

Тромбозы и тромбозмболии в онкологии. Современный взгляд на проблему

СОМОНОВА О. В., МАДЖУГА А. В., ЕЛИЗАРОВА А. Л.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 23.
E-mail: somonova@mail.ru, тел. 8–915–343–74–87

Для больных злокачественными новообразованиями характерен высокий риск развития тромботических осложнений, которые осложняют противоопухолевое лечение и ухудшают выживаемость онкологических больных. Основную роль в патогенезе тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями играют изменения в системе гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и методами лечения. Низкомолекулярные гепарины являются основой специфической профилактики тромбозмболических осложнений у онкологических больных. Применение низкомолекулярных гепаринов до и после операции и на фоне химиотерапии уменьшает активацию внутрисосудистого свертывания крови, снижает частоту венозных тромбозов и предотвращает смертельные ТЭЛА, что расширяет возможности противоопухолевого лечения и повышает качество жизни онкологических больных.

Ключевые слова: онкологические больные, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины

O. V. SOMONOVA, A. V. MADZHUGA, A. L. ELIZAROVA

Federal State Budgetary Institution «The N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, 115478.

Patients with malignant disease often develop thromboembolic complications, and the incidence of thrombosis complicates anti-cancer therapy and affects survival rates. The main role in pathogenesis of thrombotic complication in cancer patients is changes in the hemostatic system caused by the tumor itself as well as methods of treatment. Low molecular weight heparins are the basis of specific prevention of thromboembolic complications in oncological patients. The use of LMWH therapy before and after operation (7–20 days) and together with antitumor therapy reduces activation intravascular coagulation of blood, lower frequency VTE. It is expand capacity official therapy and quality of life of the patients.

Key words: oncological patients, thrombosis, LMWH.

Для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, в том числе тромбозов глубоких вен и тромбозмболии легочной артерии. Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных злокачественными новообразованиями [1,2]. В 1865 году Armand Trousseau установил, что злокачественная опухоль способствует специфической предрасположенности крови больного к гиперкоагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений [3]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск тромбоза глубоких вен и тромбозмболии легочной артерии в 4–7 раз [4]. Так, на аутопсии признаки тромбозмболических осложнений обнаруживаются у 50% онкологических пациентов; тромбозмболия легочной артерии являлась причиной смерти у 15% больных и у 43% больных – фоном для других смертельных осложнений [5]. Особенностью тромбозмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями являются плохо поддающиеся лечению распространенные, мигрирующие, часто рецидивирующие тромбозы поверхностных или глубоких вен верхних и нижних конечностей. Значительно реже встречаются тромбозы необычной локализации: мигрирующий поверхностный тромбозфлебит, синдром Бадд-Хиари (тромбоз печеночных вен), тромбоз портальных вен, церебральный микроваскулярный артериальный тромбоз и артериальный тромбоз пальцев ног и рук, небактериальный тромботический эндокардит [6,7]. При

этом, однолетняя выживаемость онкологических больных в случае развития венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭ) составляет 12% по сравнению с 36% при отсутствии тромбозмболических осложнений [8].

Основными причинами внутрисосудистого тромбоза, как было показано еще Р. Вирховым (1846–1856 г.г.), являются: повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является особенно значимым и определяющим фактором у больных злокачественными новообразованиями.

Причины активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта (цистеиновая транспептидаза). Муцинозные аденокарциномы секретируют продукт, содержащий сиаловые кислоты, который непосредственно активирует фактор Ха [9,10,11]. При злокачественных новообразованиях часто повышено содержание некоторых провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, факторы некроза опухоли, интерферон-гамма), способных усиливать экспрессию тканевого фактора моноцитов. В настоящее время доказано, что прокоагулянтная активность моноцитов, нейтрофилов, тканевых макрофагов, миофибробластов, играют решающую роль в активации свертывании крови у больных злокачественными новообразованиями [12].

Наряду с активацией прокоагулянтного звена опухолевые клетки или циркулирующие опухолевые мембраны могут непосредственно воздействовать на тромбоцитарное звено системы гемостаза. Это вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов с образованием опухолево-тромбоцитарных микротромбов и микроэмболов, а также адгезивных молекул. Об активации системы гемостаза у онкологических больных свидетельствует повышенное содержание фрагментов F1+2 протромбина, комплекса тромбин+антитромбин (ТАТ), фибринопептида А, активированного протеина С, фактора VIII. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС). Современные исследования свидетельствуют, что постоянная активация свертывания крови – не только фактор риска развития тромбоза и тромбоземболии легочной артерии, но и показатель агрессивности опухоли [13,14].

Исследования системы гемостаза, проведенные нами у 1200 онкологических больных, показали, что у больных еще до начала лечения имеет место повышение концентрации фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. Отмечаются изменения со стороны тромбоцитарного звена в виде усиления агрегационной способности тромбоцитов. У онкологических больных выявлено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови: увеличено содержание РКМФ и концентрации Д-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, в 4–4,5 раза. Кроме того, у больных установлено снижение уровня антитромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования. Указанные изменения свидетельствуют о развитии у онкологических больных гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдались у больных с распространенными стадиями заболевания [15]. На фоне имеющейся гиперкоагуляции дополнительные клинические факторы риска, такие как длительная иммобилизация, частые венопункции, продолжительное стояние катетера в подключичной вене, инфекции, сопутствующая патология, опухолевая компрессия венозного кровотока predisполагают к развитию тромботических осложнений у онкологических больных [16].

Длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозной тромбоземболической болезни под руководством Nicolaidas показал, что у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [17]. Среди больных, не получавших профилактики тромботических осложнений перед операцией, 1–5% умерли от послеоперационной тромбоземболии легочной артерии [18].

К настоящему времени имеется достаточно сообщений об увеличении тромбоземболических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой

терапии. В крупных контролируемых исследованиях было показано увеличение риска венозных тромбоземболических осложнений в 2–6 раз у больных, получающих химиотерапию [19]. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭ у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 10% [20]. Риск развития ВТЭ может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или иммуномодуляторами, а также комбинация противоопухолевой химиотерапии и лучевого лечения [21]. Наиболее точно частота ВТЭ во время проведения химиотерапии была изучена у больных раком молочной железы [22]. Эти изучения показали, что риск тромбоза у больных раком молочной железы на начальных стадиях в отсутствие противоопухолевой терапии незначительно повышен. Этот риск увеличивается до 1–2% при назначении адъювантной химиотерапии. При сочетании химиотерапии и гормональных средств риск развития ВТЭ составляет 5–7%. У больных с распространенным раком молочной железы при использовании комбинированной химиотерапии риск ВТЭ возрастает до 18%.

В ряде исследований, как ретроспективных, так и проспективных, было показано, что включение в химиотерапевтический режим платины увеличивает риск ВТЭ до 18%, L-аспарагиназы у взрослых – риск ВТЭ 4–14%, флуороурацила – 15–17%. [23, 24].

Ингибиторы ангиогенеза, которые применяют в комбинации с химиотерапевтическими препаратами для лечения различных видов рака, также связаны с высоким риском артериальных и венозных тромбоземболических осложнений. [25,26]. Современные исследования свидетельствуют, что так называемая «таргетная» терапия может вызывать даже больше тромботических осложнений, чем традиционная химиотерапия. Больные множественной миеломой, получавшие талидомид и леналидомид в виде монотерапии, имеют менее 5% ВТЭ. Применение талидомида и леналидомида в комбинации с дексаметазоном, мелфаланом, или другими химиотерапевтическими агентами увеличивает риск тромботических осложнений до 27%. [27,28]. У больных раком желудка и толстой кишки, получающих бевацизумаб в комбинации с химиотерапевтическими препаратами, тромботические осложнения развивались в 25% случаев. Однако некоторые исследования не показали увеличения числа тромботических осложнений у пациентов раком молочной железы и немелкоклеточным раком легкого при лечении бевацизумабом в сочетании с химиотерапией [29]. Необходимо дальнейшее изучение действия бевацизумаба и других ингибиторов ангиогенеза.

Поддерживающая терапия, включающая эритропоэтины, гемопозитические колониестимулирующие факторы и высокие дозы стероидов, также связана с увеличенным риском развития ВТЭ [30,31].

Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лекарственного лечения является повреждение клеток эндотелия сосудов, прямая активация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение фибринолитической активности, снижение естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности, и, наконец, освобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатической терапией. Кроме того, применение иммуномодуляторов (талидомид и ленали-

домид) стимулирует выброс вторичных цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-1, что усугубляет гиперкоагуляцию [32].

Таким образом, противоопухолевая терапия является независимым фактором риска развития у больных венозных и артериальных тромбозомболических осложнений. Тромбозомболические осложнения нередко являются причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

Для профилактики тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями используются две группы мер: механические (физические), направленные на ускорение венозного кровотока, и фармакологические. Механические способы профилактики тромботических осложнений являются дополнением к медикаментозным методам; в виде монотерапии они могут использоваться только в случае, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечения. Из медикаментозных методов профилактики тромботических осложнений в последнее время широкое распространение получили низкомолекулярные гепарины. Международные рандомизированные исследования (более 40) свидетельствуют о большей эффективности НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ), что связано с блокированием преимущественно Ха фактора свертывания крови, т.е., более выраженное анти-тромботическое действие при низком риске геморрагических осложнений. Благодаря уменьшению молекулярной массы их молекулы, НМГ характеризуются более предсказуемым антикоагулянтным ответом и длительным терапевтическим эффектом. [33]. В настоящее время внедряются в клиническую практику и другие антикоагулянты, в частности, прямые ингибиторы II и X факторов свертывания крови (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) для приема внутрь с более направленным узким спектром действия. Однако проведенное малое количество исследований по применению новых оральных антикоагулянтов у онкологических больных не позволяет рекомендовать их для профилактики и лечения тромботических осложнений [34]. В настоящее время низкомолекулярные гепарины являются основой специфической профилактики тромбозомболических осложнений у онкологических больных.

В РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН используются три низкомолекулярных гепарина (НМГ): клексан (эноксапарин натрия), фраксипарин (надропарин кальция), фрагмин. (далтепарин натрия).

Нами было изучено влияние низкомолекулярных гепаринов на систему гемостаза и частоту послеоперационных тромботических осложнений у 400 онкологических больных (80 больных опухолями опорно-двигательного аппарата и 320 онкогинекологических больных). Больные опухолями опорно-двигательного аппарата (I группа) получала клексан (40 мг) за 12 часов до операции и в течение 7–20 дней послеоперационного периода. II группа – больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа). Онкогинекологические больные были разделены на 3 группы. I группа – больные, не получавшие медикаментозной профилактики тромботических осложнений (контрольная группа). II группа получала фраксипарин (30 мг) и III группа получала клексан (40 мг) за 12 часов до операции и в течение 7–10 дней после операции.

Наши исследования показали, что оперативные вмешательства вызывают активацию как прокоагулянтного, так и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Применение низкомолекулярных гепаринов до операции и в после-

операционном периоде (7–20 дней) у больных опухолями опорно-двигательного аппарата и онкогинекологических больных существенно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. Отмечалось, удлинение АЧТВ и снижение активности факторов протромбинового комплекса со 2 суток послеоперационного периода. Следует отметить, что удлинение АЧТВ было умеренным и не выходило за рамки значений, характерных для доноров (38–40 сек), что свидетельствовало о безопасности применения низкомолекулярных гепаринов. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде у больных, получавших низкомолекулярные гепарины, достоверно нарастала более медленно (697 мг/дл на 5–6 сутки после операции) по сравнению с показателями больных контрольной группы, что указывает на умеренное фибринообразование.

Под влиянием низкомолекулярных гепаринов снижается уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, уровень фактора Виллебранда. Низкомолекулярные гепарины способствуют сохранению естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования и поддерживают защитную функцию фибринолитической системы. У больных, получавших клексан и фраксипарин, плазминоген снижался в меньшей степени, достоверно отличаясь от больных, не получавших медикаментозной профилактики тромботических осложнений.

Результаты исследований показали, что применение НМГ позволило в 2–2,5 раза снизить частоту послеоперационных венозных тромбозов. В группе больных опухолями опорно-двигательного аппарата, не получавших медикаментозной профилактики, тромботические осложнения развились у 4 (13%) больных, в группе больных, получавших клексан – у 1 (2%) больного. В группе онкогинекологических больных, не получавших медикаментозной профилактики (I группа), тромботические осложнения развились у 17 (13%) больных, в группе больных, получавших фраксипарин – у 9 (6%) больных, в группе больных, получавших клексан – у 2 (5%) больных.

В настоящее время остается открытым вопрос об оптимальной продолжительности профилактики тромботических осложнений после хирургических вмешательств. Известно, что наибольший риск развития послеоперационных венозных тромбозов существует в течение первых двух недель после операции. Однако во многих исследованиях показана высокая частота развития тромбозомболических осложнений, включая смертельные ТЭЛА, в течение 60 дней после операции. Проспективное исследование RISTOS установило, что 40% клинически значимых тромбозомболических осложнений выявлено после 3-х недель послеоперационного периода и 46% из них были смертельные ТЭЛА. В исследовании ENOXACAN II было показано, что у онкологических больных, оперированных на органах брюшной полости и малого таза, применение клексана в течение 30 дней послеоперационного периода на 60% снижает риск развития тромбозомболических осложнений и не увеличивает риск кровотечений [35]. В настоящее время международные конференции последних лет (ACCP, ASCO, ESMO) рекомендуют продолжать тромбопрофилактику таким больным в течение 1 месяца [36].

Нами было также изучено влияние низкомолекулярных гепаринов (клексана, фраксипарина, фрагмина) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Проведенные исследования

показали, что противоопухолевая терапия активизирует систему гемостаза; На фоне значительной активации прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза наблюдается резкое снижение антитромбиновой активности плазмы (антитромбина III и протеина C) и компонентов фибринолиза (плазминогена). Указанные изменения начинаются уже после 1 курса лечения, усиливаясь к 3–4 курсу, что приводит к возрастанию риска тромбозов; около половины всех тромбозов развивается после 3–4 курса противоопухолевого лечения. Применение НМГ на фоне каждого курса противоопухолевой терапии снижает активацию внутрисосудистого свертывания крови и частоту тромботических осложнений в 2–5 раз.

В настоящее время проведены единичные исследования по первичной профилактике тромботических осложнений онкологическим больным, получающим химиотерапию. У больных распространенным раком поджелудочной железы, получающих системную химиотерапию, применение эноксапарина в течение 3 месяцев на 87% снижало риск развития венозных тромбоземболических осложнений (исследование CONKO-004). В другом многоцентровом, плацебо контролируемом исследовании Protecht (2009г), было изучено 1166 амбулаторных больных с распространенным раком (молочная железа, легкие, желудочно-кишечный тракт, яичники, опухоли головы и шеи), 2/3 которых получали НМГ (0,4 мл фраксипарина) на фоне химиотерапии, максимально 4 месяца. Было показано, что НМГ (фраксипарин) на 50% снижает частоту симптоматических (клинически значимых) тромботических осложнений (в частности, у больных раком легкого в группе плацебо тромбоземболические осложнения возникли в 8,8% случаев, в группе, получающей НМГ – в 4% случаев) при сопоставимом профиле безопасности. [37]. Международные рекомендации не предлагают рутинную профилактику амбулаторным больным, получающим противоопухолевую терапию, но предлагают индивидуальный подход к оценке риска. В настоящее время антитромботическая профилактика рекомендуется только для больных с множественной миеломой, получающих Талидомид или Леналидомид в комбинации с химиотерапией или дексаметазоном [38].

При наличии тромбозов проводится лечение низкомолекулярными гепаринами в стандартном режиме в течение 10–14 дней, затем дозу НМГ уменьшают или переводят больного на непрямые антикоагулянты (варфарин). Длительность первоначального лечения антикоагулянтами (преимущественно НМГ) должна составлять не менее 3–6 месяцев. Затем следует использовать непрямые антикоагулянты (варфарин под контролем междуна-

родного нормализованного отношения – в пределах 2–3) или продолжать применение НМГ (75–80% первоначальной дозы, т.е. 150 МЕ/кг в сутки) неопределенно долго, до тех пор, пока пациент получает противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений. Лечение тромбозов у онкологических больных должно быть длительным.

Следует учитывать наличие противопоказаний. У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 25–30 мл), при назначении НФГ внутривенно или НМГ необходим мониторинг анти-Ха активности. При сниженном количестве тромбоцитов (ниже $100 \cdot 10^9 /л$) у онкологических пациентов доза НМГ уменьшалась; при количестве тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9 /л$ возникала необходимость в их отмене.

Профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов: эноксапарин натрия (клексан) – 40 мг (4000 МЕ) в сутки; надропарин кальция (фраксипарин) – 0,3 мл – 0,6 мл (2800–5700 МЕ) в сутки; далтепарин натрия (фрагмин) – 5000 МЕ в сутки.

Лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов: эноксапарин натрия (клексан) – 1мг/кг (100 МЕ/кг) через 12 часов (80–160мг в сутки); надропарин кальция (фраксипарин) – 86 МЕ/кг через 12 часов (0,9–1,8 мл в сутки); далтепарин натрия (фрагмин) – 100–120 МЕ/кг через 12 часов (10000–15000МЕ в сутки). Все НМГ вводятся под кожу живота.

При оценке степени риска венозного тромбоза и назначении НМГ доза подбирается индивидуально в зависимости от веса тела, дополнительных клинических и гемостазиологических факторов. Имеет значение также уровень биомаркеров (наличие тромбоцитоза, лейкоцитоза, низкий уровень гемоглобина и назначение эритропоетина). Показателями эффективности и продолжительности применения НМГ служит снижение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Особое внимание следует уделить Д-димеру. В случае высокого уровня Д-димера, сохраняется риск рецидива венозных тромбоземболических осложнений после отмены антикоагулянтов.

Таким образом, онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромбоземболических осложнений и нуждаются в профилактике тромботических осложнений адекватными дозами НМГ. Применение низкомолекулярных гепаринов у онкологических больных уменьшает активацию внутрисосудистого свертывания крови, снижает частоту венозных тромбозов и предотвращает смертельные ТЭЛА, что расширяет возможности противоопухолевого лечения и повышает качество жизни онкологических больных.

Литература:

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2011. – V.9 (Suppl 1). – P.316–324.
2. Levine M.N., Rickles F., Kakkar A. K. Thrombosis in cancer patients // American Society of Clinical Oncology, 38 Annual Meeting, Orlando – 2002. – May 18–21. – P.57–60.
3. Trousseau A. Phlegmasia Alba Dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris // London: New Sydenham Society. – 1872. – P.281–295.
4. Geerts W.H., Pineo G. F., Heit J. A. et al. Prevention of venous thromboembolism // The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. – 2004. – V.126 (Suppl). – P.338S–400S.
5. Kakkar A.K., Haas S., Walsh D. et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract) // Thromb. Haemost. – 2001. – V.86 (suppl). – P.0c1732.
6. Hillen H. F. Thrombosis in cancer patients // ESMO, Annual. of oncology. – 2000. – V.11 (suppl.3). – P.273–276.
7. Hirsh J., Anand S. S., Halperin J. L., Fuster V. Guide to Anticoagulant therapy: Heparin. A Statement for healthcare Professionals from the American Heart Association // Circulation. – 2001. – V.105. – P.2994–3018.

8. Cohen A.T., Nandini B., Wills J. O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? – A focus on cancer patients. // *Thromb. Res.* – 2010. – V. 125 (Suppl 2). – P. S21–S29.
9. Amin C., Mackman N., Key N. C. Microparticles and cancer. // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2008. – V. 36. – P. 177–83.
10. Simanek R., Vormittag R., Alguet G. et al. A high platelet count independently predicts venous thromboembolism in cancer patients. // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – V. 5 (suppl.2). – P. 493–497.
11. Chand H.S., Ness A., Kisiel W. Identification of a novel human tissue factor splice variant that is upregulated in tumor cells. // *Int. J. Cancer* – 2006. – Apr. 1. – V. 118. – P. 1713–20.
12. Petralia G.A., Lemoine N. R., Kakkar A. K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2005. – V. 2. – P. 356–63.
13. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis // *Pathophysiology. Haemost. Thromb.* – 2007. – V. 36. – P. 122–130.
14. Magnus N., D'Asti E., Meehan B., et al. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer // *Thrombosis Research.* – 2014. – V. 133 (Suppl.2). – P. S1–S9.
15. Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л., Зубрихина Г.Н. Тромботические осложнения и их профилактика в онкологии // Новые возможности лекарственного лечения онкологических больных. Материалы школы по онкологии (химиотерапия опухолей). XIV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». – М. – 2007. – С. 135–137.
16. Mandala M., Labianca R. Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. ESMO Clinical Recommendations for prevention and management // *Thrombosis Research.* – 2010. – V. 125 (Suppl 2). – P. S117–S119.
17. Agneli G., Bergqvist D., Cohen A. et al. Randomized double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high risk abdominal surgery: the PEGASUS Study (abstract) // *Blood.* – 2003. – V. 102. – P. 15–P18.
18. Connolly G.C., Khorana A.A. Emerging risk stratification approaches to cancer -associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. // *Thrombosis Research.* – 2010. – V. 125 (Suppl.2). – P. S1–S8.
19. Bloom J. W., Vanderschoot J. P., Oostindier M. J. et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study. // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – V. 4. – P. 529–35.
20. Otten H. M., Mathijssen J., Ten C. H. et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. // *Arch. Inter. Med.* – 2004. – V. 164. – P. 190–4.
21. Agneli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer // *Thrombosis Research.* – 2010. – V. 125 (Suppl.2). – P. S17–S20.
22. Levine M. N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy // *Thromb. Haemost.* – 1997. – 78. – 133–6.
23. Kroger K., Weiland D., Ose C. et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients // *Ann. Oncol.* – 2006. – 17. – 297–303.
24. Gugliotta L., Mazzucconi M., Leone G. et al. Incidence of thrombotic complication in adult patients with acute lymphoblastic leukemia receiving L-asparaginase during induction therapy // *Eur. J. Haematol.* – 1992. – 49. – 63–66.
25. Scappaticci F., Fehrenbacher L., Cartwright T. et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab // *J. Surg. Oncol.* – 2005. – 91. – 173–80.
26. Choueiri T., Schutz F., Je Y. et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – 28. – 2280–5.
27. Cavo M., Zamagni E., Cellini C. et al. Deep -vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy // *Blood.* – 2002. – 100. – 2272–3.
28. Khorana A., McCrae K. Risk stratification strategies for cancer associated thrombosis: an update // *Thromb. Res.* – 2014. – V. 133 (Suppl.2). – P. S35–S38.
29. Nallury S., Chu D., Keresztes R. et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a metaanalysis. // *J. Amer. Med. Assoc.* – 2008. – 300. – 2277–85.
30. Khorana A., Kuderer N., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis // *Blood.* – 2008. – 111. – 4902–7.
31. Bohlius J., Schmid K., Brillant C. et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer – metaanalysis based on individual patients data. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – 3. – CD007303.
32. Cohen A. T., Nandini B., Wills J. O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? – A focus on cancer patients. // *Thrombosis Research.* – 2010. – V. 125 (Suppl 2). – P. S21–S29.
33. Becker R. C., Fintel D. J., Green D. Antithrombotic therapy. – 2th ed. American publishing company. – 2002. – 352 P.
34. Lee Y., Carrier M. Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants // *Thrombosis Research.* – 2014. – V. 133 (Suppl.2). – S 167–171.
35. Lee A. Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer // *Thromb Res.* – 2010. – V. 125 (Suppl.2). – P. S8–S11.
36. Verso M., Agneli G. New strategies of VTE prevention in cancer patients // *Thrombosis Research.* – 2014. – V. 133 (Suppl.2). – S 128–S 132.
37. Agneli G., Gussoni G., Bianchini C. et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Lancet.* – 2009. – 10. – 943–9.
38. Kuderer N., Lyman G. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer // *Thrombosis Research.* – 2014. – V. 133 (Suppl.2). – S 122–S127.

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

Содержание

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция рака предстательной железы у 976 пациентов: 7-летние результаты <i>Соловов В.А., Воздвиженский М.О., Матяш Я.С., Фесенко Д.В.</i>	178
Спленосохранная D2 лимфодиссекция у больных раком желудка <i>Стилиди И.С., Неред С.Н., Глухов Е.В.</i>	178
Тактика лечения больных резектабельными метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом <i>Лазарев А.Ф., Мамонтов К.Г., Котельников А.Г., Лазарев С.А., Хайс С.Л.</i>	178
Первый российский опыт проведения химиотерапии беременным больным раком молочной железы <i>Пароконная А.А., Шмаков Р.Г., Тюлядин С.А., Нечушкин М.И., Кравченко Д.Н., Волочаева М.В.</i>	179
Критерии оценки эффективности и токсичности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы (РМЖ) <i>Семиглазова Т.Ю., Клименко В.В., Криворотько П.В., Филатова Л.В., Новиков С.Н., Бусько Е.А., Чубенко В.А., Моисеенко Ф.В., Семиглазов В.В., Иванов В.Г., Дашян Г.А., Туркевич Е.А., Донских Р.В., Имянитов Е.Н., Семиглазов В.Ф.</i>	180
Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи <i>Новик А.В., Комаров Ю.И., Проценко С.А., Семенова А.И., Балдуева И.А., Дубинина Э.В., Пипиа Н.П., Ахаева З.Ю.</i>	181

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция рака предстательной железы у 976 пациентов: 7-летние результаты

Соловов В.А., Воздвиженский М.О., Матяш Я.С., Фесенко Д.В.
Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Эл.почта: samarasdc@yahoo.com

Задача исследования: оценить результаты лечения больных РПЖ фокусированной высокоинтенсивной ультразвуковой абляцией (HIFU).

Материалы и методы: Проведен анализ результатов лечения 976 пациентов с РПЖ, пролеченных HIFU терапией в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2007 по 2014 года. Из них с низким риском прогрессии РПЖ — 251, со средним — 375, с высоким — 308, с местным рецидивом после ДЛТ и РПЭ — 42, соответственно. Средний возраст составил 69,2 (52–89) лет. 873 пациентам перед HIFU-терапией была проведена трансуретральная резекция простаты (ТУР). У 103 пациентов с объемом простаты меньше 40 куб.см была выполнена только ультразвуковая абляция. Среднее время наблюдения после лечения — 52 (3–84) месяца.

Результаты: Уровень ПСА через 72 месяца у пациентов с низким риском прогрессии РПЖ составил 0,6 (0–3,9) нг/мл, со средним риском прогрессии — 1,1 (0,2–6,8) нг/мл, с высоким — 3,4 (1,2–24,5) нг/мл и пациентов с рецидивом после ДЛТ и РПЭ 1,7 (0,4–9,9) нг/мл, соответственно. В первый месяц после вмешательства отмечалось учащение мочеиспускания, а также императивные позывы у 19% больных. Стрессовое недержание мочи 1–2 степени имело у 32,5% пациентов, которое купировалось в течение первых 3–6 месяцев. У 16% пациентов развилась стриктура простатической части уретры, потребовавшая проведения ТУР. У 0,6% пациентов образовался уретрально-прямокишечный свищ, закрывшийся самостоятельно в течении 6 месяцев. Экстренных состояний не отмечалось. Через 7 лет прогрессия наблюдалась у 6,1% пациентов с низким риском, у 8,2% со средним риском, у 30,5% с высоким риском и у 24,6% с рецидивом после ДЛТ и РПЭ. Безрецидивная выживаемость по Каплану-Мейеру у всей группы больных составила 79,2% при 7-летнем наблюдении.

Выводы: Таким образом, HIFU терапия является высокоэффективным методом лечения РПЖ и местного рецидива после РПЭ и ДЛТ.

Спленосохранная D2 лимфодиссекция у больных раком желудка

Стилиди И.С., Неред С.Н., Глухов Е.В.

Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН
drgluhov@mail.ru

Цель работы: оценить целесообразность спленосохранных операций у больных раком желудка.

Материалы и методы: — представлены результаты 155 операций со спленосохранной D2 лимфодиссекцией, выполненных в РОНЦ в 2005–2013 гг. Контрольную группу составили 197 больных после стандартных D2 гастрэктомий со спленэктомией. Методика спленосохранной D2 лимфодиссекции наряду со стандартной диссекцией 1–12 групп лимфатических узлов предусматривает удаление парапанкреатической клетчатки в зоне хвоста

поджелудочной железы, перивазальной клетчатки и лимфатических узлов (10–11 групп) по ходу основных стволов селезеночных артерии и вены и всех терминальных ветвей этих сосудов без мобилизации селезенки.

Результаты: — Наиболее высокая частота метастазирования в 10 и 11 группы лимфатических узлов отмечена при поражении опухолью двух и более отделов желудка (20,3% и 13,5%), локализации опухоли на задней стенке и большой кривизне (16,7% и 16,7%), циркулярном поражении желудка (21,9% и 9,4%), глубине инвазии Т3 (12% и 7,5%) и Т4 (12,5% и 0), язвенно-инфильтративной (14,1% и 7,9%) и диффузно-инфильтративной (7,5% и 7,5%) форме роста опухоли по Вогтманн, низкодифференцированной аденокарциноме (11,8% и 3,9%) и недифференцированном раке (21,4% и 0%). Следует отметить, что метастазов в 10 группу лимфатических узлов не было при раннем раке желудка и экзофитной форме роста опухоли по Вогтманн.

Среднее количество удаленных лимфатических узлов в воротах селезенки (группа № 10) в основной и контрольной группах составило 2,6 и 2,3; среднее количество всех удаленных лимфатических узлов (группы № 1–12) — 33,8 и 29,3.

Выполнение спленосохранной D2 лимфодиссекции несколько пролонгировало время хирургического вмешательства (в среднем на 15–20 минут), однако способствовало уменьшению среднего объема интраоперационной кровопотери на 250 мл. Общая частота послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах составила 20,0% и 36,5% ($p < 0,05$), показатель послеоперационной летальности — 0,0% и 1,5%, соответственно. Следует отметить, что у 23 (13,8%) больных в связи с выраженным спаечным процессом в левом поддиафрагмальном пространстве и повреждением капсулы селезенки или травмой мелких ветвей селезеночных сосудов, сопровождавшейся достаточно обширным инфарктом селезенки, попытка спленосохранной D2 лимфодиссекции завершилась спленэктомией.

Отдаленные результаты оценены по показателю 5-ти летней выживаемости. Медиана общей выживаемости в двух группах пациентов не достигнута. 5-ти летняя выживаемость практически не различалась в двух группах и составила в группе больных после спленосохранной D2 лимфодиссекции 59% против 55% в группе больных после стандартной D2 лимфодиссекции со спленэктомией, $p > 0,05$.

Заключение: — таким образом, спленосохранная D2 лимфодиссекция сопровождается снижением частоты послеоперационных осложнений, не уступает по радикальности стандартной D2 лимфодиссекции со спленэктомией и может рассматриваться как радикальный и безопасный хирургический метод при местно — распространенном раке тела и проксимального отдела желудка.

Тактика лечения больных резектабельными метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом

Лазарев А.Ф.¹, Мамонтов К.Г.¹, Котельников А.Г.², Лазарев С.А.¹, Хайс С.Л.¹

Место работы: Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Барнаул¹; ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН», г. Москва²

Эл.почта: mamontovkg@mail.ru

Введение: Большинство больных метастазами колоректального рака в печени имеют множественные,

билобарные метастазы, размеры метастаза более 5 см, что сокращает возможности резекционной хирургии. Как правило, таким больным назначается длительная химиотерапия. После 4–6 месяцев лечения большинство больных переводят на менее интенсивную, так называемую «поддерживающую» терапию. Результаты такого лечения не могут считаться удовлетворительными, поскольку едва достижима 3-летняя выживаемость. Достоверно лучшие результаты общей выживаемости наблюдаются у пациентов, получавших послеоперационную химиотерапию, поэтому комбинированное лечение признаётся современным стандартом лечения. Больные с неблагоприятным прогнозом, составляют наиболее многочисленную группу, которые подвергаются исключительно системной химиотерапии, даже когда метастазы представляются изначально резектабельными. Неудовлетворительные результаты лечения больных резектабельными метастазами с неблагоприятным прогнозом требуют дополнительных клинических исследований, сравнивающих различные методы и виды лечения. Стратегия лечения операбельных пациентов с неблагоприятными факторами прогноза не разработана и является объектом изучения как с точки зрения выработки показаний к хирургическому лечению, так и с точки зрения определения роли периперационной химиотерапии.

Цель исследования: Улучшение результатов лечения больных резектабельными метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом.

Материалы и методы: Рассматривается 437 больных метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом. Комбинированное лечение проведено 339 (78%) больным: адъювантная системная химиотерапия — 163 больных, периперационная системная — 54, периперационная регионарная — 122 больных. Хирургическое лечение проведено 66 (15%). Отдельно рассмотрена группа из 32 (7%) больных резектабельными метастазами, которым проводилась только системная химиотерапия. Все резекции печени в силу значительного поражения печени носили исключительно обширный характер.

Результаты: Стандартная правосторонняя или левосторонняя гемигепатэктомия выполнена 189 (47%) пациентам. Гемигепатэктомия с резекцией контрлатеральной доли печени 87 (21%) больным. Расширенная правосторонняя или расширенная левосторонняя гемигепатэктомия, включая перенесших расширенную гемигепатэктомию с резекцией оставшейся части печени — 21%. Объективный эффект достигнут у 11 (20%) пациентов в группе дооперационной системной химиотерапии, в группе регионарной химиотерапии без бевацизумаба — у 33 (44%), различия статистически достоверны ($p=0,02$). Добавление к лечению бевацизумаба в подгруппе регионарной химиотерапии увеличивает частоту эффекта до 64%, что статистически достоверно выше частоты эффекта в группе дооперационной системной химиотерапии ($p=0,001$). Наибольшая частота объективного эффекта отмечена при размерах метастазов менее 5 см в группе дооперационной регионарной химиотерапии с бевацизумабом — 73%, что достоверно превосходит эффективность дооперационной системной и регионарной химиотерапии без бевацизумаба. Летальность среди оперированных — 4%. Уровень осложнений — 56%. Послеоперационная летальность и осложнения

в сравниваемых группах статистически не различались. Объём интраоперационной кровопотери в сравниваемых группах статистически достоверно не различался. Общая 5-летняя выживаемость после комбинированного лечения с адъювантной химиотерапией — $26 \pm 4\%$, медиана — 32 мес, что достоверно превосходит показатели 5-летней выживаемости после хирургического лечения ($17 \pm 5\%$), медиана — 15 мес, лекарственного лечения (5-летняя выживаемость не достигнута, медиана — 14 мес), комбинированного лечения с периперационной системной химиотерапией ($13 \pm 5\%$), медиана — 15 мес, статистически недостоверно превосходит 5-летнюю выживаемость после комбинированного лечения с периперационной регионарной химиотерапией ($20 \pm 5\%$), медиана — 33 мес. При многофакторном анализе выявлено 4 независимых фактора, которые достоверно оказывают влияние на общую выживаемость: множественные метастазы ($p=0,004$), билобарное поражение печени ($p=0,04$), размер наибольшего метастаза более 5 см ($p=0,001$), наличие внепеченочных метастазов ($p=0,03$).

Общая 5-летняя выживаемость в группах комбинированного лечения с множественными метастазами в печени: $35 \pm 4\%$, медиана — 29 месяцев, что статистически достоверно превосходит показатели 5-летней выживаемости больных после хирургического лечения ($p = 0,0005$) и системной химиотерапии операбельных больных ($p = 0,00005$).

Общая 5-летняя выживаемость с билобарным поражением печени в группах комбинированного лечения статистически достоверно превосходит показатели 5-летней выживаемости после хирургического лечения ($p = 0,000001$) и системной химиотерапии операбельных больных ($p = 0,00008$).

Показатели общей 5-летней выживаемости в группах комбинированного лечения с наибольшим размером метастаза более 4 см: $19 \pm 3\%$, медиана — 29 месяцев, достоверно превосходят показатели 5-летней выживаемости при наибольшем размере метастаза более 4 см после хирургического лечения ($p = 0,00008$) и системной химиотерапии ($p = 0,00014$).

Показатели 5-летней выживаемости в группах комбинированного лечения при наличии внепеченочных метастазов составили: $10 \pm 5\%$, медиана — 29 месяца, что статистически достоверно не отличается от показателей 5-летней выживаемости после хирургического лечения ($p = 0,16$).

Заключение: При резектабельных метастазах колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом показано комбинированное лечение с адъювантной системной химиотерапией. При исходно нерезектабельных метастазах в печени в отсутствии внепеченочных проявлений заболевания лечение следует начинать с регионарной химио- и биотерапии. При исходно нерезектабельных метастазах с внепеченочными проявлениями заболевания лечение должно начинаться с системной химиотерапии.

Первый российский опыт проведения химиотерапии беременным больным раком молочной железы

Пароконная А.А.¹, Шмаков Р.Г.², Тюляндин С.А.¹, Нечушкин М.И.¹, Кравченко Д.Н.¹, Волочаева М.В.²

Место работы: ¹ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Эл. почта: ANAPARI@yandex.ru

Введение: Рак молочной железы (РМЖ) занимает 2 место по частоте после рака шейки матки среди всех злокачественных новообразований, диагностированных во время беременности. Опыт зарубежных исследователей показывает возможность применения современных лечебных методик у беременных пациенток без прерывания беременности. Цель работы: изучить непосредственные и отдаленные результаты проведения полихимиотерапии (ПХТ) у беременных больных РМЖ.

Материалы и методы: С 2008 по 2014 гг в РОНЦ им. Н.Н. Блохина 20 беременным больным проведена ПХТ с использованием адриамицина как базового компонента (режим АС, FAC). Средний возраст больных составил 31,9 года (23–41). Химиотерапия проводилась не ранее II триместра беременности (с 12–14 недели). Последний курс проводился не менее чем за 2 недели до планируемого родоразрешения. Средний срок проведения ПХТ соответствовал 23,6 недели (14–34). Среднее количество проведенных курсов ПХТ в исследуемой группе — 3,2 (1–6).

Результаты и обсуждение: Максимальный срок наблюдения за пациентками и рожденными детьми составил 5 лет и 4 мес. Средний срок родоразрешения в группе — 35,5 недель (32–38). Ни в одном случае при проведении ПХТ на фоне существующей беременности не отмечено грубых врожденных аномалий у плода. Средний вес плода при рождении в группе составил 2643,2 гр (1496–3600). В одном случае у плода отмечен двухсторонний крипторхизм (паховая форма), у второго ребенка диагностирована фистула сердечной межжелудочковой перегородки, гипертонус и адгезия слезных каналов. Ближайшие послеродовые осложнения: желудочное кровотечение (1 случай), анемия (1 случай), а также респираторный дистресс-синдром и врожденная пневмония новорожденного (10 наблюдений) связаны с ранним сроком родоразрешения и недоношенностью плода. За период наблюдения 1 пациентка погибла от прогрессирования заболевания (метастазы в головной мозг); 2 пациентки живы с явлениями прогрессирования (метастазы в печень; легкие); у 1 выявлен локальный рецидив заболевания; у 1 диагностирован рак второй молочной железы (наличие генетической мутации гена p53). **Заключение:** Полученные результаты российского исследования подтверждают, что проведение полихимиотерапии, начиная со II-го триместра беременности не приводит к грубым врожденным аномалиям плода и позволяет проводить лечение, адекватное стадии заболевания.

Критерии оценки эффективности и токсичности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы (РМЖ)

Семиглазова Т. Ю., Клименко В. В., Криворотько П. В., Филатова Л. В., Новиков С. Н., Бусько Е. А., Чубенко В. А., Моисеенко Ф. В., Семиглазов В. В., Иванов В. Г., Дашян Г. А., Туркевич Е. А., Донских Р. В., Имянитов Е. Н., Семиглазов В. Ф. Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ», Санкт-Петербург

Цель работы: Оценка ответа опухоли и токсичности на предоперационную химиотерапию местно-рас-

пространенного РМЖ (сT1–2N2–3M0, сT3N1–3M0, сT4N0–3M0).

Материалы и методы: Протокол клинического испытания одобрен этическим комитетом ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и зарегистрирован в единой базе клинических исследований http://www.rosoncweb.ru/clinical_study/register/.

Больным местно-распространенным РМЖ (n=120) проведен 501 цикл лекарственной терапии. По различным причинам 14 больных (11,7%) не завершили исследование, дальнейшему анализу подлежали только 106 больных. В соответствии с рандомизацией больные получали до 6 (в среднем 4,6) циклов химиотерапии по схеме ТАС (доцетаксел 75 мг/м², доксорубин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²) или по схеме ТС (доцетаксел 75 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м²) 1 раз в 3 недели. Изучаемые группы были равноценны по основным клинико-патоморфологическим характеристикам. Больным местно-распространенным РМЖ с гиперэкспрессией HER2 одновременно с химиотерапией назначался трастузумаб. В случае отсутствия объективного ответа (полного или частичного регресса) на фоне химиотерапии по схеме ТС больные переводились в группу ТАС (cross-over). Детекция экспрессии генов TOP2α, TUBBIII и мутации 5382insC в гене BRCA1 проводилась методом ПЦР. По 5-ступенчатой классификации оценивался патоморфологический ответ опухоли — pCR (при 5 степени опухолевые клетки отсутствовали в первичной опухоли и лимфатических узлах). Больным выполнялись: на этапе скрининга — КТ грудной и брюшной полости, остеосцинтиграфия; до начала и в процессе лечения, перед операцией — УЗИ молочных желез соноэластографией, маммография, маммосцинтиграфия с Технетрилом-99mTc, кардиологический мониторинг (включая фракцию выброса левого желудочка).

Результаты: В общей группе в ответ на таксан-содержащую химиотерапию при люминальном подтипе А частота pCR составила 7,3%, люминальном В — 16,7%, трижды негативном — 24%, HER2+ подтипе — 27,3% (p<0,05). Низкий уровень экспрессии TUBBIII (предиктивный фактор pCR на таксан-содержащую химиотерапию) выявлен у 23,8% больных против 12,5% и 15,4% больных местно-распространенным РМЖ со средней и высокой экспрессией маркера (p<0,05). Высокий и средний уровень экспрессии TOP2α (предсказывающего маркера чувствительности к антрациклинам) повышают в 2,6 и 2,8 раза частоту 4 и 5 степени патоморфологического ответа по сравнению с низким уровнем экспрессии TOP2α (p<0,05). Мутация BRCA1 выявлена у 9% больных местно-распространенным РМЖ; среди них объективный ответ на таксан-содержащие схемы зарегистрирован в 88,9% случаев, pCR — в 44,4% случаев. Целесообразность использования маммосцинтиграфии в мониторинге клинической эффективности неoadъювантной терапии подтверждается полученными данными: чувствительность метода равнялась 95,7%, специфичность — 73,1%, диагностическая точность — 80%, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов — 61,1% и 97,4% соответственно. Коэффициент корреляции результатов pCR с данными маммосцинтиграфии достиг 0,8. Выявлена достоверная взаимосвязь между низкими значениями коэффициента жесткости опухоли (4,99±0,74) до начала лечения и вероятностью pCR. Данные оценки предиктивного значения молекулярных маркеров (стандартных и экспериментальных) и методов получения изображе-

ния (маммосцинтиграфии и соноэластографии) в оценке эффективности таксан-содержащей химиотерапии общей группы больных соответствовали данным ответа опухоли в изучаемых группах (ТАС и ТС).

Анализ частоты объективных ответов опухоли на проведенное химиотерапевтическое лечение показал статистически достоверное преимущество схемы ТАС перед схемой ТС (частота объективных ответов равнялась 80% против 74,5%, $p < 0,05$). Полный патоморфологический ответ (pT0 pN0) — суррогатный (предиктивный) маркер улучшения показателей выживаемости — наблюдался достоверно чаще в группе ТАС (с учетом cross-over TCTAC) в сравнении с химиотерапией по схеме ТС ($p = 0,04$). Оценка корреляции показателей выживаемости и pCR будет выполнена в следующем анализе.

В целом анализ токсического профиля двух изучаемых комбинаций не выявил значимых различий, за исключением более частых фебрильных нейтропений в группе ТАС по сравнению с остальными группами ($p = 0,016$). Кардиотоксичность (снижением фракции выброса левого желудочка более чем на 10% ниже нормы или на 20% ниже исходной перед началом лечения) в изучаемых группах отсутствовала.

Заключение: Дополнение к стандартной лучевой диагностике новых методов визуализации опухоли (сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом и соноэластографии) позволяет максимально объективно оценить эффективность предоперационной химиотерапии РМЖ. Новые подходы, включающие оценку биологического подтипа опухоли и определение экспрессии молекулярных маркеров (экспрессии TUB β III, TOP2 α , мутации BRCA1) облегчают планирование персонализированного неоадьювантного лекарственного лечения больных местно-распространенным РМЖ.

Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи

Новик А. В., Комаров Ю. И., Проценко С. А., Семенова А. И., Балдуева И. А., Дубинина Э. В., Пипиа Н. П., Ахаева З. Ю.

Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Эл. почта: anovik@list.ru

Введение: Применение ипилимумаба для лечения больных диссеминированной меланомой кожи, впервые продемонстрировавшее увеличение выживаемости, явилось важным событием в иммунотерапии злокачественных опухолей. Мы представляем результаты лечения больных в рамках программы расширенного доступа к препарату (CA184-EAP).

Материалы и методы: В программу с сентября 2012 г. по август 2014 г. включено 65 больных диссеминированной меланомой, с признаками прогрессирования опухолевого процесса, получивших ранее от 1 до 6 линий лекарственной терапии. Средний возраст составил 51 год (21–76 лет). У 39 (60%) больных установлена IV стадия M1c, 25% пациентов имели метастатическое поражение головного мозга, 28% — метастазы в печени, 19% — метастазы в костях. Все больные получали ипилимумаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 3 недели, всего 4 введения. Эффективность терапии оценивалась по системе RECIST 1.1 после 12 недель лечения. В исследовании проводилось изучение иммунного статуса пациентов на фоне лечения ипилимумабом, результаты будут опубликованы позже.

Результаты: У 65 больных проведено 214 введения препарата (в среднем — 3,3). 38 больных (58,5%) получили 4 введения препарата, 23 (35,4%) — 1–2 введения. У 15 больных (23%) нежелательных явлений не наблюдалось. Большинство пациентов имело хотя бы одно нежелательное явление (НЯ), связанное с лечением. 112 введений препарата (52,3%) прошли без нежелательных явлений. Большинство нежелательных явлений развивались после 2–4 введений препарата.

3 больных умерло от нежелательных явлений, возможно связанных с проводимой терапией: 1 — от почечной недостаточности, 1 — от тромбоэмболии легочной артерии, 1 — от отека головного мозга на фоне прогрессирования процесса.

НЯ 3–4 ст. наблюдались у 11 (16,9%) больных: сыпь 3 ст. — у 4 (6%), диарея 3 ст. у 2 (3%), слабость 3 ст. у 3 (4,6%), одышка 3 ст. у 1 (1,5%), повышение уровня АЛТ и АСТ 4 ст. у 1 (1,5%), гипокалийемия 3 ст. у 1 (1,5%) больных. Эффективность лечения оценена у 52 больных, полный регресс выявлен у 3 (6%; 95% ДИ 1–13%) больных, частичный — у 3 (6%; 95% ДИ 1–13%) больных, стабилизация процесса у 6 (11%; 95% ДИ 4–21%) пациентов. Средняя длительность наблюдения составила 186 дней. Медиана времени до прогрессирования (ВДП) — 89 (95% ДИ 74–103) дней. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 411 дней (95% ДИ — 318–503). ВДП в течение 6 месяцев составило 21,7%, 6-месячная ОВ — 70,9%. При сравнении полученных данных с результатами регистрационного исследования Hodi S. F. et al. (2010) существенных различий в эффективности и токсичности не выявлено, несмотря на большее число больных с поражением головного мозга.