

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-96-104

Цитирование: Федянин М.Ю. Взгляд клинического онколога. Как повлияет морфологическое исследование опухолей толстой кишки, мочеполовой системы на тактику лечения? // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:96–104

Взгляд клинического онколога. Как повлияет морфологическое исследование опухолей толстой кишки, мочеполовой системы на тактику лечения?

М.Ю. Федянин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Для корреспонденции: fedianinmu@mail.ru

Резюме: Редкие опухоли любой локализации являются значимой проблемой как для морфолога в вопросе постановки правильного диагноза, так и для онколога в выборе терапии. Ведь ошибка в выборе лечения может быть чрезвычайно опасна для прогноза у пациента. В качестве примера можно вспомнить герминогенные опухоли, при которых при исходно правильном терапевтическом подходе наступает выздоровление пациента даже при отдаленных метастазах. Однако первоначально неверно выбранный режим химиотерапии (для лимфомы яичка, серозного рака яичников или внеорганный забрюшинной саркоме) снижает шансы выздоровления в разы. Таким образом, необходимо не только знать, какие особенности в лечении определяет диагноз редких опухолей, но и быть уверенным в работе морфолога. В данном обзоре мы сконцентрируемся не только на особенностях лечения опухолей толстой кишки, ассоциированных с наследственными синдромами, и редких опухолях мочеполовой системы, но и рассмотрим необходимость второго оценочного мнения патоморфолога для подтверждения диагноза с целью минимизации ошибки.

Ключевые слова: синдром Линча, мезенхимальная опухоль мочевого пузыря, аденокарцинома мочевого пузыря, ошибки морфолога, редкие опухоли

Опухоли толстой кишки, ассоциированные с наследственными синдромами

Синдром Линча – наиболее распространенный наследственный вариант рака толстой кишки, составляющий порядка 3% от всех злокачественных опухолей толстой кишки [1–3]. Пациенты с синдромом Линча имеют герминальную мутацию одного из генов репарации неспаренных оснований (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) или в гене EPCAM [4]. В последнем случае наличие герминальной делеции в 3' конце гена EPCAM приводит к прекращению транскрипции гена MSH2. Это объясняется локализацией гена EPCAM непосредственно перед геном MSH2. Таким образом, делеция в гене EPCAM приводит к метилированию или инактивации гена MSH2. При таком варианте синдрома Линча иммуногистохимически отсутствует окрашивание белок MSH2 и MSH6. У пациентов с синдромом Линча повышен риск не только рака толстой кишки, но и рака эндометрия, желудка, яичников, поджелудочной железы, билиарной системы, мочеточников, почки и опухолей головного мозга [5].

Скрининг больных раком толстой кишки на синдром Линча рекомендован многими экспертными группами [6–10]. Это не только является фармакоэкономически вы-

годным [11–13], но и, что главное, позволяет применять скрининговые программы как для пациентов с синдромом Линча, так и для членов их семей.

Для клинической онкологии определение микросателлитной нестабильности и, как ее частного случая, синдрома Линча является обязательным условием для больных со второй стадией рака толстой кишки, так как определяет не только благоприятный прогноз течения болезни, но и низкую чувствительность к монотерапии фторпиримидинами [14]. Так, в двух крупных исследованиях, включивших как рандомизированные проспективные, так и ретроспективные работы, показано отсутствие эффективности фторурацила в адъювантном назначении при II стадии болезни и микросателлитной нестабильности [15]. Однако при III стадии болезни монотерапия фторпиримидинами оказалась полезной при микросателлитной нестабильности (MSI-H), но только ассоциированной с синдромом Линча [16]. Нужно понимать, что результаты последнего поданализа основаны на небольшом количестве больных, и к таким находкам нужно относиться с осторожностью.

Что же касается объема хирургического лечения при наследственных синдромах, ассоциированных со злокачественными опухолями толстой кишки, например при синдроме Линча, нужно подходить к каждому пациен-

ту индивидуально. Необходимо учитывать возраст пациента, патогенный характер мутации, обсуждать с пациентом риски органосохранных подходов и потенциальные осложнения расширенных операций. Парциальная или расширенная (прокто) колэктомия может рассматриваться у ряда бессимптомных пациентов. У женщин с наследственным синдромом, которым выполняется операция по поводу рака толстой кишки, должна быть рассмотрена необходимость выполнения гистерэктомии и/или сальпингофорэктомии с учетом выполнения пациенткой детородной функции и патогенности мутации. С более подробным осуждением данного вопроса рекомендуем обратиться к специализированной литературе [17].

Напомним, что при II стадии рака толстой кишки микросателлитная нестабильность выявляется в 22% случаях, при III стадии – в 12%, при IV – в 2–4% [18]. При метастатической болезни микросателлитная нестабильность, наоборот, ассоциирована неблагоприятным прогнозом. Резистентности к оксалиплатину или иринотекану не отмечено у данного типа опухолей. Даже в ранних предклинических и клинических исследованиях отмечалась некоторая предиктивная роль MSI-H в отношении эффективности иринотекан-содержащих схем [19–22], которая в дальнейшем не подтвердилась [23].

Микросателлитная нестабильность определяет чувствительность опухоли к ингибиторам иммунных контрольных точек (чекпойнтов). Молекулярный анализ образцов опухоли единичных больных раком толстой кишки, ответивших на терапию анти-PD1 антителом, выявил микросателлитную нестабильность [24]. Учитывая полученные данные, было инициировано исследование с анти-PD-1 антителом пембролизумабом у двух групп больных химиорефрактерным раком различных локализаций – с микросателлитной нестабильностью высокого уровня (MSI-H – high) и с нормальной функцией механизмов репарации неспаренных оснований (микросателлитно-стабильными опухолями – MSS). Всего в исследование был включен 41 пациент с MSI-H опухолями, 10 из которых имели рак толстой кишки, и 21 больной – с MSS. Среди больных раком толстой кишки и MSI-H у 40% был отмечен объективный эффект на терапии пембролизумабом, еще у 50% – стабилизация. Из 7 пациентов с синдромом Линча у 4 была зарегистрирована стабилизация, объективных ответов не было. В случае нормальной функции механизмов репарации неспаренных оснований ни у одного из пациентов не был зарегистрирован объективный эффект и только у 2 (11%) отмечена стабилизация. Интересно отметить, что частота объективных эффектов в опухолях с MSI-H, но локализацией не в толстой кишке также была высокой и составила 71% (5/7) [25]. Такие результаты послужили предпосылкой инициации исследования II и III фаз с пембролизумабом (NCT02460198 [26] и NCT02563002 [27]) у больных метастатическим раком толстой кишки и дефицитом в системе репарации не-

спаренных оснований. Также идет набор в исследование II фазы с анти-PD-L1 антителом дурвалумабом в схожей популяции больных (NCT02227667) [28]. Именно это исследование также явилось предпосылкой и к одобрению применения пембролизумаба FDA для применения при метастатических опухолях с MSI-H любой локализации, а в дальнейшем и ниволумаба при опухолях толстой кишки и MSI-H (в РФ одобрен с 2018 г.).

Комбинация нескольких ингибиторов иммунных чекпойнтов оказывается несколько более эффективным подходом в онкологии, в частности при меланоме [29]. В 2016 г. были доложены промежуточные результаты исследования I/II фаз по сравнению эффективности и токсичности монотерапии ниволумабом и комбинации ниволумаба и ипилимумаба у 100 больных метастатическим раком толстой кишки и высоким уровнем MSI и 20 больных с MSS. В группе MSI-H 17% больных имели в опухоли мутацию в гене BRAF, в группе MSS – ни одного наблюдения с мутацией в гене BRAF не описано. У 25,5% (25/70) в группе с MSI-H был зарегистрирован объективный эффект у пациентов, получавших монотерапию ниволумабом, и у 33% (9/30) – при комбинированной иммунотерапии (ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг). Среди больных с MSS объективный эффект на монотерапии ниволумабом не наблюдался, в группе комбинированной терапии зарегистрирован лишь у одного пациента (1/10) (ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг). Особенностью исследования являлось отсутствие сравнительного аспекта, поэтому невозможно сказать, какой подход был эффективнее. Тем не менее было отмечено, что показатели 4-месячной выживаемости без прогрессирования в группе с ниволумабом и в группе комбинированной терапии при MSI-H составили 55 и 80% соответственно. В группе монотерапии ниволумабом эффект терапии реализовался независимо от наличия синдрома Линча [30]. Обновленные результаты исследования были доложены в январе 2018 г. на конференции ASCO-GI. Уже 119 пациентам с MSI-H проведена терапия по схеме «ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг» 1 раз в 3 недели 4 введения, затем монотерапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 недели. У 24% выявлялась мутация в гене BRAF, еще у 37% – мутации в генах RAS, у 55% экспрессия PD-L1 была <1%, синдром Линча диагностирован у 29%. Частота объективных эффектов составила 55%, контроль болезни достигнут у 80% больных. При этом комбинация была эффективна, независимо от мутационного статуса опухоли, наличия синдрома Линча и независимо от экспрессии PD-L1. Одногодичная выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 71 и 85% соответственно. Частота осложнений 3–4 степени составила 32% (диарея, слабость, повышение трансаминаз печени, прурит, сыпь), 13% пациентов прекратили лечение в связи с токсичностью [31]. В группу монотерапии ниволумабом (3 мг/кг 1 раз в 2 недели) включили 74 пациента. Частота объективных

эффектов составила 32%, медиана выживаемости без прогрессирования – 6,6 месяца, однолетняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 41 и 68% соответственно. Среди пациентов, у которых был зарегистрирован объективный эффект, при медиане наблюдения в 21 месяц никто не умер. Также отмечено, что если пациент получил ≤ 2 терапии, то частота объективных эффектов, показатели однолетней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости были выше: 52, 52 и 81% соответственно. Частота осложнений 3–4 степени составила 20% (диарея, слабость, повышение липазы печени, прурит), 8% пациентов прекратили лечение в связи с токсичностью [32].

Считается, что такой эффект иммунотерапии при MSI-H-ассоциированных опухолях объясняется возникшим вследствие нарушений механизма репарации неспаренных оснований гипермутированного фенотипа опухолевых клеток. Следовательно, опухоль имеет и большое количество неоантигенов, распознаваемых иммунной системой. Подобный гипермутированный фенотип развивается и при других наследственных синдромах, приводящих к полипозу и раку толстой кишки: врожденный дефицит репарации неспаренных оснований (CMMR-D) [33] и полипозы, вызванные мутациями в генах полимераза POLE и POLD1 (PPAP) [34]. Оба показывают фенотип, перекрывающийся и синдромом Линча, и MYH-ассоциированным полипозом. Данные нарушения возникают в результате биаллельных мутаций в генах полимеразы ϵ (POLE) или δ (POLD1). К сожалению, у нас нет клинических данных по эффективности ингибиторов иммунных чекпойнтов при описываемых синдромах. Но теоретически она должна работать так же, как и при синдроме Линча.

Таким образом, при выявлении злокачественных опухолей толстой кишки в рамках наследственных синдромов особенности болезни помогают не только определиться с объемом хирургического вмешательства при ранних стадиях, но и определить прогноз при II стадии болезни и потенциальную чувствительность к ингибиторам иммунных контрольных точек при метастатическом заболевании.

Редкие опухоли мочеполовой системы

Учитывая ограничение по объему статьи, в данном разделе сконцентрируемся на редких опухолях мочевого пузыря с точки зрения клинической онкологии. К редким опухолям можно отнести аденокарциному, которая составляет 0,5–2% от всех опухолей мочевого пузыря [35]. В зависимости от гистологической картины среди аденокарцином мочевого пузыря [35] выделяют кишечный тип, муцинозную аденокарциному, плазмочитоидные опухоли, гепатоидные опухоли и неспецифический подтип. Описываемые некоторыми морфологами светлоклеточные варианты аденокарциномы чаще являются опухолями, ис-

ходящими из мочеиспускательного канала или периуретральных желез с распространением на мочевой пузырь, и имеют в большинстве случаев природу опухолей Мюллера, что определяет их чувствительность к таксан-содержащей химиотерапии [36].

Так же как и для переходно-клеточного рака, основой для лечения аденокарциномы мочевого пузыря является хирургическое пособие. Однако прогноз больных даже после цистэктомии остается неблагоприятным, и у 50% пациентов в дальнейшем разовьется прогрессирование болезни [37]. Проведение послеоперационной лучевой терапии позволяет улучшить показатели 5-летней выживаемости без признаков болезни в сравнении с цистэктомией (56% против 38%, $p=0,066$). Однако в группе высокозлокачественных опухолей выживаемость в группе лучевой терапии была минимальной (10,8% против 40% в группе цистэктомии) [38]. В отличие от классических опухолей мочевого пузыря, эксперты рекомендуют применять режимы, содержащие наряду с цисплатином и фторурацилом. Такой подход пришел из исследований посвященных аденокарциноме урахуса.

Аденокарцинома урахуса также относится к редким опухолям мочевого пузыря (1% от всех опухолей мочевого пузыря), которая исходит из срединной пупочной связки, соединяющей верхушку мочевого пузыря и пупок, что определяет уже вторичное распространение опухоли на мочевой пузырь [39]. Показатели 5-летней общей выживаемости после радикального хирургического лечения составляют 45–49% [40, 41], а при поражении регионарных лимфоузлов – лишь 25% [42].

Применение стандартной системной химиотерапии (гемцитабин с цисплатином или MVAC), как при переходно-клеточном раке мочевого пузыря, оказалось малоэффективным при метастатической аденокарциноме урахуса (медиана общей выживаемости не превышала 12 месяцев) [43, 44]. Как было показано выше, наиболее эффективными схемами при аденокарциноме урахуса признаны режимы с включением препаратов цисплатина и фторурацила, например GEM-FLP (гемцитабин, фторурацил, лейковорин, цисплатин) [43], ассоциированный с достижением объективных эффектов у 33% больных и медианой общей выживаемости в 24 месяца. Эта же группа авторов отметила и эффективность режима капецитабина с гемцитабином при данном типе опухолей. При опухолях урахуса изучались и комбинации с паклитакселом, метотрексатом и цисплатином [43] и ифосфамидом с цисплатином и паклитакселом, которые приводили к развитию объективного эффекта у 15% больных [45]. Показана активность режимов FOLFOX (оксалиплатин, лейковорин, фторурацил) или FOLFIRI (ириротекан, лейковорин, фторурацил), S1 с цисплатином или применение ириротекана с или без цетуксимаба [46–48].

Из молекулярных особенностей стоит остановиться на относительно высокой частоте встречаемости ми-

кросателлитной нестабильности в опухолях урахуса (до 10%) [49], что определяет возможность назначения в данной подгруппе больных ингибиторов иммунных чекпойнтов

К мезенхимальным опухолям мочевого пузыря относятся первичная саркома мочевого пузыря и саркоматоидная карцинома (более знакомое название – карциносаркома) [50]. Саркомы мочеполовой системы составляют 5% от всех сарком и 1–2% от всех опухолей данной локализации. Исходя из опыта лечения клиники MSKCC, большинство сарком мочеполовой системы имело парастекикулярную локализацию (33%), поражение предстательной железы и семенных пузырьков (28%), мочевого пузыря (23%) и почки (16%) [51]. Прогноз для данного типа опухолей можно считать относительно неблагоприятным с показателями 1, 3 и 5-летней общей выживаемости на уровне 88,6; 62 и 62% соответственно [52].

Саркоматоидная карцинома мочевого пузыря включает как саркоматоидный компонент, так и компонент карциномы – редкая и крайне агрессивная опухоль, встречающаяся менее чем в 1% опухолей мочевого пузыря [53]. В качестве эпителиального компонента в данном типе опухолей описывается плоскоклеточный рак и мелкоклеточный рак [54–56]. Учитывая редкость патологии, рекомендуется включать таких пациентов в клинические исследования. Если принимать во внимание опыт ряда клиник, то даже при поверхностных саркоматоидных опухолях мочевого пузыря следует выполнять цистэктомию [57, 58]. При инвазивных мезенхимальных опухолях мочевого пузыря проведение предоперационной химиотерапии улучшает выживаемость больных в сравнении с только хирургическим подходом [59]. Гипотеза моноклональной природы и эпителиального и мезенхимального компонентов смешанных опухолей [60, 61] определяет возможность назначения химиотерапии с включением препаратов платины, которые активны и в лечении больных уротелиальным раком. Применение комбинации цисплатина и гемцитабина определяет возможность достижения полного эффекта и рекомендуется в неoadъювантном режиме [62]. Однако в литературе представлен и неблагоприятный исход применения данной схемы в виде быстрого прогрессирования заболевания еще до окончания всех запланированных курсов терапии [63]. Из молекулярных особенностей данного типа опухолей выявлена высокая активность генов, продукты которых вовлечены в процессы эпителиально-мезенхимального перехода, что может обуславливать иммуносупрессивный фенотип опухоли за счет экспрессии PD-L1 [64, 65], что наблюдается в мезенхимальных опухолях легких [66]. Это дает потенциальную возможность изучения активности новых вариантов иммунотерапевтического воздействия при данном типе опухолей мочевого пузыря.

Следует сказать несколько слов и о воспалительной миофибробластной опухоли мочевого пузыря, тем более что она встречается и в онкогинекологии – при локализации в теле матки. Данный тип опухолей может развиваться также в других органах и относится к мезенхимальным опухолям с пограничным злокачественным потенциалом [67]. Первичное лечение включает в себя хирургию, но при нерезектабельных ситуациях эффективность химиотерапии, лучевой терапии, противовоспалительных агентов невысокая. Однако молекулярные исследования выявили в 50% опухолей данного типа транслокации гена ALK [68], которые определяют чувствительность к кризотинибу и другим тирозинкиназным ингибиторам, воздействующим на продукт данного гена [69].

Таким образом, редкие опухоли мочевого пузыря определяют отличный терапевтический подход в сравнении с классическим уротелиальным раком.

Ошибки морфолога

С опытом у клинициста накапливается достаточное число случаев, когда морфолог не всегда однозначен в своем заключении или опухоль не отвечает на терапию как обычно. Так, как же часто ошибается морфолог и как часто нужно пересматривать гистологический материал или обращаться за вторым мнением?

В 1999 г. были опубликованы результаты работы патоморфологов Johns Hopkins University's School of Medicine по второму оценочному мнению характера опухоли из других лабораторий. Выявлено 86 значимых ошибок из 6171 заключений (1,4%), повлекших к изменению диагноза. Чаще всего это были неправильная стадия болезни, а именно вовлечение серозной оболочки (9,5%), и ошибки в типе опухолей женской репродуктивной системы (5,1%). Реже пересмотр гистопрепаратов приводил к изменению диагноза при поражении кожи (2,9%), центральной нервной системы (2,8%), молочной железы (1,4%), мочеполовой системы (1,2%), желудочно-кишечного тракта (1,2%). Чаще всего ошибки выявлялись в заключениях лабораторий клиник общего профиля (58%), реже – в заключениях коммерческих лабораторий (23%), академических учреждений (14%) и зарубежных клиник (5%) [70]. Также интерпретация онкогинекологической патологии явилась основной проблемой в некоторых других исследованиях: частота значимых ошибок в патоморфологическом заключении выявлялась в диапазоне от 2 до 6% [71–73]. Abt с соавторами выявил значимые ошибки в 7,8% заключений общей хирургической патологии [74].

Epstein с соавторами обнаружил ошибки в заключениях 1,3% биопсий предстательной железы [75]. Опыт Dana Farber cancer institute по пересмотру гистологических заключений 602 биопсий рака предстательной железы выявил ошибки в оценке статуса Глиссона на уровне

44%, при этом в 10% заключений патоморфолога ошибки привели к значимым изменениям в тактике лечения [76]. В более ранних работах сообщается об ошибках в подсчете баллов по Глиссон на уровне 29–64% [77–79]. Чаще всего морфологи увеличивают балл.

Что касается рака молочной железы, то повторная оценка патоморфологом материала 340 пациенток показала, что ошибки в гистологическом заключении потенциально могли повлиять на выбор между секторальной резекцией молочной железы и мастэктомией у 7,8%. При этом значимые ошибки в диагнозе выявлены в 4% случаях. А полноценное патоморфологическое заключение представило дополнительную прогностическую информацию еще у 40% пациенток. Преимущественно ошибки касались интерпретации рака *in situ* [80]. Другая группа авторов из этой же клиники показала, что второе мнение специалиста привело бы к изменению тактики у 23,3% женщин [81].

При пересмотре гистологического материала больных раком мочевого пузыря различия в заключительном диагнозе достигали 18%. При этом в 3% случаях были выявлены не уротелиальные опухоли [82]. Интересно, что повторный пересмотр материала теми же морфологами, но уже через 7 и более месяцев, показал, что приблизительно в половине случаях морфолог менял степень злокачественности рака мочевого пузыря [83]. Sharkey и Sarosdy выявили расхождения в диагнозе рака мочевого пузыря в 38% гистологических образцов, полученных

при биопсии, и 34% цитологических препаратов между локальной и центральной лаборатории [84]. Аналогично высокий процент расхождения был получен и в другом многоцентровом исследовании, посвященном поверхностному раку мочевого пузыря [85].

Также расхождения в патоморфологическом заключении выявляются у 8,8% больных опухолями центральной нервной системы [86] и у 18% пациентов опухолями щитовидной железы [87]. В последней работе у 7,5% больных правильный патоморфологический диагноз привел бы к изменению лечебных подходов.

Таким образом, большинство клиницистов сходятся во мнении, что второе мнение патоморфолога необходимо:

- если имеется шанс ошибки, которая может повлиять на тактику лечения или выбор терапии;
- у пациента редкая опухоль, опыта лечения которой у онколога небольшой, и также небольшой опыт диагностирования данного типа опухоли у морфолога или материал представлен небольшим количеством;
- заключение морфолога неоднозначно и неопределенно;
- онколога не удовлетворяет ответ на стандартное лечение при данном типе опухоли.

В заключении отметим, что работа клинициста и морфолога должна проходить совместно, и морфолог должен входить в состав мультидисциплинарных консилиумов, особенно когда речь идет о редких опухолях.

Литература • References

1. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(35):5783–8.
2. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352(18):1851–60.
3. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, et al. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 2009; 76(1):1–18.
4. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009; 41(1):112–7.
5. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(3):181–94.
6. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009; 11(1):35–41.
7. Hampel H. NCCN increases the emphasis on genetic/familial high-risk assessment in colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12(5 Suppl): 829–31. Giardiello FM, Allen JL, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US MultiSociety Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014; 147(2):502–26.
8. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(2):223–62, [quiz: 263].
9. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European society for medical oncology clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2015; 33(2):209–17.

10. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Рыков И.В., Трякин А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 261–294.
11. Lynch HT, Lynch J. Lynch syndrome: genetics, natural history, genetic counseling, and prevention. *J Clin Oncol* 2000; 18(21 Suppl):19S–31S.
12. Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, et al. The costeffectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. *Genet Med* 2010; 12(2):93–104.
13. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009; 11(1):42–65.
14. Kawakami H, Zaanan A, Sinicrope FA. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2015; 16(7):30.
15. Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): a pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. *J Clin Oncol (Meet Abstr)*. 2008; 26(15 Suppl):4008.
16. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(11):863–75.
17. Цуканов Алексей Сергеевич. «Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов», докторская диссертация, специальность 03.02.07 – генетика (медицинские науки).
18. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюлядин С.А. Роль микросателлитной нестабильности при раке толстой кишки. *Онкологическая колопроктология*. 2012; (3):19–25.
19. Magrini R, Bionde MR, Hanski ML, et al. Cellular effects of CPT-11 on colon carcinoma cells: dependence on p53 and hMLH1 status. *Int J Cancer*. 2002; 101(1):23–31.
20. Jacob S, Aguado M, Fallik D, Praz F. The role of the DNA mismatch repair system in the cytotoxicity of the topoisomerase inhibitors camptothecin and etoposide to human colorectal cancer cells. *Cancer Res*. 2001; 61(17):6555–62.
21. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009; 100(2):266–73.
22. Des Guez G, Uzzan B, Nicolas P, et al. Microsatellite instability does not predict the efficacy of chemotherapy in metastatic colorectal cancer. A systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2009; 29(5):1615–20.
23. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial). *ASCO Meet Abstr*. 2009; 27(15S):4001.
24. Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res*. 2013; 19:462–8.
25. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015; 372:2509–20.
26. Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). Электронный ресурс: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02460198>, дата обращения 22.09.2018, 2018.
27. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). Электронный ресурс: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02563002>, дата обращения 22.09.2018, 2018.
28. Evaluate the Efficacy of MEDI4736 in Immunological Subsets of Advanced Colorectal Cancer. Электронный ресурс: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02227667>, дата обращения 22.09.2018, 2018.
29. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 373:23–34.
30. Overman SK MJ, McDermott RS, Leach J, et al. A Study of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Colon Cancer (CheckMate 142). *J. Clinical Oncology* 2016; 34, 2016 (suppl; abstr 3501).
31. Andre T, Lonardi S, Wong M, et al. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate-142. *J Clin Oncol*, 36, 2018 (suppl 4S; abstr 553).
32. Overman MJ, Bergamo F, McDermott RS, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142. *J Clin Oncol*, 36, 2018 (suppl 4S; abstr 554).

33. Shlien A, Campbell BB, de Borja R, et al. Combined hereditary and somatic mutations of replication error repair genes result in rapid onset of ultrahypermutated cancers. *Nat Genet.* 2015; 47(3):257–62.
34. Rayner E, van Gool IC, Palles C, et al. A panoply of errors: polymerase proofreading domain mutations in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2016; 16(2):71–81.
35. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer.* 1991; 67:2165–72.
36. Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG, et al. Multicentric clear cell adenocarcinoma in the urinary bladder and the urethral diverticulum: evidence of origin of clear cell adenocarcinoma of the female lower urinary tract from Mullerian duct remnants. *Histopathology.* 2000; 36:380–2.
37. Zaghloul MS, Nouh A, Nazmy M, et al. Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients. *Urol Oncol.* 2006; 24:13–20.
38. Zaghloul MS, Abdel Aziz S. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: risk factors and value of postoperative radiotherapy. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2003; 15:193–200.
39. Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, et al. Malignant urachal lesions. *J Urol.* 1984; 131:1–8.
40. Ashley RA, Inman BA, Sebo TJ, et al. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. *Cancer.* 2006; 107:712–20.
41. Bruins HM, Visser O, Ploeg M, et al. The clinical epidemiology of urachal carcinoma: results of a large, population based study. *J Urol.* 2012; 188:1102–7.
42. Herr HW, Bochner BH, Sharp D, et al. Urachal carcinoma: contemporary surgical outcomes. *J Urol.* 2007; 178:74–8. discussion 78.
43. Siefker-Radtke AO, Gee J, Shen Y, et al. Multimodality management of urachal carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol.* 2003; 169:1295–8.
44. Molina JR, Quevedo JF, Furth AF, et al. Predictors of survival from urachal cancer: a Mayo Clinic study of 49 cases. *Cancer.* 2007; 110:2434–40.
45. Galsky MD, Iasonos A, Mironov S, et al. Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Urology.* 2007; 69:255–9.
46. Yanagihara Y, Tanji N, Miura N, et al. Modified FOLFOX6 chemotherapy in patients with metastatic urachal cancer. *Chemotherapy.* 2013; 59:402–6.
47. Kojima Y, Yamada Y, Kamisawa H, et al. Complete response of a recurrent advanced urachal carcinoma treated by S-1/cisplatin combination chemotherapy. *Int J Urol.* 2006; 13:1123–5.
48. Kume H, Tomita K, Takahashi S, et al. Irinotecan as a new agent for urachal cancer. *Urol Int.* 2006; 76:281–2.
49. Sirintrapun SJ, Ward M, Woo J, et al. High-stage urachal adenocarcinoma can be associated with microsatellite instability and KRAS mutations. *Hum Pathol.* 2014; 45:327–30.
50. Sen SE, Malek RS, Farrow GM, Lieber MM. Sarcoma and carcinosarcoma of the bladder in adults. *J Urol.* 1985; 133(1):29–30.
51. Russo P. Urologic sarcoma in adults. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience based on a prospective database between 1982 and 1989. *Urol Clin N Am.* 1991; 18(3):581–8.
52. Rosser CJ, Slaton JW, Izawa JI, et al. Clinical presentation and outcome of high-grade urinary bladder leiomyosarcoma in adults. *Urology.* 2003; 61:1151–5.
53. Wick MR, Swanson PE. Carcinosarcomas: current perspectives and an historical review of nosological concepts. *Semin Diagn Pathol.* 1993; 10(2):118–27.
54. Spiess PE, Tuziak T, Tibbs RF, et al. Pseudosarcomatous and sarcomatous proliferations of the bladder. *Hum Pathol.* 2007; 38(5):753–61.
55. Cheng L, Zhang S, Alexander R, et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: the final common pathway of urothelial carcinoma dedifferentiation. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35(5):e34–46.
56. Torenbeek R, Blomjous CE, de Bruin PC, et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. Clinicopathologic analysis of 18 cases with immunohistochemical and electron microscopic findings. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18(3):241–9.
57. Wright JL, Black PC, Brown GA, et al. Differences in survival among patients with sarcomatoid carcinoma, carcinosarcoma and urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2007; 178(6):2302–6.
58. Wang J, Wang FW, Lagrange CA, et al. Clinical features of sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder: analysis of 221 cases. *Sarcoma.* 2010. pii: 454792. doi: 10.1155/2010/454792.

59. Black PC, Brown GA, Dinney CP. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. *Urol Oncol*. 2009; 27(1):3–7.
60. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20(3):277–85.
61. McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol*. 2002; 55(5):321–5.
62. Damiano R, D'Armiento M, Cantiello F, et al. Gemcitabine and cisplatin following surgical treatment of urinary bladder carcinosarcoma. *Tumori*. 2004; 90(5):458–60.
63. Baseskioglu B, Duman BB, Kara IO, et al. Early detection and gemcitabine/cisplatin combination positively effect survival in sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(11):5729–33.
64. Paniz-Mondolfi A, Singh R, Jour G, et al. Cutaneous carcinosarcoma: further insights into its mutational landscape through massive parallel genome sequencing. *Virchows Arch*. 2014; 465(3):339–50.
65. Velcheti V, Rimm DL, Schalper KA. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1). *J Thorac Oncol*. 2013; 8(6):803–5.
66. Lou Y, Diao L, Byers LV, et al. Association of epithelial-mesenchymal transition status with PD1/PDL1 expression and a distinct immunophenotype in non-small cell lung cancer: implications for immunotherapy biomarkers. *J Clin Oncol*. 2014; 32:5s (suppl; abstr 3018).
67. Coffin C.M., Watterson J., Priest J.R., Dehner P. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor): a clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am. J. Surg. Pathol*. 1995; 19:859–872.
68. Coffin C.M., Hawkins A.L., Perkins S., Elenitoba-Johnson K.S., Perlman E., Griffin C.A. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Mod. Pathol*. 2001; 14:569–576.
69. Butrynski J.E., D'Adamo D.R., Hornick J.L., Dal Clin P., Antonescu C.R., Jhanwar S.C. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363:1727–1733.
70. Kronz JD, Westra WH, Epstein JI. Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital. *Cancer*. 1999 Dec 1; 86(11):2426–35.
71. Santoso JT, Coleman RL, Voet RL, et al. Pathology slide review in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 1998; 91:730 – 4.
72. Selman AE, Niemann TH, Fowler JM, Copeland LJ. Quality assurance of second opinion pathology in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol*. 1999 Aug; 94(2):302–6.
73. Chan YM, Cheung AN, Cheng DK, et al. Pathology slide review in gynecologic oncology: routine or selective? *Gynecol Oncol* 1999; 75:267–71.
74. Abt LG, Olt GJ. The effect of interinstitution anatomic pathology consultation on patient care. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:514–7.
75. Epstein JI, Walsh PC, Sanfilippo F. Clinical and cost impact of second-opinion pathology: Review of prostate biopsies prior to radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 851–7.
76. Nguyen PL, Schultz D, Renshaw AA, et al. Impact of pathology review on treatment recommendations for patients with adenocarcinoma of the prostate. *Urol Oncol*. 2004 Jul-Aug; 22(4):295–9.
77. Ozdamar SO, Sarikaya S, Yildiz L, et al. Intraobserver and interobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas. *Int Urol Nephrol* 1996; 28:73–7.
78. Rousselet MC, Saint-Andre JP, Six P, Soret JY. Reproductibilite et valeur pronostique des grades histologiques de Gleason et de Gaeta dans les carcinomes de la prostate. *Ann Urol (Paris)* 1986; 20:317–22.
79. Di Loreto C, Fitzpatrick B, Underhill S, et al. Correlation between visual clues, objective architectural features, and interobserver agreement in prostate cancer. *Anat Pathol* 1991; 96:70–5.
80. Staradub VL, Messenger KA, Hao N, et al. Changes in breast cancer therapy because of pathology second opinions. *Ann Surg Oncol*. 2002 Dec; 9(10):982–7.
81. Clauson J, Hsieh YC, Acharya S, et al. Results of the Lynn Sage Second-Opinion Program for local therapy in patients with breast carcinoma. Changes in management and determinants of where care is delivered. *Cancer*. 2002 Feb 15; 94(4):889–94.
82. Coblentz TR, Mills SE, Theodorescu D. Impact of second opinion pathology in the definitive management of patients with bladder carcinoma. *Cancer*. 2001 Apr 1; 91(7):1284–90.
83. Ooms EC, Anderson WA, Alons CL, et al. Analysis of the performance of pathologists in the grading of bladder tumors. *Hum Pathol* 1983; 14:140–3.
84. Sharkey FE, Sarosdy MF. The significance of central pathology review in clinical studies of transitional cell carcinoma in situ [see comments]. *J Urol* 1997; 157:68–70.

85. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149:749–52.
86. Bruner JM, Inouye L, Fuller GN, Langford LA. Diagnostic discrepancies and their clinical impact in a neuropathology referral practice. *Cancer*. 1997 Feb 15; 79(4):796–803.
87. Hamady ZZ, Mather N, Lansdown MR, et al. Surgical pathological second opinion in thyroid malignancy: impact on patients' management and prognosis. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Feb; 31(1):74–7.

ЗАДУМАЙТЕСЬ ДВАЖДЫ

ПРИ ВЫБОРЕ II ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (МКРР)

ЗАЛТРАП® + FOLFIRI¹ достоверно увеличивает²:

- общую выживаемость на 3,1 мес.
- выживаемость без прогрессирования в 1,5 раза
- частоту объективного ответа более чем в 2 раза

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап®. Регистрационный номер: ЛП-002534. Торговое название: Залтрап®. МНН: афлиберцепт. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (МКРР) (у взрослых пациентов), резистентный к оксалиплатинсодержащей химиотерапии или прогрессирующий после ее применения. Препарат Залтрап® в комбинации с рибоксимом, исключаящим иринотекан, фторурацил, кальций фолиат (FOLFIRI). Противопоказания: гиперчувствительность к афлиберцепту или любому из вспомогательных веществ препарата Залтрап®, тяжелые кровотечения, артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции; хроническая сердечная недостаточность III-IV класса (по классификации NYHA); тяжелая степень печеночной недостаточности, спонтанное или вызванное и/или введенным в стекловидное тело, беременность; период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет. Углубленные исследования по поводу побочных действий. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) всех степеней тяжести, с частотой $\geq 20\%$, наблюдавшимися, по крайней мере, на 2 % пациентов при применении химиотерапевтической схемы Залтрап®/FOLFIRI, чем при применении химиотерапевтической схемы FOLFIRI, были следующие НР в порядке убывания частоты: анемия, лейкопения, диарея, нейтропения, потливость, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), стоматит, утомляемость, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение АД, снижение массы тела, уменьшение аппетита, носовые кровотечения, абдоминальные боли, диспепсия, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и головная боль. Частота возникновения нежелательных реакций приводилась в соответствии с классификацией ВОЗ следующим образом: очень часто — $\geq 10\%$; часто — $\geq 1\%$ и $< 10\%$; нечасто — $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$; редко — $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$; очень редко — $< 0,001\%$; неизвестная частота — невозможно определить по имеющимся данным. Нежелательные реакции по степени тяжести ≥ 3 : Очень часто — инфекция, лейкопения, нейтропения, гипертензия, диарея, стоматит, анемия, часто — нейтропенические инфекционные, фебрильная нейтропения, обезвоживание, снижение аппетита, головная боль, артериальная тромбоэмболия, венозная тромбоэмболия, кровотечения, боль в животе, боль в верхней части живота, радиационно-индуцированный синдром (ЛГРС), протекция, астения, увеличение АСТ, АЛТ, потеря веса. Нечасто — гиперчувствительность, затруднение дыхания, носовое кровотечение, диспепсия, боль в области ротоглотки, перфорация слезки, ЖКТ, ретроградное кровоотечение, потливость, нарушение заживления ран, нефритический синдром, тромбоцитическая микроангиопатия. Нежелательные реакции по степени тяжести ≤ 3 : часто — диспепсия, диарея, головная боль, боль, гиперемия слизистой кожи.

Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

¹ По сравнению с монотерапией рибоксимом FOLFIRI в группе пациентов с индексом соматического статуса 0 и любым количеством метастазов или с индексом соматического статуса 1 и менее чем 2 метастазами. Эти группы были исключены пациентами с быстрым прогрессированием заболевания на адъювантной терапии.

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап® (ЛП-002534-110717).

2; Chau et al. BMC Cancer. 2014;14: 606.

ГИОТРИФ® афатиниб

Новый уровень эффективности терапии
1-й линии местнораспространенного или
метастатического НМРЛ с мутациями EGFR^{1,2}

- 1-й необратимый ингибитор рецепторов семейства ErbB³
- Терапия местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR M+)³; терапия местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины⁴
- 1-й ингибитор тирозинкиназы, достоверно увеличивающий общую выживаемость (ОВ) в группе частых мутаций EGFR (del19/L858R) по сравнению со стандартной химиотерапией⁵
- Беспрецедентное увеличение общей выживаемости более чем на 1 год по сравнению с химиотерапией у пациентов с частой мутацией del19⁵

ВБП – выживаемость без прогрессирования;
ОВ – общая выживаемость.



Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (в сокращении)

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002275. Торговое наименование: ГИОТРИФ®. МНН: афатиниб. Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. Активное вещество: афатиниб дигидрат. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протектинтирозинкиназный ингибитор. Показания к применению: ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии для лечения: местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR; местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины. Противопоказания: гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения функции выброса желудка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы, синдром нарушения всасывания галактозы/галактозы или дефицит лактазы. Способ применения и дозы: таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, – 50 мг один раз в день. У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, которые ранее получали терапию первой линии на основе соединений платины, – 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. Побочное действие: диарея, тошнота, рвота, сухость, зуд, диспепсия, паникреатит; кровотечения из носа, риноррея, интерстициальная болезнь легких; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); сыпь, акнеформный дерматит; зуд, сухость кожи, ладонно-пальцевый синдром (трифаллоузм); нарушение вкусовой чувствительности; конъюнктивит; сухость глаз, кератит; спазмы мышц; нарушение функции почечной недостаточности; паронихия, цистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипонатриемия, нервоз, уменьшение веса и др. Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флаконе из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышкой с пломбировочным элементом. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Условия хранения: Хранить в плотно закупоренном флаконе при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска: Отпускается по рецепту.

1. Giotrif Summary of Product Characteristics 2013. 2. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto H. et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexid in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3257-3263. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (афатиниб) РН-002275. 4. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto H. et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexid in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3257-3263. 5. Yang J.C., Sequist L.V. et al. Afatinib versus Docetaxel in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Exon 19 Deletion or L858R Mutation: Results From the Phase III FALCON Study. J Clin Oncol. 2015;33(12):1291-1300.

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3

Тел. +7 (495) 544 5044

ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ
ОНКОЛОГИЯ БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ

 **Boehringer
Ingelheim**



ГИОТРИФ®
(афатиниб) таблетки
БОЛЬШЕ НАДЕЖДЫ