оценка не являлась запланированной для подтверждения главных конечных точек, поэтому ее значение носит лишь описательный характер.

Медиана ОВ во всей когорте пациентов не была достигнута, анализ продолжается. Однако ОВ у больных, экспрессирующих PD-L1, оказалась прогнозируемо лучше для атезолизумаба с бевацизумабом – медиана не достигнута по сравнению с 23,3 мес. в группе сунитиниба (HR=0,68). Важным вопросом представляется оценка частоты нежелательных явлений. Общая частота всех побочных эффектов была сопоставимой: 91% и 96% в экспериментальной и контрольной группах. Частота токсичности 3-4 степени составила 40% и 54% в этих группах. У 5% и 8% больных пришлось отменить терапию атезолизумабом/бевацизумабом и сунитинибом из-за развившихся нежелательных явлений. 16% пациентов были назначены кортикостероиды в связи с развитием нежелательных явлений комбинированной терапии.

Проф. R. Motzer, представлявший результаты исследования, сделал вывод об эффективности первой линии комбинированной терапии атезолизумабом и бевацизумабом у пациентов с метастатическим ПКР, имеющих экспрессию PD-L1. Переносимость комбинации была удовлетворительной и соответствовала таковой для каждого из препаратов. Надо подчеркнуть, что это первое исследование 3 фазы, в котором была продемонстрирована эффективность комбинации таргетного препарата и ингибитора контрольных точек. IMmotion151 повторяет результаты крупного исследования 2 фазы [2], в котором медиана ВБП у больных с экспрессией PD-L1, получавших комбинацию атезолизумаба и бевацизумаба, составила 14,7 мес., а частота объективных ответов в общей группе была 32%.

Результаты еще одного исследования, изучающего комбинированный подход, были представлены на GU ASCO 2018 в качестве устного доклада. Речь идет об исследовании 1b фазы [3, 4], в котором таргетный

препарат акситиниб был использован в комбинации с ингибитором PD-1 пембролизумабом.

Критериями включения были светлоклеточный метастатический ПКР, отсутствие терапии в анамнезе, удаленная первичная опухоль, ECOG PS 0-1. Первичной конечной точкой, учитывая, что это исследование 1b фазы, была дозозимитирующая токсичность (ДЛТ) в течение первых двух циклов терапии. После установления максимально переносимой дозы (МПД) набор начинался в расширенную когорту, в которой происходила оценка безопасности и параметров эффективности.

В целом 52 пациента было включено в исследование, из них 41 – в расширенную когорту. Большинство больных имели благоприятный и промежуточный прогноз (90,4%) и ECOG PS=0 (75%). Из 11 больных ДЛТ была зафиксирована у 3 пациентов. Оцененная МПД составила 2 мг/кг каждые 3 недели для пембролизумаба и 5 мг 2 раза в день для акситиниба. Частота нежелательных явлений 3 степени и выше более чем у 2 пациентов составила 65,4%, при этом частота иммуноопосредованных нежелательных явлений 3 степени и выше – 21,1%.

Частота объективных ответов была высокой – 73,1% (38/52 пациентов); полный ответ был зафиксирован у 8% больных. Прогрессирование болезни отмечено только у 3 (5,8%) больных. Медиана продолжительности ответа составила 18,6 мес. Ответ развивался быстро – через 2,8 мес. Медиана ВБП составила 20,9 мес., медиана ОВ не была достигнута при наблюдении 20,9 мес.

Заключая, проф. M. Atkins подчеркнул, что переносимость комбинации была удовлетворительной, а предварительные результаты эффективности подтверждают необходимость проведения исследования 3 фазы, в котором комбинация пембролизумаба и акситиниба будет сравниваться с сунитинибом в первой линии терапии метастатического ПКР.

Оценка эффективности новых препаратов важна не только в регистрационных исследованиях, но и в исследованиях, приближенных к реальной жизни. L. Albiges представила результаты проспективного многоцентрового французского исследования NIVOREN GETUG-AFU 26 [5], в котором приняли участие 729 больных метастатическим ПКР, имевших ранее прогрессирование на ингибиторах тирозинкиназы. В исследовании изучалась безопасность (главная цель) и эффективность (дополнительная цель) ниволумаба.

Важным отличием этого крупного

исследования от регистрационного было включение больных, соответствующих «реальной жизни». Например, 29,7% пациентов имели более 2 предшествующих линий терапии, 27,5% – mTOR ингибиторы в предшествующих линиях, 14,7% – ECOG PS=2, 14% – несимптомные метастазы в головной мозг, 34,3% – нарушение функции почек и, наконец, 26,1% относились к группе плохого прогноза согласно критериям IMDC.

При медиане наблюдения 13,3 мес. и анализе данных 528 пациентов частота всех нежелательных явлений  $\geq 3$  степени токсичности составила 55,9%, однако частота ассоциированных с лечением побочных эффектов – 14,6%, что ниже, чем в регистрационном исследовании CheckMate 025 (20%) [6]. Серьезные осложнения, приводящие к отмене терапии, были отмечены только у 12,1% больных.

Частота объективных ответов была 18,5%. Медиана ВБП составила 4,0 мес., 1-летняя ВБП – 23,7%. Медиана ОВ составила 18,6 мес., 1-летняя ОВ – 66,3%.

Авторы сделали вывод, что безопасность и эффективность ниволумаба в «реальной жизни» является сопоставимой с результатами регистрационного исследования. У пациентов с ECOG PS 2 медиана ВБП достоверно не отличалась (P=0,07), однако ОВ была ниже (P<0,0001). Число линий предшествующей терапии никак не влияло ни на ВБП, ни на ОВ. Назначение эверолимуса в предшествующих линиях негативно сказалось на ОВ (P=0,04). Эффективность препарата не зависела от клиренса креатинина (<60) и наличия метастазов в головной мозг.

Таргетная терапия и подходы, увеличивающие ее эффективность, продолжают изучаться в отдельных группах пациентов. Например, несветлоклеточный ПКР остается плохо изученным. Поэтому большой интерес вызвали окончательные результаты исследования 2 фазы EORTC 90101 CREATE [7]. В исследовании включались пациенты с различными типами опухолей, в том числе больные метастатическим папиллярным ПКР (тип 1) с мутацией или амплификацией MET или без нее. Пациенты получали кризотиниб, блокирующий не только ALK и ROS1, но и MET. Главным критерием эффективности была частота объективных ответов.

Частота объективных ответов в общей когорте (n=23) составила 17,4%, а в когорте MET-положительных пациентов – 50%. У больных без изменений MET ответ на терапию был зафиксирован только в 6,3% случаев. 1-летняя ВБП и ОВ была 75% и 75% у MET-положительных пациентов, 27,3% и 71,8% – у MET-отрицательных. Новых нежелательных явлений кризотиниба отмечено не было.

Несмотря на небольшой размер выборки, P. Schoffski сделал вывод о рассмотрении кризотиниба как важной лечебной опции у больных метастатическим папиллярным ПКР с мутацией/амплификацией MET. Этот вывод был основан на высокой частоте объективных ответов, длящихся долго, что приводит к удовлетворительным результатам

выживаемости.

Нужно ли выполнять циторедуктивную нефрэктомия больным метастатическим папиллярным ПКР до назначения системного лечения? Казалось бы, ответ очевиден по аналогии со светлоклеточным ПКР. Тем не менее, исследований и крупных анализов в этой группе пациентов ранее не проводилось. Международным консорциум IMDC провел ретроспективный анализ [8] с включением 647 пациентов, из которых 244 была выполнена нефрэктомия в анамнезе и у 109 первичная опухоль не была удалена.

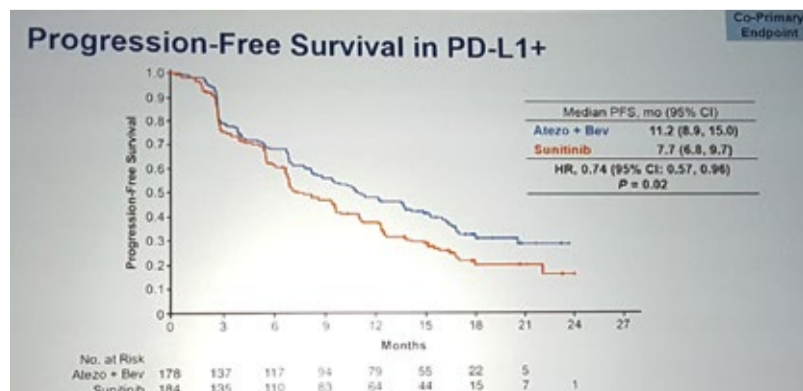
Медиана ВБП составила 5,1 мес. в группе нефрэктомии и 3,4 мес. у больных с неудаленной первичной опухолью (P=0,03). Различия в ОВ оказались еще более статистически значимыми: 16,3 мес. против 8,6 мес. соответственно (P<0,0001). Относительный риск (HR), скорректированный по прогностическим факторам IMDC, был 0,62 (P=0,0031), т.е. нефрэктомия снижала риск смерти на 38%. Скорректированный HR по факторам IMDC, возрасту и наличию метастазов в кости был равен 0,55 (P=0,0006), т.е. нефрэктомия снижала риск смерти на 45%. На основании этих данных был сделан вывод, что выполнение циторедуктивной нефрэктомии у больных с распространенным папиллярным ПКР до назначения системного лечения представляется оправданным. В российском многоцентровом исследовании FavorAx [9] оценивалась эффективность акситиниба в группе больных метастатическим светлоклеточным ПКР, которые получили только одну линию предшествующей терапии сунитинибом или пазопанибом и остались в группе благоприятного прогноза согласно критериям IMDC.

Статистическая гипотеза предполагала двукратное увеличение ВБП (первичная конечная точка) по сравнению с регистрационным исследованием AXIS, в котором большинство пациентов находилось в группах промежуточного и плохого прогноза. Данная гипотеза позволила включить 21 пациента, чтобы сделать обоснованный вывод. 100% больных имели нефрэктомия в анамнезе, 67% получили сунитиниб ранее, медиана ВБП в первой линии составила 17 мес.

На момент представления результатов при медиане наблюдения 18 мес. медианы ВБП и ОВ достигнуты не были. 1-летняя ВБП составила 71,4%, следовательно, первичная конечная точка была достигнута. Частота объективных ответов была 14,3%, стабилизации болезни – 66,7%. Токсичности 3-4 степени не зафиксировано, из наиболее частых нежелательных явлений всех степеней отмечены гипертензия (57,1%) и утомляемость (57,1%). Хорошая переносимость позволила увеличить дозу акситиниба у 7 (33%) пациентов.

Основываясь на этих результатах, мы предположили значимое увеличение эффективности и лучшей переносимости акситиниба у больных, относящихся к группе благоприятного прогноза.

Список Литературы представлен на сайте RosOncoWeb



**Рисунок 1.** ВБП в когорте PD-L1 положительных пациентов (оценка проводилась исследователями). Слайд R. Motzer с соавт., GU ASCO 2018.



# ОДОБРЕНО FDA

## НАЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРА АРОМАТАЗЫ В КОМБИНАЦИИ С ДВОЙНОЙ HER2-БЛОКАДОЙ БОЛЬНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Комбинация лапатиниба с трастузумабом и ингибитором ароматазы способствует увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) больных гормонозависимым HER2-положительным метастатическим раком молочной железы (РМЖ), находящихся в постменопаузе. Такие результаты были получены в клиническом исследовании III фазы ALTERNATIVE и опубликованы Johnston и соавторами в журнале *the Journal of Clinical Oncology*.

В проведенном ими исследовании приняли участие 355 больных, которые находились на лечении в 112 клиниках 29 стран мира. Все участницы ранее получали гормонотерапию и неoadъювантную или первую линию терапии трастузумабом в

комбинации с химиотерапией. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на 3 группы, одна из которых (n=120) находилась на терапии лапатинибом и трастузумабом, вторая (n=120) получала трастузумаб и третья (n=118) – лапатиниб. Помимо этого всем участницам был назначен ингибитор ароматазы, выбранный на усмотрение исследователя (летрозол 2,5 мг/день, анастрозол 1 мг/день или экземестан 25 мг/день). При рандомизации учитывались выбранный ингибитор ароматазы (стероидный или нестероидный) и предшествующая терапия трастузумабом.

Лапатиниб назначался в дозе 1000 мг/день в группе лапатиниба-трастузумаба и 1500 мг/день в группе

лапатиниба. Трастузумаб назначался в обычном режиме (нагрузочная доза 8 мг/кг с последующей поддерживающей дозой 6 мг/кг каждые 3 недели). Основным критерием эффективности был показатель ВБП. Медиана ВБП составила 11,0 мес. в группе сочетанной терапии, 5,7 мес. в группе трастузумаба (OR=0,62; p=0,0064). Медиана ВБП в группе лапатиниба составила 8,3 мес. (OR=0,71; p=0,0361). Частота объективного ответа в группе сочетанной терапии, монотерапии трастузумабом и лапатинибом составила 31,7%, 13,7% и 18,6% соответственно. Медиана длительности ответа составила 13,9, 8,3 и 11,1 мес. соответственно. Медиана общей выживаемости на момент предоставления резуль-

татов составила 46,0, 40,0 и 45,1 мес. соответственно.

Независимо от степени тяжести из нежелательных явлений чаще всего встречались диарея (69% в группе сочетанной терапии, 9% в группе трастузумаба и 51% в группе лапатиниба), кожная сыпь (36%, 2% и 28% соответственно), тошнота (22%, 9% и 22% соответственно) и паронихия (30%, 0% и 15% соответственно). Нежелательные явления 3-4 степени были зарегистрированы у 34%, 22% и 32% больных соответственно. Из них чаще всего (>5%) встречалась диарея 3 степени (13% в группе сочетанной терапии и 6% в группе лапатиниба). Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 14%, 10% и 17% больных соответ-

ственно. Прекращение лечения в связи с развитием тех или иных нежелательных явлений было у 3%, 6% и 9% пациенток соответственно.

На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что в сравнении с комбинацией трастузума и ингибитора ароматазы комбинация лапатиниба, трастузума и ингибитора ароматазы способствует значительному увеличению ВБП у больных HER2-положительным гормонозависимым метастатическим РМЖ. Изученный режим может являться альтернативным и безопасным подходом в лечении данной популяции больных.

*Источник: веб-сайт ASCO.*

## FDA ОДОБРИЛО ОЛАПАРИБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ BRCA-АССОЦИИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

12 января 2018 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило в обычном режиме ингибитор PARP олапариб (Линпарза) в лечении больных HER2-негативным метастатическим BRCA-ассоциированным раком молочной железы (РМЖ), получавших ранее химиотерапию в неoadъювантном, адъювантном режимах или по поводу метастатического процесса. Олапариб является первым препаратом, одобренным FDA в лечении данной группы пациенток.

Больные гормонозависимым РМЖ на первом этапе должны получить гормонотерапию или ее проведение должно быть им не показано. Терапия олапарибом возможна после получения результатов специального диагностического теста, одобренного FDA (BRCAAnalysis CDx).

Принятое FDA решение основано на данных открытого многоцентрового исследования OlupriAD, в котором участвовали 302 больных HER2-негативным метастатическим BRCA-ассоциированным РМЖ. Участницы были рандомизированы

в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых находилась на терапии олапарибом (300 мг × 2 р/д), а вторая получала режимы стандартной химиотерапии, выбранной на усмотрение исследователя (капецитабин или винорельбин или эрибулин). При рандомизации учитывалось проведение химиотерапии по поводу метастатического процесса, гормональный статус опухоли (гормонозависимый или тройной негативный рак), а также предшествующая терапия на основе препаратов платины. Основным критерием эф-

фективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП), оцененный независимым комитетом.

В соответствии с полученными результатами медиана ВБП составила 7,0 мес. в группе олапариба и 4,2 мес. в группе химиотерапии (OR=0,58; 95% ДИ 0,43-0,80; p=0,0009). Среди нежелательных явлений, зарегистрированных не менее чем у 20% больных, получавших олапариб в рамках клинических исследований, были анемия, тошнота, утомляемость (включая астению),

рвота, нейтропения, лейкопения, назофарингит/инфекции верхних дыхательных путей, диарея, артралгия/миалгия, нарушение вкуса, головная боль, диспепсия, снижение аппетита, запор и стоматит.

Рекомендуемая доза олапариба составляет 300 мг (2 таблетки по 150 мг), принимаемая два раза в день независимо от приема пищи. Полная информация о препарате представлена на сайте FDA.

*Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.*

## FDA ПРИСВОИЛО СТАТУС «ПРОРЫВНОЙ ТЕРАПИИ» КОМБИНАЦИИ АВЕЛУМАБА И АКСИТИНИБА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

21 декабря 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) присвоило статус «прорывной терапии» комбинации авелумаба (Bavencio) и акситиниба (Inlyta) в терапии больных распространенным почечно-клеточным раком, ранее не получавших лече-

ние. Почечно-клеточный рак является наиболее распространенной разновидностью злокачественных новообразований, локализующихся в почке. По данным статистики, в 2017 г. в США заболевание было впервые выявлено у 57 500 человек. К сожалению, у 20-30% больных диагноз ста-

вят при наличии распространенного или метастатического процесса.

Принятое FDA решение основано на предварительных результатах, полученных в исследовании Ib фазы JAVELIN Renal 100. Его целью была оценка эффективности и безопасности терапии авелумабом в сочетании с акситинибом у больных распро-

страненным почечно-клеточным раком, не получавших ранее лечение. Обновленные результаты исследования были представлены Choueiri и соавторами на конгрессе ASCO в 2017 г. (abstract 4504). Согласно им 54 больных получали авелумаб в течение 24,1 недели (медиана) и 55 пациентов – акситиниб в течение 25,3

недели (медиана). Частота объективного ответа в группе сочетанной терапии составила 54,5% (95% ДИ 40,6-68,0). Из них полный и частичный ответы были получены у 2 и 28 участников соответственно.

*Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.*

## FDA ОДОБРИЛО АФАТИНИБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ И ИМЕЮЩИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ К ТЕРАПИИ ИТК EGFR МУТАЦИИ

12 января 2018 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило афатиниб (Гиотриф) в первой линии терапии больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), имеющих чувствительные к терапии ИТК EGFR мутации (S768I, L861Q и/или G719X). Наличие мутации должно быть подтверждено

тестом, одобренным FDA. Одобрение настоящего показания основано на данных по длительности ответа, зарегистрированных у 32 больных метастатическим НМРЛ, находившихся на терапии афатинибом в рамках одного из трех клинических исследований (LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6). Все пациенты получали афатиниб в дозе 40 мг или 50 мг

ежедневно. Показатель частоты объективного ответа, оцененного независимым комитетом, составил 66% (95% ДИ 47-81). Длительность ответа ≥12 мес. была у 52% больных, ≥18 мес. – у 33% пациентов. Среди нежелательных явлений, зарегистрированных у ≥20% больных, получавших афатиниб, были диарея, кожная сыпь/акнеформный дерматит, стоматит, паронихия, су-

хость кожных покровов, снижение аппетита, тошнота, рвота и кожный зуд. Рекомендуемая доза афатиниба составляет 40 мг однократно ежедневно.

В 2013 г. FDA одобрило афатиниб в лечении больных метастатическим НМРЛ, имеющих мутации гена EGFR (делеция в 19 экзоне или точечные замены в 21 экзоне [L858R]). Их наличие должно быть под-

тверждено специальным тестом, одобренным FDA. В 2016 г. терапия афатинибом была одобрена в лечении больных метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого с прогрессированием заболевания после химиотерапии на основе цисплатина.

*Источник: веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.*

## FDA ОДОБРИЛО ЛЮТЕЦИЙ-177 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГАСТРОЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ

26 января 2018 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило лютеций-177 (Лютагера) в лечении больных нейроэндокринными опухолями гастроэнтеропанкреатической зоны (НЭО ГЭП). Препарат стал первым радиофармацевтическим средством, одобренным в лечении больных данной патологией. Назначение лютеция-177 показано взрослым пациентам с положительными рецепторами соматостатина в опухоли. Действие препарата основано на связывании с рецептором соматостатина и проникновении его внутрь клетки, где он реализует свой эффект. Принятое FDA решение основано

на результатах двух исследований. Одним из них было рандомизированное исследование, в котором приняли участие 229 больных распространенными НЭО ГЭП. Участники получали лютеций-177 в комбинации с октреотидом или находились на монотерапии октреотидом. Основным критерием эффективности был показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП), который оказался выше при терапии двумя препаратами. Результаты второго исследования основаны на данных 1214 больных, имеющих в том числе НЭО ГЭП. Пациенты получали лютеций-177 в одной из клиник Голландии. Из 360 больных с НЭО ГЭП полный или частичный ответ был зарегистриро-

ван у 16% пациентов. Среди нежелательных явлений, обусловленных назначением лютеция-177, чаще всего были зарегистрированы лимфопения, увеличение ГГТ, АСТ и/или АЛТ, рвота, тошнота, гиперликемия и гипокалиемия. Из серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, были выявлены миелосупрессия, вторичный миелодиспластический синдром и лейкемия, почечная токсичность, гепатотоксичность, гормональный криз и бесплодие. Назначение лютеция-177 противопоказано беременным женщинам.

**Источник:** веб-сайт FDA, веб-сайт ASCO.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЭНОКСАПАРИНОМ В КОМБИНАЦИИ СО СТАНДАРТНЫМ РЕЖИМОМ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (результаты рандомизированного исследования III фазы RASTEN)

Известно, что для больных злокачественными новообразованиями характерен высокий риск развития тромботических осложнений, которые отрицательно влияют на эффективность противоопухолевого лечения и ухудшают выживаемость пациентов. Применение низкомолекулярных гепаринов может способствовать увеличению выживаемости в первую очередь больных мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) за счет снижения частоты венозных тромбозов и замедления прогрессии опухоли. Целью клинического исследования RASTEN было оценить влияние терапии эноксапарином на выживаемость больных МРЛ. Авторами было проведено рандомизированное многоцентровое открытое исследование, в котором больным с впервые диагностированным МРЛ выполнялся стандартный объем лечения в комби-

нации с эноксапарином (1 мг/кг). Основным критерием эффективности был показатель общей выживаемости (ОВ). Помимо этого оценивали выживаемость без прогрессирования (ВБП), частоту венозных тромбозов и кровотечений. В общей сложности в исследовании было рандомизировано 390 человек. Из них в окончательном анализе приняли участие 186 пациентов (группа низкомолекулярного гепарина) и 191 больной (контрольная группа). Авторами не было выявлено различий в ОВ или ВБП при добавлении эноксапарина (ОР 1,11; 95% ДИ 0,89-1,38;  $p=0,36$  и ОР 1,18; 95% ДИ 0,95-1,46;  $p=0,14$  соответственно). При проведении подгруппового анализа (локализованная или распространенная форма заболевания) было выявлено, что добавление эноксапарина не способствует снижению риска летального исхода. Частота веноз-

ных тромбозов была значительно меньше в группе эноксапарина (ОР 0,31; 95% ДИ 0,11-0,84;  $p=0,02$ ). Геморрагические осложнения чаще встречались в группе эноксапарина, но кровоизлияния, явившиеся причиной летального исхода, были зарегистрированы в обеих группах. Авторами был сделан вывод о том, что, несмотря на значительное снижение частоты венозных тромбозов, комбинация эноксапарина с режимом стандартной терапии не способствует увеличению ОВ больных МРЛ. В связи с этим она не может быть рекомендована в лечении данной группы пациентов.

**Источник:** Ek L, Gezelius E, Bergman B, et al. Randomized phase III trial of low-molecular-weight heparin enoxaparin in addition to standard treatment in small-cell lung cancer: the RASTEN trial. *Ann Oncol.* 2018 Feb 1; 29(2): 398-404.

## ВЛИЯНИЕ ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ РАННЕЙ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ НА ПРИНЯТИЕ ПАЦИЕНТАМИ РЕШЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО СВОЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Авторами настоящего исследования были описаны основные компоненты паллиативной помощи, с которыми сталкивается пациент во время заболевания. Помимо этого, ими было проанализировано влияние структуры визита на принятие пациентом того или иного решения. Авторами был выполнен вторичный анализ данных больных с впервые выявленным распространенным раком легкого или неколоректальным гастроинтестинальным раком, которым была оказана ранняя паллиативная помощь. В общей сложности в исследовании принял участие 171 больной. Каждый месяц пациенты посещали врача и медсестру в центральной клинике Массачусетса. После каж-

дого визита врачи кратко описывали его содержание. Качество жизни и настроение больных оценивались с помощью специальных анкет на момент начала исследования и через 24 недели. В общей сложности была проанализирована структура 2921 визита. Большинство из них касалось того, как справиться с наличием заболевания (64,2%) и как облегчить его проявления (74,5%). Через 24 недели лечения качество жизни больных, содержание визитов которых было направлено на то, как справиться с наличием заболевания, улучшилось ( $p=0,02$ ). В этой же группе уменьшились проявления симптомов депрессии ( $p=0,002$  и  $p=0,004$  по каждой из предложенных шкал со-

ответственно). Пациенты, у которых большинство визитов касалось принятия решения относительно лечения, реже соглашались на проведение химиотерапии ( $p=0,02$ ) или на госпитализацию ( $p=0,005$ ) за 60 дней до смерти. Пациенты, у которых большинство визитов касалось планирования профессиональной помощи, впоследствии чаще соглашались на оказание ее в хосписе ( $p=0,03$ ).

**Источник:** Hoerger M, Greer J, Jackson V, et al. Defining the elements of early palliative care that are associated with patient-reported outcomes and the delivery of end-of-life care. *Journal of Clinical Oncology – published online before print February 23, 2018.*

Начало списка литературы на стр. 9

(4), P.791-798.

21. Swain S, Land SR, Ritter M, et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial Breast Cancer. *RES Treat.* 2009. Vol.113, P.315-320.

22. Hellemond I, Vriens I, Peer P, et al. Ovarian function recovery during anastrozole in breast cancer patients with chemotherapy-induced ovarian function failure. *JNCI.* published online 30 May 2017.

23. María de Pedro, Borja Otero, Belén Martín et al. Fertility preservation and breast cancer: a review. *ecancer.* 2015. Vol.9, P.503.

24. Kim S, Klemp J, Fabian C, et al. Breast cancer and fertility preservation. *Fertil Steril.* -2011. Vol.95 (5), P.1535-1543.

25. Lambertini M. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Medicine.* 2016. Vol.14, P.1.

26. Lambertini M. Pooled analysis of five randomized trials investigating temporary ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs during chemotherapy as a strategy to preserve ovarian function and fertility in premenopausal early breast cancer patients. *San Antonio Breast Cancer Symposium.* 2017. Abstract GS4-01.

27. Coates A, Winer E, 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. Vol.26, P.1533-46.

28. Gradishar W, Anderson B, Balassanian R. NCCN guidelines Breast Cancer version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015. Vol.13 (12), P.1475-85.

29. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015. Vol.26 (Suppl 5), P.v8-v30.

30. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *Oncol.* 2016. Vol.34, P.1689-1701.

31. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015. Vol.372, P.436-46.

32. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014. Vol.371, P.107-18.

33. Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol.* 2016. Vol.34, P.2221-31.

34. Fleming G, Francis PA, Láng I, et al. Randomized comparison of adjuvant

tamoxifen (T) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): Update of the SOFT trial. *SABCS.* 2017. Abstract 844 GS4-03.

35. Francis P. on behalf of Pagani O, Regan MM, Fleming GF, et al. Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor positive (HR+) early breast cancer (BC): Update of the combined TEXT and SOFT trials. *SABCS.* 2014. Abstract №844 GS4-02.

36. Ribí K, Luo W, Bernhard J, et al. Adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression versus tamoxifen alone in premenopausal women with early breast cancer: patient-reported outcomes in the suppression of ovarian function trial. *Clin Oncol.* 2016. Vol.34, P.1601-1610.

37. Hadji P, Coleman RE, Wilson C, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOE, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG. *Journal of Bone Oncology.* 2017. Vol.7, P.1-12.

38. Coleman, Body J, Aapro M, et al. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2014. Suppl 3, P.124-137.

39. Committee on Gynecologic Practice ACOG Tamoxifen and uterine cancer. *Comm Opin.* 2014. Vol.601, P.1-4.

40. Hernandez R, Sorensen H, Pedersen L. Tamoxifen Treatment and Risk of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Cancer.* 2009. Vol.115 (19), P.4442-49.

41. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семизлазова Т.Ю., Тюляндин С.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7), С.105-134.

42. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 May 14-20. 365(9472), P.1687-1717.

43. Clarke MJ. Ovarian ablation in breast cancer, 1896 to 1998: milestones along hierarchy of evidence from case report to Cochrane review *BMJ* 1998. Vol.317, P.1246-48.

44. Nissen-Meyer R. Ovarian suppression and its supplement by additive hormonal treatment *INSERM.* 1975. Vol.55, P.151-8.

45. Leung SF, Tsao SY, Teo PM, et al. Ovarian ablation failures by radiation: a comparison of two dose schedules. *Br J Radiol.* 1991. Vol.64, P.537-38.

46. Curigliano G, Burstein H, Winer E, Semiglazov V, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017 Aug. Vol.1; 28(8), P.1700-12.

Газета  
Российского общества  
клинической онкологии

Адрес редакции:  
127051, Москва, Трубная ул.,  
д.25, стр.1, 7 этаж  
email: subscribe@rosoncweb.ru

Издается 1 раз в месяц.  
Выпуск 4. 2018 – тираж  
3000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов  
необходимо получить  
разрешение редакции.