



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 7 #4 • 2017

- **ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ШКАЛА TUNS**
- **КРИТЕРИИ ОТБОРА БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ ШАНСОМ ДОСТИЖЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОЙ И ПОЛНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ**
- **МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЯЗЫКА И СЛИЗИСТОЙ ДНА ПОЛОСТИ РТА МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ**

Официальный журнал Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [www.rosoncweb.ru](http://www.rosoncweb.ru)

Издается при финансовой поддержке Благотворительного фонда содействия профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний "Онкопрогресс"

**О:КО**  
**ПРОГРЕСС**  
Благотворительный фонд

# ОПДИВО® (ниволумаб)

Ожидая многого,  
достигай большего

## ОПДИВО – первый PD-1 ингибитор<sup>1, \*</sup>

- Зарегистрирован в России для терапии:<sup>1, \*\*</sup>
  - немелкоклеточного рака лёгкого
  - почечно-клеточного рака
  - меланомы
- Значительное увеличение выживаемости при трёх видах опухолей<sup>2-6, †</sup>

### Краткая информация о препарате ОПДИВО®<sup>\*\*\*</sup>

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. Торговое наименование: ОПДИВО®, МНН: ниволумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. Механизм действия: ниволумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Показания: в качестве монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы; в качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) после предшествующей химиотерапии; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) после предшествующей системной терапии. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: тяжёлые аутоиммунные заболевания; нарушение функции печени и почек. Способ

применения и режим дозирования: 3 мг/кг массы тела в виде 60-минутной в/в инфузии с введением каждые 2 недели. Побочные действия: чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Особые указания: исследования у беременных женщин не проводились. Препарат может вызывать тяжёлые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия (см. Инструкцию). Форма выпуска: концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон. Срок годности: 2 года. Владелец РУ: Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел.: +7 495 755 92 67, +7 800 555 00 23, факс: +7 495 755 92 67, safety\_russia@bms.com

\* Зарегистрированный в мире.

\*\* Зарегистрирован для монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы, местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) после предшествующей химиотерапии, распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии.

\*\*\* Подробная информация изложена в Инструкции по применению лекарственного препарата.

† По сравнению со стандартной химиотерапией или зверололизом.

1. Инструкция по применению препарата Опдиво®, 2. Brahmer J. et al. N Engl J Med 2015;373(2):123-35. 3. Borghaei H. et al. N Engl J Med 2015;375(17):1627-39. 4. Motzer RJ. et al. N Engl J Med 2015;375:1803-1813. 5. Robert C. et al. N Engl J Med 2015;372(4):520-30. 6. Weber JS. et al. Lancet Oncol 2015;16:375-84.

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии. Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (2015 г.). Основан в августе 2010 г.

Официальный печатный орган Российского общества клинической онкологии

**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ**  
Благотворительный фонд содействия профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний «Онкопрогресс» (Фонд «Онкопрогресс»)

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
М.Ю. Бяхов, д.м.н., проф.,  
ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва, Россия

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**  
Д.А. Носов, д.м.н., проф.,  
ФГБУ ЦКБ УД Президента РФ,  
Москва, Россия

**РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА**  
В.Г. Тюриков  
О.К. Руснак  
Е.В. Бушмелева  
А.А. Хисамов

Адрес для корреспонденции:  
119021, Москва, а/я 1  
тел. +7 499 686 02 37  
+7 909 974 21 21

E-mail: info@oncoprogress.ru  
www.malignanttumours.org

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

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
ПИ № ФС77-57379 от 24.03.2014

Распространяется среди членов Российского общества клинической онкологии бесплатно

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах

Выходит 4 раза в год  
Формат 60x84/8  
Тираж 4500 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»  
При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно

**ОНКО**  
**ПРОГРЕСС**

# Злокачественные опухоли

Tom 7 № 4/2017  
Vol.

DOI: 10.18027/2224-5057

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**С.А. Тюляндин**, председатель редакционного совета, д.м.н., проф., ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

**Л.В. Болотина**, д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва, Россия

**О.А. Гладков**, д.м.н., ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия

**В.А. Горбунова**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

**Н.В. Жуков**, к.м.н., ФГБУ ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

**Е.Н. Имянитов**, д.м.н., проф., НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

**М.В. Копп**, д.м.н., проф., Медицинский центр «Реавиз», Самара, Россия

**В.М. Моисеенко**, д.м.н., проф., ГОУ ДПО СПбМАПО, ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина, Санкт-Петербург, Россия

**Д.А. Носов**, д.м.н., проф., ФГБУ ЦКБ, Москва, Россия

**Р.В. Орлова**, д.м.н., проф., СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

**И.В. Поддубная**, д.м.н., проф., РМАПО, Москва, Россия

**В.В. Птушкин**, д.м.н., проф., ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, Россия

**А.Г. Румянцев**, д.м.н., проф., ФГБУ ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

**Д.Д. Сакаева**, д.м.н., проф., ГБУЗ РКОД МЗ РБ, Уфа, Россия

**Д.Л. Строяковский**, к.м.н., ГБУЗ МГОБ №62 ДЗМ, Москва, Россия

**И.В. Тимофеев**, Российское общество клинической онкологии, Бюро по изучению рака почки, Москва, Россия

**М.Ю. Федянин**, к.м.н., ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

**И.Е. Хатьков**, д.м.н., проф., ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Н.С. Бесова**, к.м.н., ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

**В.В. Бредер**, к.м.н., ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

**Л.Ю. Владимирова**, д.м.н., проф., ФГБУ РНИОИ, Ростов-на-Дону, Россия

**Г.П. Генс**, д.м.н., МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

**Н.В. Деньгина**, к.м.н., ГУЗ ОКОД, Ульяновск, Россия

**М.Г. Ефанов**, д.м.н., ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

**В.Г. Иванов**, к.м.н., ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

**Р.Е. Израилов**, д.м.н., ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

**Л.М. Гогония**, д.м.н., проф., ГБУЗ МО МОНИКИ, Москва, Россия

**И.В. Колядина**, д.м.н., проф., ГМАНПО на базе ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

**Е.И. Коваленко**, к.м.н., ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

**И.А. Королева**, д.м.н., проф., Медицинский центр «Реавиз», Самара, Россия

**С.Н. Минаков**, к.м.н., Минздрав МО, Красногорск, Россия

**Т.В. Митин**, д-р медицины, доц., отделение радиационной медицины, Орегонский университет медицины и науки, Портленд, Орегон, США

**И.А. Покатаев**, к.м.н., ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

**А.Э. Протасова**, к.м.н., ГОУ ДПО СПбМАПО, Санкт-Петербург, Россия

**Г.А. Раскин**, к.м.н., СПбГУЗ ГКОД, Санкт-Петербург, Россия

**Д.Л. Ротин**, д.м.н., ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

**И.В. Рыков**, к.м.н., КБ №122 им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия

**А.В. Снеговой**, к.м.н., ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

**А.С. Тюляндина**, к.м.н., ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

**С.В. Хохлова**, д.м.н., ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

**К.В. Шишин**, д.м.н., ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

## ВЕДУЩИЕ РАЗДЕЛОВ

Поддерживающая терапия в онкологии

**А.В. Снеговой**, к.м.н.

**И.Б. Кононенко**, к.м.н.

**В.Б. Ларионова**, д.м.н.

Инновационная малоинвазивная колопроктология

**А.О. Агрощенко**, к.м.н.

**М.А. Данилов**, к.м.н.

**С.В. Поздняков**

Клиническая маммология

**В.Г. Иванов**, к.м.н.

**С.П. Морозов**, д.м.н., профессор

**А.Б. Абдураимов**, д.м.н.

**О.О. Мануйлова**

Как написать научную статью

**Н.В. Жуков**, к.м.н.

**А.А. Хисамов**

International Scientific  
and Practical Journal of Oncology.  
The journal is included in the list  
of publications recommended by  
Higher Attestation Commission (2015).  
Founded in August, 2010

The official organ of the Russian  
Society of Clinical Oncology

#### FOUNDER AND PUBLISHER

Onkoprogres Charity Foundation for  
Promotion of Cancer Prevention, Diagnosis  
and Treatment (Onkoprogres Foundation)

#### EDITOR-IN-CHIEF

M.Y. Byakhov, MD, PhD, DSc, Prof.,  
Moscow Clinical Scientific Center  
(MCSC), Moscow, Russia

#### ASSISTANT EDITOR

D.A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof.,  
Central Clinical Hospital,  
Moscow, Russia

Address for correspondence:  
119021, Moscow, PO box 1  
tel.: +7 499 686 02 37  
+7 909 974 21 21

E-mail: info@oncoprogres.ru

www.malignanttumours.org

The journal is registered  
by the Federal Service for Supervision  
in the Sphere of Telecom, Information  
Technologies and Mass Communications

#### CERTIFICATE PI NUMBER

FS77-57379 FROM 24.03.2014

Distributed free of charge among  
members of the Russian Society  
of Clinical Oncology

Editors are not responsible  
for the accuracy of the information,  
contained in promotional materials

The journal is published  
four times a year

Format 60x84/8  
Circulation 4500 copies

#### © Onkoprogres Foundation

Please refer to the journal when quoting

**ОИКО**  
**ПРОГРЕСС**

# Malignant Tumours

Tom 7 № 4/2017  
Vol. 7 № 4/2017

DOI: 10.18027/2224-5057

## EDITORIAL BOARD

**S.A. Tjulandin**, MD, PhD, DSc, Prof.,  
N.N. Blokhin Russian  
Cancer Research Center, Moscow,  
Russia, Chairman of Editorial Board

**I.M. Bolotina**, MD, PhD, DSc,  
P.A. Herzen Moscow Oncology  
Research Institute, Moscow, Russia

**O.A. Gladkov**, MD, PhD, DSc, Prof.,  
Oncology clinic EVIMED,  
Chelyabinsk, Russia

**V.A. Gorbounova**, MD, PhD, DSc,  
Prof., N.N. Blokhin Russian  
Cancer Research Center,  
Moscow, Russia

**N.V. Zhukov**, MD, PhD, Dmitry  
Rogachev FRC of Pediatric  
Hematology, Oncology and  
Immunology University, Moscow,  
Russia

**E.N. Imyanitov**, MD, PhD, DSc,  
Prof., N.N. Petrov Research  
Institute of Oncology,  
St. Petersburg, Russia

**N.S. Besova**, MD, PhD, N.N. Blokhin  
Russian Cancer Research  
Center, Moscow, Russia

**V.V. Breder**, MD, PhD, N.N. Blokhin  
Russian Cancer Research Center,  
Moscow, Russia

**L.Y. Vladimirova**, MD, PhD, DSc,  
Prof., Rostov Research Institute  
of Oncology, Rostov-on-Don,  
Russia

**G.P. Gens**, MD, PhD, DSc, Prof.,  
Moscow State University of  
Medicine and Dentistry, Moscow,  
Russia

**N.V. Dengina**, MD, PhD,  
Ulyanovsk Regional Cancer  
Center, Ulyanovsk, Russia

**M.G. Efanov**, MD, PhD, DSc,  
Moscow Clinical Scientific  
Center, Moscow, Russia

**V.G. Ivanov**, MD, PhD, N.N. Petrov  
Research Institute of Oncology,  
St. Petersburg, Russia

**R.E. Izrailov**, MD, PhD, DSc,  
Prof., Moscow Clinical Scientific  
Center, Moscow, Russia

**M.V. Kopp**, MD, PhD, DSc, Prof.,  
REAVIZ Medical University,  
Samara, Russia

**V.M. Moiseyenko**, MD, PhD,  
DSc, Prof., St. Petersburg  
Medical Academy of  
Postgraduate Education,  
Dr. Berezin Medical Centre,  
St. Petersburg, Russia

**D.A. Nosov**, MD, PhD, DSc,  
Prof., Central Clinical Hospital,  
Moscow, Russia

**R.V. Orlova**, MD, PhD, DSc,  
Prof., Saint Petersburg State  
University, St. Petersburg,  
Russia

**I.V. Poddubnaya**, MD, PhD, DSc,  
Prof., Russian Medical Academy  
of Postgraduate Education,  
Moscow, Russia

**V.V. Pushkin**, MD, PhD, DSc,  
Prof., S.P. Botkin City Clinical  
Hospital, Moscow, Russia

**L.M. Kogoniya**, MD, PhD, DSc,  
Prof., Moscow Regional Research  
and Clinical Institute, Moscow,  
Russia

**I.V. Kolyadina**, MD, PhD, DSc,  
Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer  
Research Center, Moscow, Russia

**E.I. Kovalenko**, MD, PhD,  
N.N. Blokhin Russian Cancer  
Research Center, Moscow, Russia

**I.A. Koroleva**, MD, PhD, DSc,  
Prof., REAVIZ Medical University,  
Samara, Russia

**S.N. Minakov**, MD, PhD, Ministry  
of Health of the Moscow Region,  
Krasnogorsk, Russia

**T.V. Mitin**, MD, PhD, Oregon  
Health and science University,  
Portland, Oregon, USA

**I.A. Pokataev**, MD, PhD,  
N.N. Blokhin Russian Cancer  
Research Center, Moscow, Russia

**E.J. Protasova**, MD, PhD, DSc,  
Prof., St. Petersburg Medical  
Academy of Postgraduate  
Education, St. Petersburg, Russia

**A.G. Rumyantsev**, MD, PhD,  
DSc, Prof., Dmitry Rogachev  
Federal Research Center of  
Pediatric Hematology, Oncology  
and Immunology, Moscow,  
Russia

**D.D. Sakaeva**, MD, PhD, DSc,  
Prof., Republican Clinical  
Oncologic Dispensary, Ufa,  
Russia

**D.L. Stroyakovskiy**, MD, PhD,  
Municipal Oncological Hospital  
No 62, Moscow, Russia

**I.V. Timofeev**, MD, RUSSCO,  
Kidney Cancer Research Bureau,  
Moscow, Russia

**M.Y. Fedyanin**, MD, PhD,  
N.N. Blokhin Russian Cancer  
Research Center, Moscow, Russia

**I.E. Khatkov**, MD, PhD, DSc,  
Prof., Moscow Clinical Scientific  
Center, Moscow, Russia

**G.A. Raskin**, MD, PhD,  
St. Petersburg City Oncology  
Clinic, St. Petersburg, Russia

**D.L. Rotin**, MD, PhD, DSc,  
Moscow Clinical Scientific  
Center, Moscow, Russia

**I.V. Rykov**, MD, PhD,  
L.G. Sokolov Memorial  
Hospital № 122, St. Petersburg,  
Russia

**A.V. Snegovoj**, MD, PhD,  
N.N. Blokhin Russian  
Cancer Research Center,  
Moscow, Russia

**A.S. Tjulandina**, MD, PhD,  
N.N. Blokhin Russian Cancer  
Research Center, Moscow,  
Russia

**S.V. Khokhlova**, MD, PhD, DSc,  
N.N. Blokhin Russian Cancer  
Research Center, Moscow,  
Russia

**K.V. Shishin**, MD, PhD, DSc,  
Moscow Clinical Scientific  
Center, Moscow, Russia

## SECTION CONTRIBUTORS

Supportive therapy in oncology

**A.V. Snegovoj**, MD, PhD

**I.B. Kononenko**, MD, PhD

**V.B. Larionova**, MD, PhD, DSc

Innovative minimally invasive coloproctology

**A.O. Atroshchenko**, MD, PhD

**M.A. Danilov**, MD, PhD

**S.V. Pozdnjakov**

Clinical mammology

**V.G. Ivanov**, MD, PhD

**S.P. Morozov**, MD, PhD, DSc,  
Professor

**A.B. Abduraimov**, MD, PhD, DSc  
**O.O. Manuilova**

How to write a scientific article

**N.V. Zhukov**, MD, PhD

**A.A. Khisamov**

# СОДЕРЖАНИЕ

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 5 ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕВОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I-IIА СТАДИЙ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ  
И.А. Гладиллина, Д.И. Федосеенко, Д.С. Романов, Е.С. Макаров, Р.К. Валиев, Г.А. Ткаченко, М.И. Нечушкин **КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ**

- 13 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО  
О.Г. Григорук, Е.Э. Пупкова, Л.М. Базулина, А.Ф. Лазарев

## СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 21 ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИБУЛИНА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ  
Д.В. Филоненко, А.В. Белоногов

- 29 ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ АЛЬТЕРНИРУЮЩЕГО МНОГОКОМПОНЕНТОГО РЕЖИМА НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ  
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ  
Е.О. Игнатова, М.А. Фролова, М.Б. Стенина, Е.В. Глазкова, А.В. Петровский, О.В. Крохина, С.А. Тюляндин **КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ**

- 42 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СХЕМЫ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ БЕВАЦИЗУМАБ, ОКСАЛИПЛАТИН И ПАКЛИТАКСЕЛ  
О.В. Смирнова **КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ**

## ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 48 ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ  
ШКАЛА TUNS  
В.А. Алешин, А.Х. Бекашев, Д.М. Белов, А.В. Зотов, В.Б. Карахан, Д.Р. Насхлеташвили, Е.В. Прозоренко

- 53 КРИТЕРИИ ОТБОРА БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ ШАНСОМ ДОСТИЖЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОЙ И ПОЛНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ  
А.А. Румянцев, А.С. Тюляндина, И.А. Покатаев, Д.З. Купчан, С.А. Тюляндин

- 63 ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ИЛИ РЕФРАКТЕРНОЙ CD30-ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ  
ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА  
В.Н. Степанова, М.Э. Холовня-Волоскова, Д.А. Андреев, А.Д. Ермолаева, М.В. Давыдовская, К.А. Кокушкин

- 77 МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЯЗЫКА И СЛИЗИСТОЙ ДНА ПОЛОСТИ РТА  
МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ  
А.А. Льянова, Л.Ю. Владимирова, Е.М. Франциянц, Д.С. Кутилин, М.А. Енгибарян

# CONTENTS

## DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS. ORIGINAL ARTICLES

- 5 RADIOTHERAPY AFTER ORGAN-SPARING SURGERY FOR I-IIA STAGES OF LEFT-SIDED BREAST CANCER  
I.A. Gladilina, D.I. Fedoseenko, E.S. Makarov, M.A. Shabanov, R.K. Valiev, G.A. Tkachenko, M.I. Nechushkin **CLINICAL MAMMOLOGY**
- 
- 13 THE USAGE OF CYTOLOGICAL MATERIAL FOR DIAGNOSTICS OF LUNG CANCER  
O.G. Grigoruk, E.I. Pupkova, L.M. Bazulina, A.F. Lazarev

## OWN INVESTIGATIONS

- 21 ERIBULIN MESYLATE: OUR EXPERIENCE IN A REAL-LIFE CLINICAL SETTING  
D.V. Filonenko, A.V. Belonogov
- 
- 29 EVALUATION OF EFFICACY AND TOXICITY OF NEOADJUVANT ALTERNATING CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER  
E.O. Ignatova, M.A. Frolova, M.B. Stenina, E.V. Glazkova, O.V. Krokhina, A.B. Petrovsky, C.A. Tjulandin **CLINICAL MAMMOLOGY**
- 
- 42 THE RESULTS OF A STUDY OF CHEMOTHERAPY WITH BEVACIZUMAB, OXALIPLATIN AND PACLITAXEL IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER  
O.V. Smirnova **CLINICAL MAMMOLOGY**

## REVIEWS AND ANALYSIS

- 48 INDIVIDUALIZATION OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CEREBRAL METASTASES OF MALIGNANT TUMORS. PROGNOSTIC SCALE TUNS  
V.A. Aleshin, A.H. Bekyashev, D.M. Belov, A.V. Zotov, V.B. Karahan, D.R. Naskhletashvili, E.V. Prozorenko
- 
- 53 CRITERIA FOR SELECTION OF PATIENTS WITH HIGH CHANCE OF COMPLETE OR OPTIMAL DEBULKING IN ADVANCED OVARIAN CANCER  
A.A. Rumyantsev, A.S. Tjulandina, I.A. Pokataev, D.Z. Kupchan, S.A. Tjulandin
- 
- 63 TARGETED DRUG BRENTUXIMAB VEDOTIN FOR TREATMENT OF RELAPSED OR REFRACTORY CD30-POSITIVE HODGKIN'S LYMPHOMA  
V.N. Stepanova, M.E. Holownia-Voloskova, D.A. Andreev, A.D. Ermolaeva, M.V. Davydovskaya, K.A. Kokushkin
- 
- 77 MOLECULAR BASIS OF MODERN TARGETED THERAPY FOR SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE TONGUE AND ORAL MUCOSA WITH MONOCLONAL ANTIBODIES  
A.A. Lyanova, L.Yu. Vladimirova, E.M. Frantsiyants, D.S. Kutilin, M.A. Engibaryan

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-05-12

## Лучевая терапия больных раком левой молочной железы I-IIА стадий после органосохраняющих операций

И. А. Гладилина, Д. И. Федосеенко, М. А. Шабанов, Е. С. Макаров, Р. К. Валиев, Г. А. Ткаченко, М. И. Нечушкин

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме:** В настоящее время органосохранные операции стали предпочтительным методом лечения больных раком молочной железы. Адьювантная лучевая терапия на молочную железу является стандартным компонентом органосохраняющего лечения, снижает частоту локальных рецидивов и риск смерти от рака молочной железы. После облучения левой молочной железы риск кардиальной токсичности высокий. Для снижения радиационной дозы в сердце используется технология активного контроля дыхания в оптимальной фазе дыхательного цикла (на вдохе). Для контроля глубины вдоха применяется система «дыхательного гейтинга» RPM (Real-time Position Management) Respiratory Gating, Varian. Система аудиосопровождения как часть системы RPM имеет ряд технических недостатков. Целью исследования стала разработка системы видеосопровождения лучевой терапии с контролем дыхательных движений. Использование данной системы позволило пациенткам наблюдать за положением дыхательной кривой во временном интервале. Также данная система позволила сократить время проведения сеанса лучевой терапии, снизить у пациенток психологический и эмоциональный стресс.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, лучевая терапия, органосохраняющие операции

Лучевая терапия (ЛТ) на оставшуюся часть молочной железы (МЖ) является стандартным и обязательным компонентом органосохраняющего лечения, снижает частоту локальных рецидивов на 16% в течение 10 лет [1]. Мета-анализ 78 рандомизированных исследований (Early Breast Cancer Trialists's Collaborative Group (EBCTCG)), включивший 42000 больных раком молочной железы (РМЖ), впервые продемонстрировал влияние локального контроля на выживаемость больных. Добавление послеоперационной ЛТ в план комбинированного лечения привело к снижению абсолютного риска локального рецидива за 5 лет на 19%, а также к снижению риска смертности от РМЖ на 5% за 15 лет. В целом на каждые 4 предотвращенных за 5 лет локальных рецидива приходится 1 жизнь пациентки, перешагнувшей 15-летний рубеж выживаемости [2]. Достижения современной радиологии, системной терапии, хирургии позволили добиться существенного увеличения продолжительности жизни больных РМЖ. Однако у излеченных больных спустя 10 и более лет после ЛТ увеличивается риск радиационно-индуцированных заболеваний сердца. В связи с чем снижение лучевой дозы в сердце имеет большое значение для уменьшения риска развития поздних радиационно-индуцированных кардиальных осложнений.

Более чем 20 лет назад группой Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group было обнаружено, что ЛТ приводит к увеличению риска смертности от радиационно-индуцированных заболеваний сердца. Было отмечено, что кардиальная смертность оказалась выше у больных с левосторонним поражением МЖ. Однако в эти исследования вошли пациентки, которым проводилась ЛТ с использованием старых технологий – до 1980-х гг.

Первый системный литературный обзор был опубликован в 2017 г., где была оценена роль дозовой нагрузки

на легкие и сердце. Средняя доза на сердце составила 4,4 Гр. Кардиальная смертность составила 1% у курящих женщин и 0,3% у некурящих. [3]. На основании результатов исследования авторы сделали вывод о том, что доза 5 Гр, подведенная к левому желудочку сердца, является важным прогностическим фактором параметра доза-объем [4].

Рандомизированное исследование, опубликованное датскими коллегами, продемонстрировало отсутствие в показателях радиационно-индуцированной кардиальной смертности после облучения левой МЖ с применением современных технологий ЛТ [5–9].

В связи с этим необходима разработка новых методов ЛТ, позволяющих снизить дозовую нагрузку в сердце и уменьшить риск радиационно-индуцированных заболеваний сердца.

### Лучевая терапия в зависимости от фазы дыхательного цикла

Известно, что положение ряда анатомических структур организма зависит от фазы дыхательного цикла: в первую очередь это касается органов грудной клетки и брюшной полости. Возможность учета изменения положения таких структур при проведении ЛТ позволяет увеличить точность лечения и снизить лучевую нагрузку на окружающие здоровые органы и ткани. Контроль дыхательных движений имеет большое значение в лечении РМЖ, злокачественных опухолей легких, печени, поджелудочной железы, почек, надпочечников, селезенки и лимфатических узлов [10, 11].

Классическая ЛТ не предполагает непосредственный контроль положения мишени и критических органов

в зависимости от цикла дыхательных движений. При этом попытка компенсировать вариабельность положений мишени и ее частей в зависимости от фазы дыхательного цикла в течение сеанса ЛТ основывается на увеличении отступов, формирующих планируемый объем мишени (planning target volume, PTV), что приводит к увеличению риска постлучевых осложнений [12].

### Лучевая терапия с задержкой дыхания на вдохе

Принципиально другие возможности дает проведение ЛТ с задержкой дыхания, в частности на вдохе. Доза в сердце значительно снижается за счет того, что легочная ткань на высоте фиксированного вдоха отодвигает сердце от зоны высокой дозы. Применение данной методики позволяет снизить дозу не только в сердце, но и в левой передней нисходящей ветви коронарной артерии, уменьшить объем облучения. Точность подведения дозы ионизирующего излучения основывается на малой подвижности мишени при отсутствии значимых дыхательных движений [13].

### Система «дыхательного гейтинга»

Для контроля глубины вдоха применяется система «дыхательного гейтинга» RPM (Real-time Position Management) Respiratory Gating, Varian. При выполнении топометрической компьютерной томографии выбирается диапазон глубины вдоха, в пределах которого производится сканирование.

При проведении ЛТ данный диапазон определяет пределы глубины вдоха, при выходе за которые подача пучка ионизирующего излучения автоматически прекращается. Система аудиосопровождения ЛТ с контролем дыхательных движений, являющаяся частью системы RPM, представляет собой микрофон, установленный в пультовой, и динамик, установленный в процедурной комнате. Данная система имеет ряд технических недостатков, которые затрудняют процесс лечения пациентов:

- необходимость осуществления голосового контроля положения дыхательной кривой в пределах границ, выбранных для выполнения компьютерной томографии и впоследствии применяемых для лечения;
- необходимость выбора широкого диапазона дыхательного движения (1,0–1,5 см), в котором будет осуществляться ЛТ, что требует увеличения отступов для учета погрешности установления положения облучаемого объема в пространстве и уменьшает точность проводимой лучевой терапии;
- необходимость тренировочного этапа в подготовке пациента к лечению;
- большое время проведения сеанса ЛТ с применением технологии синхронизации по дыханию, особенно в слу-

чае попытки уменьшить ширину диапазона дыхательного движения, в котором будет осуществляться ЛТ. Это снижает пропускную способность линейного ускорителя электронов и доставляет неудобства пациенту, получающему лечение;

- отсутствие возможности контроля дыхательного движения самим пациентом при верификации положения опухоли с помощью компьютерной томографии в коническом пучке, что, в свою очередь, может привести к неточностям в подведении дозы к облучаемому объему;
- отсутствие стробирования процедуры компьютерной томографии в коническом пучке;
- психологическая и эмоциональная нагрузка на пациентов во время сеанса ЛТ.

### Система видеосопровождения лучевой терапии с контролем дыхательных движений

В связи с вышеописанными недостатками системы аудиосопровождения ЛТ была разработана и внедрена в клиническую практику система видеосопровождения ЛТ с контролем дыхательных движений.

Система видеосопровождения ЛТ с контролем дыхательных движений включает системный блок и активный делитель-преобразователь сигналов, соединенный с монитором для оператора и усилителем сигнала. Сигнал от усилителя подводится к накамерному монитору, находящемуся в визуальной доступности для пациента и снабженному устройством крепления, которое допускает его многоплоскостную подвижность относительно устройства крепления к столу линейного ускорителя электронов с возможностью для пациента самостоятельно контролировать положение дыхательной кривой в пределах диапазона глубины вдоха, выбранного для проведения ЛТ, в режиме реального времени.

Пациент, располагая визуальными данными о проводимом лечении, получает возможность контролировать положение своей дыхательной кривой с учетом диапазона, выбранного для проведения ЛТ. Для осуществления лечения с задержкой дыхания на вдохе пациент может сделать вдох достаточной глубины для попадания дыхательной кривой в выбранный диапазон.

Разработанная система видеосопровождения не имеет аналогов, обеспечивает возможность самостоятельного контроля пациентом глубины вдоха во время сеансов ЛТ посредством визуального доступа к изображению его дыхательной кривой и диапазону, в котором будет осуществляться облучение, в режиме реального времени.

Применение системы видеосопровождения ЛТ с синхронизацией по дыханию позволяют также:

- упростить контроль за положением дыхательной кривой;
- уменьшить диапазон дыхательных движений;

- сократить время проведения сеанса ЛТ с 20 до 10 минут.
- упростить процесс выполнения процедуры компьютерной томографии в коническом пучке;
- проводить тренировочный этап подготовки на столе линейного ускорителя в течение минимального количества времени;
- снизить нагрузку на критические структуры;
- снизить психологическую и эмоциональную нагрузку на пациентов.

## Материал и методы исследования

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с января по май 2016 г. проведено органосохраняющее лечение 14 больным РМЖ I-IIА стадий в возрасте от 50 до 76 лет. Для определения распространенности процесса проводился сбор анамнеза, физикальное обследование, общий анализ крови, биохимический анализ крови, билатеральная маммография + УЗИ молочных желез и регионарных зон, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, консультация гинеколога. Вне зависимости от наличия верифицированного цитологически диагноза (цитологического заключения «рак») всем больным выполнялась core-биопсия с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием опухоли (PЭ, PП, Her2/neu, Ki-67). При наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии все больные были проконсультированы кардиологом. Перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе ни у одной пациентки не отмечалось. Пятеро больных имели сопутствующие заболевания: гипертоническую болезнь 1 стадии и жалобы на периодические головные боли, общую слабость, головокружение, подъемы АД до 150/75 мм рт. ст. Все больные наблюдаются у кардиолога по месту жительства,

принимают гипотензивные препараты, проходят периодические обследования, включающие ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца, доплерографию. При анализе ЭКГ у данных пациенток выявлена гипертрофия стенки левого желудочка; нарушений сердечного ритма, рубцовых изменений миокарда не отмечено. Все больные не имели вредных привычек: не курили, алкогольными напитками не злоупотребляли.

У всех больных был верифицирован РМЖ. У 13 пациенток опухоль была представлена инвазивным раком неспецифического строения, у одной пациентки выявлен тубулярный рак. У большинства больных (13, 92,8%) выявлены опухоли, экспрессирующие рецепторы как к эстрогенам, так и к прогестерону (ЭР+/ПР+), и у одной пациентки зарегистрирован положительный статус опухоли по рецепторам эстрогенов и отрицательный – по прогестерону (PЭ+/PП-). У всех больных проводилось определение рецепторов эпидермального фактора роста человека 2-го типа, HER2. Ни у одной пациентки в нашем исследовании не выявлено экспрессии Her2neu. Показатель пролиферативной активности Ki-67 колебался в пределах 12–20%. Люминальный А подтип опухоли выявлен у всех больных.

У большинства пациенток диагностирована T1N0 стадия заболевания (10–71,4%), T2N0 стадия – у 4 (28,6%) пациенток. У всех больных отсутствовали метастазы в регионарных лимфатических узлах и опухоли локализовались в верхне-наружном квадранте левой МЖ.

Всем больным выполнены органосохраняющие операции на МЖ. Восемью пациенткам проводилась адъювантная химиотерапия в режимах CAF или FAC. У всех больных были выявлены гормональнозависимые опухоли, в связи с чем пациентки получали адъювантную гормональную терапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных

Клинико-морфологические параметры	Число больных	
Возраст больных	50–60 лет	9 (64,3%)
	Старше 60 лет	5 (35,7%)
Стадия заболевания	T1N0	10 (71,4%)
	T2N0	4 (28,6%)
Локализация опухоли	Верхне-наружный квадрант левой молочной железы	14 (100%)
	Инвазивный рак неспецифического строения	13 (92,8%)
Гистологическое строение опухоли	Тубулярный рак	1 (7,2%)
	ЭР+/ПР+	13 (92,8%)
Рецепторный статус опухолей	ЭР+/ПР –	1 (7,2%)
	CAF/FAC	8 (57,1%)
Адъювантная химиотерапия	Не проводилась	6 (42,9%)
	Гормональная терапия	Тамоксифен/ингибиторы ароматазы
		Всего 14

Послеоперационная ЛТ проведена 6 (42,9%) больным через 4–12 недель после органосохраняющих операций. Восьми пациенткам (57,1%) ЛТ выполняли через 3–5 недель после завершения курса адьювантной химиотерапии. Все больные получили разработанную нами послеоперационную четырехмерную конформную ЛТ системой видеосопровождения облучения с контролем дыхательных движений. В объем облучения включалась оставшаяся часть молочной железы. Дополнительное лучевое воздействие на ложе удаленной опухоли не выполнялось. Регионарные лимфатические узлы в объем облучения не включались.

### Предлучевая подготовка больных

С целью повышения эффективности ЛТ, снижения риска постлучевых повреждений здоровых тканей, критических органов всем больным перед ЛТ выполняли предлучевую подготовку, состоящую из 3 этапов: симуляцию на компьютерном томографе, оконтуривание облучаемых объемов, критических органов и планирование лечения.

Топометрическая подготовка выполнялась на КТ-симуляторах. На процедурном столе КТ симуляторов с применением фиксирующих приспособлений «BreastBoard» или «MammaBoard» и лазерных систем выбирали оптимальное положение пациентки для проведения сеансов ЛТ. Применение иммобилизационного приспособления и лазерных систем позволяет достичь идентичности укладки пациентов при проведении сеансов ЛТ. На кожу пациентки наносили метку для реперной точки (середина рукоятки грудины) и 2 боковые метки на уровне средней аксиллярной линии в одной плоскости. Перед сканированием на реперной и боковых метках прикрепляли рентгеноконтрастные метки. На область мечевидного отростка грудины устанавливали маркерную коробку системы RPM с шестью инфракрасными отражателями. Она отражает инфракрасное излучение от диодов, и отраженный сигнал отслеживается в реальном времени инфракрасной камерой. Кожу вокруг МЖ и послеоперационный рубец маркировали 2 рядами рентгеноконтрастных проволок. После выполнения тренировки глубокого вдоха с задержкой дыхания больной производили КТ-сканирование. Компьютерные томограммы выполняли через интервал 2,5 см. С помощью системы видеосопровождения больная самостоятельно контролировала глубину вдоха посредством визуального доступа к изображению его дыхательной кривой и диапазону, в котором будет осуществляться облучение, в режиме реального времени.

После топометрической подготовки выполнялось оконтуривание МЖ на основании руководства RTOG, ESTRO с учетом индивидуальных анатомических особенностей ее строения и размеров. После расчета четырехмерной программы облучения с целью определения точки центрации

создаются установочные поля для проверки реперной точки. При планировании ЛТ применялось практическое руководство (QUANTEC) для оценки дозолимитирующих параметров критических органов: легкие –  $V20 < 25\%$ , сердечная мышца –  $V25 < 10\%$ . Интерпретируя гистограммы доза-объем, выбирали оптимальный план лечения. По данным гистограммам видно, что при использовании методик конформного облучения системой видеосопровождения ЛТ с контролем дыхательных движений возможно лучше сохранить критический орган – сердце ( $V25 < 4\%$ ).

Конформная ЛТ проводилась на многорежимных линейных ускорителях, генерирующих фотоны и электроны разных энергий с многолепестковыми коллиматорами и установками для получения портального изображения. Всем больным применялась разработанная система видеосопровождения облучения с контролем дыхательных движений. Продолжительность лечения составляла 10 минут. В то время как с применением системы аудиосопровождения ЛТ время лечения увеличивалось до 20 минут. Все больные переносили лечение комфортно, не испытывая психологических нагрузок.

Лучевая терапия проводилась в режиме ускоренного фракционирования РОД 2,66 Гр 5 раз в неделю, 15 фракций, СОД 39,9 Гр, СОД по ЛКМ 50 Гр. Данная терапия является новым и перспективным стандартом адьювантной ЛТ РМЖ.

С целью оценки эффективности лечения и выявления ранних и поздних постлучевых повреждений кожи, подкожной клетчатки молочной железы, легких, сердца все больные, завершившие ЛТ, наблюдались в течение года со следующей периодичностью: через 10 дней после завершения радиотерапии, затем 1 раз в 3 месяца в течение года.

Оценка эффекта лечения включала данные общего осмотра, пальпации молочных желез, выяснения жалоб, анализов крови и результатов инструментальных методов обследования (рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография).

Период наблюдения за больными составил 1 год. За период наблюдения локальных, регионарных рецидивов и отдаленных метастазов не выявлено ни у одной пациентки. Также ни у одной пациентки после окончания ЛТ не выявлены острые кожные лучевые реакции. Только у 2 пациенток с объемом молочной железы более 200 см<sup>3</sup> отмечена отсроченная острая лучевая реакция кожи 1 степени через 10 дней после завершения ЛТ. У одной пациентки через 3 месяца после окончания лучевой терапии был выявлен лучевой пульмонит 1 степени по данным рентгенографического исследования органов грудной клетки. Больная предъявляла жалобы на сухой кашель, одышку при физической нагрузке, общую слабость, субфебрильную температуру. При аускультации легких прослушивалось ослабленное везикулярное дыхание, хрипы отсутствовали. Исследование функционального состояния

системы внешнего дыхания показало удовлетворительные функциональные резервы.

Постлучевой фиброз подкожной клетчатки 1 степени выявлен у одной пациентки через 6 месяцев после завершения ЛТ. Постлучевых повреждений со стороны сердца не выявлено ни у одной пациентки. Динамика ЭКГ не имела различий до и после ЛТ.

Косметические результаты лечения были оценены у всех больных по шкале Joint Center for Radiation Therapy. Хорошие и отличные косметические результаты лечения получены у всех больных.

Сравнительный анализ психического состояния во время и после ЛТ проводился с использованием клинико-психологических методов: клинической беседы, теста Спилбергера-Ханина [14], шкалы VAS [15]. Полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента. Достоверность различий показателей устанавливалась при  $p < 0,05$ .

Тест Спилбергера-Ханина предназначен для определения уровней ситуативной (реактивной) и личностной тревожности.

Ситуативная тревожность (реактивная тревожность, тревожность как состояние) характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью. Это состояние возникает как эмоциональная реакция на ситуацию и может быть разным по интенсивности и динамичности во времени.

Под личностной тревожностью понимается устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая predisposed субъекта к тревоге и предполагающая наличие у него тенденции воспринимать достаточно широкий «веер» ситуаций как угрожающих, отвечая на каждую такую «угрозу» определенной реакцией. Как predisposed личная тревожность активизируется при восприятии определенных стимулов, которые человек расценивает как опасные для самооценки, самоуважения.

Для исключения дополнительных факторов, повышающих тревогу и эмоциональную лабильность больных во время ЛТ, первично проводили диагностику личностной тревожности – качества, predisposed к высокой тревоге в любых ситуациях. В нашем исследовании, включающем 14 больных, средний уровень личностной тревожности по группе составил  $43,0 \pm 4,5$  баллов, т.е. имел средний уровень.

Ситуативная тревожность при ЛТ с применением системы аудиосопровождения имела очень высокий уровень –  $64,3 \pm 4,9$ , в то время как при ЛТ с применением разработанной системы видеосопровождения облучения она достоверно снижалась до нормы –  $37,3 \pm 6,1$  ( $p \leq 0,05$ ).

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) (Visual Analogue Scale (VAS)) – шкала, позволяющая количественно измерить субъективно оцениваемые параметры [15].

По шкале ВАШ средние отметки больных, проходящих лечение с применением системы аудиосопровождения, ниже

середины –  $45,0 \pm 17,3$  балл, при ЛТ с применением разработанной системой видеосопровождения облучения показатели больных достоверно выше –  $87,5 \pm 16,6$  баллов ( $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, результаты проведенного психологического тестирования с использованием шкалы VAS и опросника Спилбергера-Ханина показали, что у пациенток, получавших лечение с применением системы аудиосопровождения, во время сеанса ЛТ достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличивался уровень тревоги, появлялись боязнь неудачи, неуверенность в своих силах, возникали тягостные мысли о правильности своих действий, возможных проблемах, плохих результатах лечения.

При использовании системы видеосопровождения все вышеперечисленные проблемы отсутствовали: пациентки ощущали уверенность в выполнении процедуры, что улучшало их настроение, вселяло уверенность в эффективности проводимого лечения в целом, повышало личностную комплаентность больных.

## Клинический пример

Пациентка А., страдающая раком левой молочной железы IIА стадии, после органосохраняющего хирургического лечения была направлена на проведение послеоперационного курса дистанционной лучевой терапии. После проведения топометрической компьютерной томографии, выбора объемов облучения и расчета плана лучевой терапии было установлено, что при лечении пациентки на свободном дыхании невозможно соблюдение дозобъемных ограничений на сердечную мышцу. Учитывая возраст пациентки (68 лет), сопутствующую кардиальную патологию и кардиотоксичную системную терапию, было принято решение о проведении лучевой терапии с задержкой дыхания на глубоком вдохе для снижения лучевой нагрузки на сердечную мышцу. Попытка проведения запланированного лечения с применением стандартного оборудования столкнулась с непреодолимыми техническими трудностями в виде непонимания пациенткой поставленных перед нею задач по удержанию глубины вдоха на необходимом уровне, что привело к невозможности выполнить лучевую терапию с необходимым качеством, а также к тяжелому эмоциональному стрессу пациентки. Проблема была решена с помощью системы видеосопровождения, посредством которой пациентка была сориентирована в предъявляемых ей требованиях к выполнению лучевой терапии и смогла в комфортном для себя режиме управлять глубиной и продолжительностью вдоха.

## Заключение

Важнейшим условием успешной ЛТ является не только достижение полного ответа опухоли на лечение, но и

сохранение жизнеспособности нормальных органов и тканей, находящихся в зоне воздействия ионизированного излучения. Исход заболевания неблагоприятен, если превышает толерантность нормальных органов и тканей. Наступающие при этом постлучевые повреждения нормальных органов и тканей могут протекать не менее тяжело, чем основное заболевание. Облучение левой МЖ связано с повышением лучевой дозы в сердце, высоким риском развития поздних радиационно-индуцированных кардиальных осложнений. Применение современных технологий ЛТ с синхронизацией по дыханию позволяет избежать тяжелых радиационно-индуцированных ослож-

нений сердца. Применение системы видеосопровождения ЛТ с синхронизацией по дыханию позволяет: упростить контроль за положением дыхательной кривой; уменьшить диапазон дыхательных движений; сократить время проведения сеанса ЛТ с 20 до 10 минут; упростить процесс выполнения процедуры компьютерной томографии в коническом пучке; проводить тренировочный этап подготовки на столе линейного ускорителя в течение минимального количества времени; снизить нагрузку на критические структуры; улучшить психоэмоциональное состояние пациенток; повысить их личностную комплаентность.

## Информация об авторах

**Ирина А. Гладиллина**, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: 0152@mail.ru

**Дмитрий И. Федосеев**, врач отделения радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: dr.fedoseenko@gmail.com

**Михаил А. Шабанов**, ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии человека НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: 0152@mail.ru

**Евгений С. Макаров**, к. м. н., старший научный сотрудник отделения радиохирургии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: evgenimakarov@yandex.ru

**Рамиз К. Валиев**, к. м. н., заведующий отделением радиохирургии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: radiosurgery@bk.ru

**Галина А. Ткаченко**, к. п. н., медицинский психолог отделения реабилитации отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: mitg71@mail.ru

**Михаил И. Нечушкин**, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: radiosurgery@bk.ru

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-05-12

**For citation:** Gladilina I. A., Fedoseenko D. I., Makarov E. S., Shabanov M. A., Valiev R. K. et al. Radiotherapy after organ-sparing surgery for I-IIA stages of left-sided breast cancer. Malignant Tumours 2017; 4: 05–12. (In Russ.)

# Radiotherapy after organ-sparing surgery for I-IIA stages of left-sided breast cancer

I. A. Gladilina, D. I. Fedoseenko, E. S. Makarov, M. A. Shabanov, R. K. Valiev, G. A. Tkachenko, M. I. Nechushkin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Abstract:** Breast preserving surgery became a preferable method of treatment for breast cancer now. Adjuvant radiotherapy in breast cancer patients is a standard component of breast-preserving treatment that reduces the recurrence rate and mortality. The risk of cardiotoxicity after radiation therapy for left-sided breast cancer is high. The deep inspiration breath hold technique is used to reduce radiation dose to the heart. The Real-time Position Management, Respiratory Gating (RPM; Varian) system is used to monitor respiratory motion. Audio supporting system as a part of RPM has some technical lacks. The purpose of our research consists in developing video engineering system to control respiratory movements. Use of this system allowed patients to observe

graphical sinusoid of amplitudes inspiration image in time interval. Also such system allowed to achieve shortening of treatment time and decrease psychological and emotional stress of the patients.

**Keywords:** breast cancer, radiotherapy, breast-conserving surgery

---

## Information about the authors

**Irina A. Gladilina**, MD, DSc Med, Leading Researcher of the Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, e-mail: 0152@mail.ru

**Dmitriy I. Fedoseenko**, MD, Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, e-mail: dr.fedoseenko@gmail.com

**Mikhail A. Shabanov**, Leading Researcher of Human Pathological Anatomy Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, e-mail: 0152@mail.ru

**Evgeniy S. Makarov**, MD, PhD Med, Senior Researcher of the Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, e-mail: evgenimakarov@yandex.ru

**Ramiz K. Valiev**, MD, PhD Med, Head of the Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, e-mail: radiosurgery@bk.ru

**Galina A. Tkachenko**, MD, PhD, Medical Psychologist of the Rehabilitation Department of the Division of Functional Diagnostics, Intensive Care and Rehabilitation, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, e-mail: mitg71@mail.ru

**Mikhail I. Nechushkin**, MD, DSc Med, Leading Researcher of the Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, e-mail: radiosurgery@bk.ru

---

## Литература • References

1. Liljegren G., Holmberg L., Bergh J., Lindgren A. et al. 10-Year Results After Sector Resection With or Without Postoperative Radiotherapy for Stage I Breast Cancer: A Randomized Trial, *Journal of Clinical Oncology*, 1999, Vol. 17, No. 8, pp. 2326–2329.
2. Darby S., McGale P., Correa C., Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials, *Early Breast Cancer Trialists, Lancet*, 2011, No. 378 (9804), pp. 1707–1716.
3. Taylor C., Correa C., Duane F. K., Aznar M. C., Anderson S. G., Bergh J. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials, *Journal of Clinical Oncology*, 2017, Vol. 35, No. 15, pp. 1641–1649.
4. van den Bogaard V. A. B., Bastiaan D. P., van der Schaaf T., Bouma A. A. B., Middag A. M. H., Bantema-Joppe E. J. Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures, *Journal of Clinical Oncology*, 2017, Vol. 35, No. 11, pp. 1171–1178.
5. Recht A. Radiation-Induced Heart Disease After Breast Cancer Treatment: How Big a Problem, and How Much Can and Should We Try to Reduce It? *Journal of clinical oncology*, 2017, Vol. 35, No. 11, pp. 1146–1148.
6. Henson K. E., McGale P., Taylor C., Darby S. C. Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer, *Br. J. Cancer*, 2013, Vol. 108, pp. 179–182.
7. Wright P. G., Drinane J. J., Sobel H. L., Chung M. H. Left-sided breast irradiation does not result in increased long-term cardiac-related mortality among women treated with breast-conserving surgery, *Ann. Surg. Oncol.*, 2016, Vol. 23, pp. 1117–1122.
8. Boero I. J., Paravati A. J., Triplett D. P., Hwang L., Matsuno R. K., Gillespie E. F. et al. Modern radiation therapy and cardiac outcomes in breast cancer, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2016, Vol. 94, pp. 700–708.
9. Boekel N. B., Schaapveld M., Gietema J. A., Russell N. S., Poortmans P., Theuvs J. C. et al. Cardiovascular disease risk in a large, population-based cohort of breast cancer survivors, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2016, Vol. 94, pp. 1061–1072.
10. Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy. Eds. Sethi R. A., Barani I. J., Larson D. A., Roach M., Springer International Publishing Switzerland, 2016, pp. 11–19.
11. Latty D., Stuart K. E., Wang W., Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer, *Journal of Medical Radiation Sciences*, 2015, Vol. 62 (1), pp. 74–81.

12. Principles and Practice of Radiation Oncology. Eds. Halperin E. C., Wazer D. E., Perez C. A., Brady L. W., Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013, pp. 7.
13. Rusthoven K. E., Kavanagh B. D., Cardenes H., Stieber V. W., Burri S. H., Feigenberg S. J. et al. Multi-institutional Phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases, J. Clin. Oncol., 2009, Vol. 27, pp. 1572–1578.
14. Батаршев А. В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике // СПб.: Речь, 2005, С. 44–49. [Batarshv A. V. Bazovye psikhologicheskie svoystva i samoopredelenie lichnosti: Prakticheskoe rukovodstvo po psikhologicheskoy diagnostike, Saint Petersburg: Rech', 2005, pp. 44–49 (In Russ.)].
15. Huskisson E. C. Measurement of pain, Lancet, 1974, Nov 9, Vol. 2 (7889), pp. 1127–1131.

Ежегодно проводится  
в рамках форума  
«Медицинская диагностика»



XII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС  
ЛУЧЕВЫХ ДИАГНОСТОВ И ТЕРАПЕВТОВ

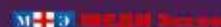
**РАДИОЛОГИЯ – 2018**

**22–24 МАЯ, 2018**

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»,  
3-й павильон, 4-й этаж, зал №20



По вопросам  
участия в научной программе:  
Оргкомитет национального конгресса  
лучевых диагностов и терапевтов  
«Радиология – 2018»  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России  
(Сеченовский Университет).  
Кафедра лучевой диагностики и терапии  
г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6/1  
Тел. +7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07  
E-mail: radiolog@inbox.ru



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Экспо»  
Тел.: +7 (495) 721-88-66; web: www.mediexpo.ru

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-13-20

## Использование цитологического материала при диагностике рака легкого

О. Г. Григорук<sup>1,2,3</sup>, Е. Э. Пупкова<sup>2</sup>, Л. М. Базулина<sup>2</sup>, А. Ф. Лазарев<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Барнаул, Россия

<sup>2</sup> КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Для корреспонденции: cytolakod@rambler.ru

**Резюме:** В статье показаны возможности использования цитологического материала при диагностике рака легкого на примере работы онкологического диспансера в течение одного года. Световая микроскопия использована при изучении цитологических препаратов различного материала у 729 больных. Метод позволил установить диагноз рака легкого в большинстве наблюдений с определением гистологического типа в 89%. При сопоставлении цитологического заключения с окончательным диагнозом расхождения в определении гистотипа опухоли составляют менее 1%. Иммуноцитохимические исследования использованы при исследовании плевральных жидкостей у 40 пациентов без установленного первичного очага. Иммуноцитохимические исследования позволили уточнить принадлежность клеток опухоли к метастазу из легкого, повысить точность диагностики до 96%. Цитологический материал 62 пациентов, полученный при бронхоскопическом исследовании, пункций лимфатических узлов, плевральной жидкости и мокроты с наличием достаточного количества клеток опухоли (не менее 200) является полноценным материалом для молекулярно-генетических исследований. Использование цитологического материала для поиска соматических мутаций оправдано для онкологических пациентов с местнораспространенным или диссеминированным процессом, у которых цитологический материал является единственно доступным морфологическим материалом для исследования.

**Ключевые слова:** цитологические препараты, рак легкого, иммуноцитохимические и молекулярно-генетические исследования

### Введение

Рак легких является наиболее значимой проблемой в онкологии во всем мире. В Алтайском крае в структуре онкологической заболеваемости он занимает первое место. В 2016 г. показатели заболеваемости рака легкого составили 61,0 на 100 тыс. населения, у мужчин – 112,3, у женщин – 17,0. Морфологическая (гистологическая и цитологическая) верификация составила 78,6% (РФ 2016 г. 76,2%).

Рак легких объединяет разные по морфологической форме заболевания, объединенные в одну группу по органной принадлежности. Определяющим началом лечения пациентов при раке легкого является морфологический диагноз (гистологический и/или цитологический). Большая часть пациентов (до 70%) поступает в клинику, имея поздние стадии заболеваний, что значительно снижает вероятность оперативного лечения. Основным методом морфологического подтверждения опухолевого процесса для большинства пациентов с подозрением на рак легкого является использование малого диагностического материала – биопсии и цитологических образцов.

В классификациях ВОЗ 1967, 1981 и 1999 гг. морфологическая диагностика рака легких основывалась лишь на образцах резецированного материала [1–4]. Иммуногистохимический метод впервые введен в классификацию ВОЗ при раке легкого в 1999 г.

Значимость цитологических исследований впервые в классификации ВОЗ оценена в 2004 г. [5]. Однако практические вопросы диагностики рака легких при небольших биопсиях и цитологических образцах не рассматривались. И только в классификации заболеваний легкого 2015 г. особое внимание уделено диагностике рака легких по материалу небольших биопсий и/или цитологическому материалу. Данная классификация была основана на научных открытиях молекулярной биологии опухолей легкого, которые появились в последнее десятилетие.

Одной из главных рекомендаций в этой классификации является то, что диагноз рака легкого теперь является междисциплинарной проблемой. Новая классификация заболеваний легкого разработана совместными усилиями Международной ассоциации по изучению рака легких (IASLC), Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS). При разработке новой международной классификации принимали участие патологи, онкологи, пульмонологи, радиологи, молекулярные биологи и торакальные хирурги. Междисциплинарный подход главной задачей ставил решение проблем диагностики и лечения заболеваний легкого [4]. В данной классификации при диагностике заболеваний легкого определены возможности и ограничения использования малого диагностического материала. Все специалисты, занимающиеся диагностикой

пациентов с заболеванием легкого, должны тесно сотрудничать для достижения правильного диагноза.

По сравнению с операционным материалом возможности диагностики рака легкого по цитологическим препаратам ограничены. По цитологическому материалу невозможно определять инвазию опухоли. Небольшое количество клеточного материала опухоли затрудняет распознавание злокачественности процесса в целом, что приводит к ложноотрицательным и ложноположительным интерпретациям. Согласно литературным данным, такие ошибки отмечаются у 15% пациентов [6]. Ложноотрицательные заключения цитологической диагностики нередко обусловлены некачественным забором материала: наличием единичных опухолевых клеток в препарате, присутствием примеси крови, слизи, бесструктурных масс детрита, воспалительных элементов. Из-за проблемы гетерогенности злокачественных опухолей легкого при цитологическом исследовании нередко затруднительно высказываться о гистотипе опухоли в связи с тем, что оценивается материал, полученный из небольшого участка опухоли при пункции или бронхоскопии.

Особое значение в практической работе имеет опыт врача-цитолога. Уверенные цитологические заключения о наличии опухоли возможны при условии просмотра исследователем не менее 3000 образцов злокачественных опухолей легкого, в приоритете заключения о наличии злокачественности процесса от врачей цитологических лабораторий онкологических диспансеров.

В исследовании ученых Пизанского университета в Италии [7] проведены цито-гистологические параллели при оценке цитологических заключений и гистологических диагнозов рака легкого. Авторы сопоставили результаты исследования клинического материала 941 пациента и пришли к выводу, что диагноз рака легкого и указание типа опухоли в цитологическом материале сопоставим с гистологическим диагнозом, что не требует более инвазивных процедур при диагностике [7]. По литературным данным, точность цитологического диагноза в сравнении с гистологическим заключением исследования операционного материала составила 96%. При дифференцировании аденокарциномы и плоскоклеточного рака расхождения цитологического и гистологического заключений составили 3%, при использовании иммуноцитохимии констатировали точность 100% [8].

Точная диагностика заболеваний легкого на основе цитологического материала возможна при использовании световой микроскопии, применении цитохимических, иммуноцитохимических и молекулярно-генетических исследований.

Исследователями было обнаружено, что у пациентов (10–20% от всех больных немелкоклеточным раком легких), получающих эффект от лечения гефитинибом и эрлотинибом, в ткани опухоли обнаружены мутации гена EGFR [9, 10, 11]. Открытие соматических мутаций гена

EGFR явилось ключевым моментом в разработке стратегии лечения немелкоклеточного рака легкого и привело к появлению нового молекулярного показателя чувствительности опухоли легкого к ингибиторам тирозинкиназы [9, 10]. Назначение таргетных препаратов показано только тем больным, у которых в опухолевых клетках выявляется мишень действия этих препаратов [9, 12].

Научные разработки, связанные с открытием соматических мутаций гена EGFR, явились основополагающим фактором для поиска других механизмов воздействия, приводящих к эффективной терапии рака легкого. Следующим этапом молекулярно-генетических исследований при отсутствии мутации в гене EGFR является поиск транслокации ALK. Для аденокарциномы с наличием транслокации ALK отмечена эффективность лечения кризотинибом [13–16]. В настоящее время определение мутаций гена EGFR и ALK у больных аденогенным раком легкого является обязательной диагностической процедурой, клинически и экономически обоснованной.

В последнее время появились данные о значении мутаций ROS1 и RET в аденокарциномах легкого, идентифицирующие еще одну подгруппу пациентов, для которых существует эффективная целенаправленная терапия [17, 18].

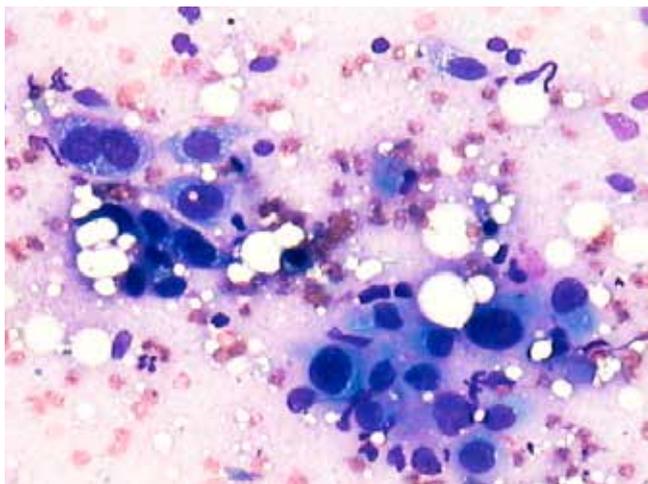
В контексте новой классификации для назначения таргетной терапии молекулярные исследования являются основополагающими. Безусловно, наилучшим биологическим материалом для получения ДНК является операционный материал. Тем не менее различный цитологический материал, включая плевральные жидкости, может использоваться для молекулярных исследований [19, 20]. Клеточный материал, полученный при пункции опухоли легкого и ее метастазов (в том числе плеврального выпота) и бронхоскопическом исследовании, может иметь гораздо больше опухолевых клеток, чем небольшая биопсия. В связи с этим фактом любые цитологические образцы с наличием достаточного количества опухолевых клеток являются пригодными для проведения молекулярно-генетических исследований и должны быть сохранены в виде клеточных блоков, цитоспинов, цитологических препаратов [21].

## Цель исследования

Цель исследования состоит в оценке возможности использования цитологического материала для комплексной диагностики рака легкого в контексте новой классификации.

## Материалы и Методы

В основе работы – данные пролеченных больных с диагнозом «рак легкого» (n=729), установленным цитологическим методом в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в 2016 г. При диагностике



**Рисунок 1.** Цитологический препарат материала, полученного при трансторакальной пункции. Клеточные элементы плоскоклеточного ороговевающего рака легкого. Окрашивание по Паппенгейму. Увеличение  $\times 200$

использовали цитологический материал, полученный различными способами. При исследовании жидкостного материала изготавливали препараты традиционным центрифугированием и с использованием центрифуги Cytospin-4, окрашивали по методу Паппенгейма. При необходимости применяли иммуноцитохимический метод с использованием стандартного протокола исследования. Для визуализации реакции антиген/антитело применяли тест-систему REALTM EnVisionTM («ДАКО»). В качестве хромогена – DAB (3,3 – diaminobenzidine), после проведения реакции препараты докрасивали гематоксилином. В работе применяли дискриминантный анализ, который проводили с использованием программы Statistica Microsoft Windows версия 10.0. С применением дискриминантного анализа статистически определяли признаки, которые позволили установить максимальные различия в группах больных с плевральным выпотом рака легкого и метастазирующего рака различных органов.

Еженедельно проводили сопоставление цитологических и гистологических результатов исследования диагностики рака легкого.

В части наблюдений проводили молекулярно-генетические исследования, используя клеточный материал опухоли с цитологических препаратов. Оценивали количество опухолевых клеток на стеклопрепаратах и их процентное соотношение с остальным клеточным материалом. Отобранные комплексы клеток опухоли, отмеченные маркером, использовали для получения ДНК. Клеточный материал растворяли лизирующим раствором и отбирали пипеткой в пробирку типа Эппендорф. Выделяли ДНК с помощью набора «QIAamp DNA Mini Kit» (Qiagen, Германия) по стандартному протоколу в автоматическом режиме на станции QIAcube. Определение статуса гена EGFR осуществляли методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени с помощью набора EGFR RGQ PCR Kit (Германия) на при-

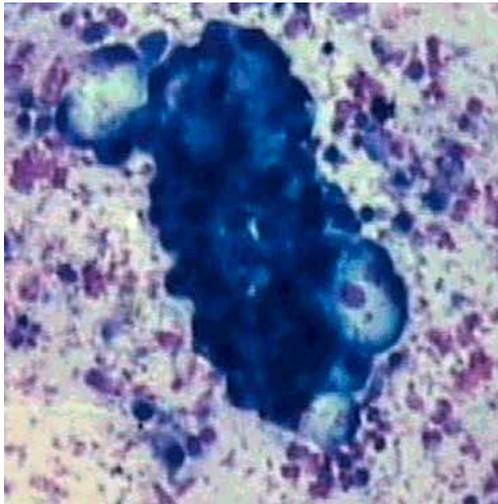
боре CFX-96 (США). Исследовали мутации: 18 ex. (G719X); del19 ex.; 20 ex. (T790M, S768I, ins); 21 ex. (L858R, L861Q).

## Результаты исследования

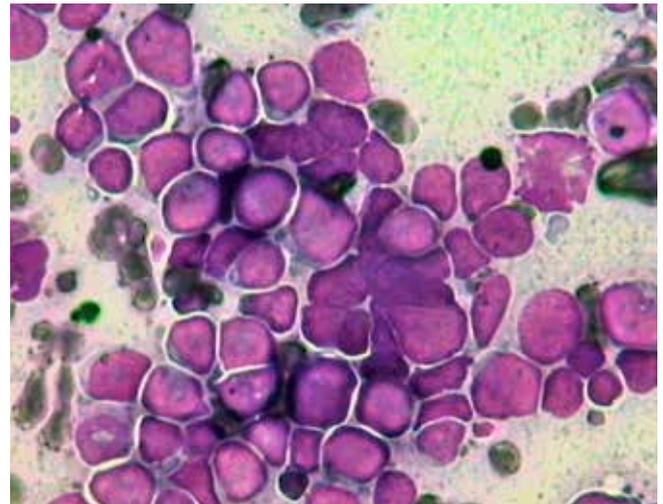
Пациенты направлялись в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в большинстве своем с предварительным клиническим диагнозом «рак легкого». Первичный рак легкого из 2241 пациента, направленного на обследование и лечение в онкологический диспансер, установлен у 507 (22,7%) больных по цитологическому материалу, полученному при бронхоскопии; в 34 (51,5%) случаях из 66 – по материалу трансторакальной пункции; в мокроте обнаружены опухолевые клетки у 8 (7,1%) пациентов из 113 образцов. В числе метастатических поражений легкого диагностированы метастазы в лимфатические узлы, мягкие ткани, печень, плевральную полость у 98, 27, 9 и 46 больных соответственно.

Метод световой микроскопии позволил в 649 (89%) наблюдениях определить гистологический тип опухоли, который соответствовал плоскоклеточному раку легкого у 344 (53%) больных, мелкоклеточному – у 162 (25%) и аденогенному – в 143 (22%) наблюдениях. Без уточнения гистологического варианта опухоли диагностирован «рак БДУ» у 80 (11%) пациентов в связи с недостаточным количеством клеточного состава, дистрофическими изменениями клеток, а также в связи с отсутствием достоверных клеточных признаков (критериев) для интерпретации формы рака.

Плоскоклеточный рак является наиболее частой формой рака легкого. В цитологических препаратах при плоскоклеточном ороговевающем раке преобладающим компонентом является клеточный детрит. Опухолевые клетки плоскоклеточного ороговевающего рака имеют причудливую форму: ракеткообразную, ладьевидную, полигональную; ядра клеток опухоли с четко очерченными контурами, плотные, гиперхромные; нуклеолы в ядрах небольшой величины, отмечаются лишь в единичных клетках; цитоплазма с признаками ороговения (рис. 1). Плоскоклеточный неороговевающий рак состоит из округлых, овальных опухолевых клеток, которые формируют скопления клеток с центрально расположенными ядрами. В некоторых случаях определенные трудности возникают при дифференцировании плоскоклеточного неороговевающего и аденогенного рака. В этих случаях основным критерием для дифференциальной диагностики является центральное расположение ядер в клетках опухоли при плоскоклеточном раке и эксцентричное – при аденогенном раке. Тем не менее в цитологическом материале, полученном при бронхоскопии, а также в большинстве метастатических поражений клеточные признаки плоскоклеточного рака позволяют определить гистотип опухоли.



**Рисунок 2.** Цитологический препарат материала, приготовленного из мокроты. Клеточные комплексы дифференцированного аденогенного рака легкого. Окрашивание по Паппенгейму. Увеличение  $\times 100$



**Рисунок 3.** Цитологический препарат материала, полученного при бронхоскопическом исследовании. Скопления клеток мелкоклеточного рака легкого. Окрашивание по Паппенгейму. Увеличение  $\times 400$

Аденогенный рак легкого в цитологических препаратах характеризуется железистоподобными и папиллярными комплексами, розетками, состоящими из опухолевых клеток овальной и округлой формы (рис. 2). По периферии комплексов аденогенного рака прослеживается «часть кол», или «кайма», клеток с полярным расположением ядер; хроматин ядер сетчатый, мелкопетлистый, равномерно распределен под ядерной мембраной; отмечаются нуклеолы, которые отчетливо просматриваются; цитоплазма большинства клеток гомогенна, однако встречаются мелкие и крупные вакуоли, содержащие слизь.

Для мелкоклеточного рака легких в цитологических препаратах характерны опухолевые клетки, тесно прилегающие друг к другу, словно «фасетки» (рис. 3). Опухолевые клетки мелкоклеточного рака легкого располагаются небольшими группами, скоплениями и цепочками; ядра занимают большую часть клеточных тел, имеют овальную или бобовидную форму; хроматин ядер интенсивно окрашен; цитоплазма скудная, базофильная; нуклеолы не просматриваются. Опухолевые клетки мелкоклеточного рака легкого в некоторых наблюдениях имеют сходство с лимфоидными элементами и представляют трудности для правильной интерпретации. Обнаружение комплексов с характерным признаком тесного прилегания клеток друг к другу и особенности опухолевого диатеза позволяет установить опухолевую природу клеток.

Крупноклеточный рак легкого в цитологическом материале обнаружен не был.

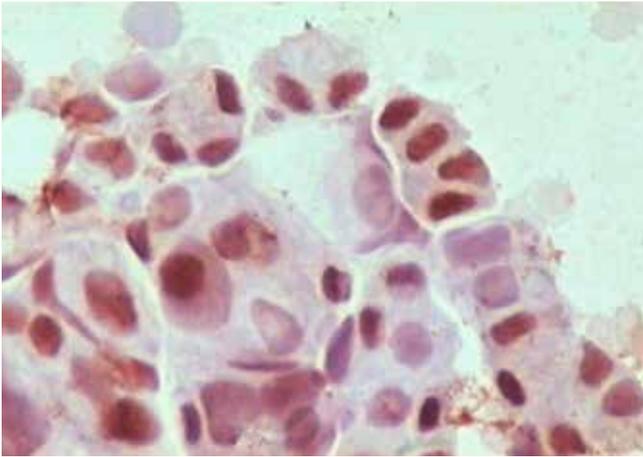
При бронхоскопическом исследовании забор материала на гистологическое исследование в большинстве случаев происходит совместно с забором материала на цитологическое исследование. В этих случаях возможно сопоставление данных двух методов исследований, которые дополняют друг друга. При рецидивах опухоли

и метастатических поражениях при раке легких нередко используется только цитологический материал.

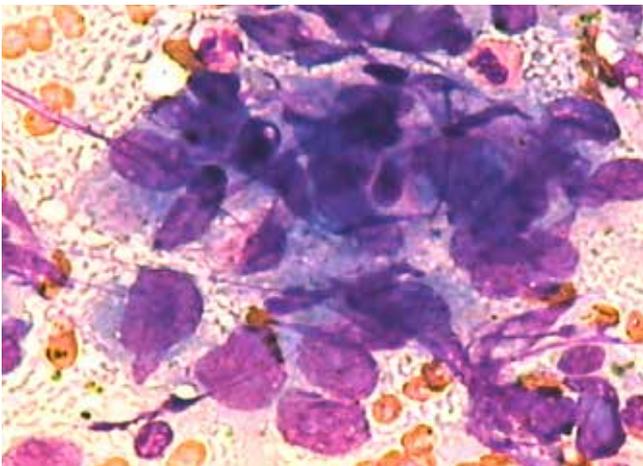
Во всех возможных наблюдениях проводилось сопоставление результатов цитологического и гистологического заключений о наличии клеток опухоли в препаратах, совпадение результатов отмечалось в 100% случаев. При сопоставлении определения гистотипа опухоли в цитологических и гистологических исследованиях ( $n=528$ ) отмечено совпадение в 99,1% наблюдений. Расхождение при немелкоклеточном раке легкого отмечено в 5 (0,9%) случаях, при которых в двух случаях установлена принадлежность клеток опухоли к аденогенному раку вместо плоскоклеточного рака и в трех – наоборот.

Клеточный состав в жидкостной среде в зависимости от времени нахождения в плевральной полости значительно изменяется. В связи с чем наиболее сложно установить гистотип клеток опухоли при метастазе рака легкого в плевральную полость. Для уточнения органной принадлежности опухоли у пациентов без установленного первичного очага использовали иммуноцитохимический метод.

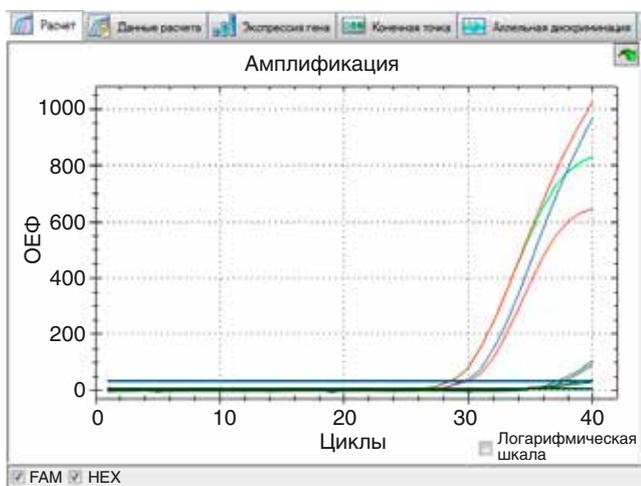
По результатам наших исследований установлено, что при цитологическом исследовании плевральной жидкости при обнаружении клеток аденогенного рака убедительных специфических критериев принадлежности к раку легкого по данным только световой микроскопии (с использованием дискриминантного анализа) не обнаружено. Доли правильной диагностики больных при аденогенном раке легкого в плевральной жидкости составляют 38,0%, что свидетельствует о том, что данные клеточные признаки статистически не значимы и цитологическое заключение не может быть установлено без привлечения дополнительных цитологических методик [22]. При иммуноцитохимическом исследовании использование TTF-1 позволило установить принадлежность клеток



**Рисунок 4.** Цитологический препарат плеврального выпота. Аденогенный рак легкого. Позитивная ядерная реакция на маркер Thyroid transcription factor-1 Clone 8G7G3/1 с умеренной (2+) и выраженной (3+) интенсивностью окрашивания. Использование полимерной системы



**Рисунок 5.** Цитологический препарат материала, полученного при трансторакальной пункции. Клеточные комплексы аденогенного рака легкого низкой дифференцировки. Окрашивание по Паппенгейму. Увеличение  $\times 400$



**Рисунок 6.** Мутация гена EGFR del. 19 ex., выявленная посредством аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX-96. ДНК выделена с цитологического препарата, микрофото которого представлено на рис. 5

опухоли к аденогенному раку легкого у 36 больных (рис. 4). Иммуноцитохимические исследования повысили точность диагностики метастаза аденогенного рака легкого в плевральной жидкости (по данным дискриминантного анализа) до 86,5%. Следует учитывать тот факт, что 20–25% первичных аденогенных раков легких негативны для TTF-1. Совместное использование антител TTF-1 и Napsin A является высокоспецифичным для этой формы рака легкого.

Уточняющие иммуноцитохимические реакции использовали при дифференциальной диагностике мелкоклеточного рака в плевральной жидкости в трех наблюдениях и плоскоклеточного – в одном. Для мелкоклеточного рака легкого наиболее значимы иммуноцитохимические реакции с TTF-1, хромогранином А, нейрон-специфической энolahзой. Иммуноцитохимические исследования позволили повысить точность диагностики мелкоклеточного рака легкого (по данным дискриминантного анализа) до 87,6%, при световой микроскопии она составляла 80%. Для плоскоклеточного рака легкого значимы иммуноцитохимические реакции на CK5/6. Точность диагностики плоскоклеточного рака легкого в плевральной жидкости при иммуноцитохимических исследованиях (по данным дискриминантного анализа) составила 96% (световая микроскопия – 86,1%) [22].

При проведении молекулярно-генетических исследований изучали статус гена EGFR у пациентов с цитологическим заключением «аденогенный рак легкого». Молекулярно-генетические исследования проводили для возможности подбора индивидуальной терапии пациентам с местнораспространенным и метастатическим раком легкого, у которых цитологический материал являлся единственно доступным морфологическим материалом для исследования.

Для молекулярно-генетических исследований использовали цитологические образцы, полученные при бронхоскопии (n=52), из мокроты (n=1), плевральной жидкости (n=7) и лимфатических узлов (n=2). Цитологический материал с наличием достаточного количества клеток опухоли (не менее 200) являлся полноценным материалом для молекулярно-генетических исследований.

Мутации гена EGFR обнаружены в 7 (11,3%) из 62 наблюдений, в числе которых выявлена точечная мутация L858R (3 наблюдения) и делеции 19 экзона (4 наблюдения) (рис. 5, 6).

## Заключение

В результате выполненной работы установлено, что использование цитологического метода является высокоинформативным. Данный метод позволяет при различных способах забора материала на исследование со 100%-й вероятностью устанавливать диагноз рака. Достоверность

определения гистологического типа цитологическим методом исследования составляет 89%. Расхождения в определении гистотипа опухоли в цитологическом и гистологическом заключениях отмечаются менее чем в 1% случаев.

Необходимость применения иммуноцитохимических исследований возникает, прежде всего, при метастазах рака в плевру. Иммуноцитохимические исследования повышают точность диагностики метастазов рака легкого в плевру с указанием гистотипа опухоли до 87–96%.

По результатам молекулярно-генетических исследований цитологического материала мутации гена EGFR

обнаружены в 11,3% наблюдений, в числе которых выявлена точечная мутация L858R (3 наблюдения) и делеции в экзоне 19 (4 наблюдения). В контексте новой классификации при комплексной диагностике рака легкого использование молекулярно-генетических исследований для поиска соматических мутаций позволяет подобрать целенаправленную терапию пациентам с местнораспространенным или диссеминированным процессом, у которых цитологический материал является единственно доступным морфологическим материалом для исследования.

## Информация об авторах

**Ольга Г. Григорук**, д. б. н., с. н. с. Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, зав. отделением клинической лабораторной диагностики (для проведения цитологических методов исследования) КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», доцент кафедры общей и биохимической химии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия, e-mail: cytolakod@rambler.ru

**Елена Э. Пупкова**, зав. отделением клинической лабораторной диагностики (лаборатория молекулярной диагностики) КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул, Россия, e-mail: elenapupkova@yandex.ru

**Лариса М. Базулина**, врач-цитолог отделения клинической лабораторной диагностики (для проведения цитологических методов исследования) КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул, Россия, e-mail: lardok69@mail.ru

**Александр Ф. Лазарев**, д. м. н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия, e-mail: aoc@ab.ru

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-13-20

**For citation:** Grigoruk O. G., Pupkova E. I., Bazulina L. M., Lazarev A. F. The usage of cytological material for diagnostics of lung cancer. *Malignant Tumours* 2017; 4: 13–20. (In Russ.)

## The usage of cytological material for diagnostics of lung cancer

O. G. Grigoruk<sup>1,2,3</sup>, E. I. Pupkova<sup>2</sup>, L. M. Bazulina<sup>2</sup>, A. F. Lazarev<sup>1,2,3</sup>

Altai branch of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Barnaul, Russia  
Altai Regional Oncology Center, Barnaul, Russia  
Altai State Medical University, Barnaul, Russia

For correspondence: cytolakod@rambler.ru

**Abstract:** The article shows the possibilities of the usage of cytological material for diagnostics of lung cancer at the example of work of an oncological outpatient clinic during one year. Light microscopy was used to study of cytological specimens of various material of 721 patients. The method has allowed to determine the diagnosis of lung cancer in majority of the observed cases with definition of histological type in 89%. When comparing the results of cytology with the final diagnosis the difference of determination of the tumor histological types is less than 1%. The immunocytochemical test is used at the examination of pleural fluid of 40 patients without determined primary locus. The immunocytochemical research has allowed specifying the inhering of the tumor cells to the metastasis from the lung, elevating the precision of the diagnostics to 96%. The cytological material of 62 patients obtained during the bronchoscopic examination, puncture of lymphatic nodules, pleural fluid and sputum with presence of a sufficient quantity of tumor cells (not less than 200) represents appropriate material for molecular-genetic research. The usage of cytological material for search of somatic mutations is justified for oncological patients with locally advanced or disseminated process, whose cytological material is the unique accessible morphological material for research.

**Keywords:** cytological specimens, lung cancer, immunocytochemic and molecular genetic researches

---

## Information about the authors

**Olga G. Grigoruk**, MD, DSc, Senior Researcher, Altai branch of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center; Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics (for carrying out cytological methods of research), Altai Regional Oncology Center; Associate Professor of the Department of General and Biochemical Chemistry, Clinical Laboratory Diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, e-mail: cytolakod@rambler.ru

**Elena I. Pupkova**, MD, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics (Laboratory of Molecular Diagnostics), Altai Regional Oncology Center, Barnaul, Russia, e-mail: elenapupkova@yandex.ru

**Larisa M. Bazulina**, MD, Department of Clinical Laboratory Diagnostics (for carrying out cytological methods of research), Altai Regional Oncology Center, Barnaul, Russia, e-mail: lardok69@mail.ru

**Aleksandr F. Lazarev**, MD, DSc Med, Professor, Director of Altai branch of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center; Chief Physician, Altai Regional Oncology Center; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy and Radiation Diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, e-mail: aoc@ab.ru

---

## Литература • References

1. Travis W. D., Brambilla E., Noguchi M., Nicholson A. G., Geisinger K., Yatabe Y., Ishikawa Y. et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2013 May, Vol. 137 (5), pp. 668–684, doi: 10.5858/arpa.2012-0263-RA.
2. World Health Organization. *Histological Typing of Lung Tumors*. 2nd ed., World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1981.
3. Travis W. D., Colby T. V., Corrin B. et al. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumors*. 3rd ed., Springer, Berlin, Germany, 1999.
4. Righi L., Graziano P., Fornari A. et al. Immunohistochemical subtyping of nonsmall cell lung cancer not otherwise specified in fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 103 cases with surgical correlation, *Cancer*, 2011, Vol. 117 (15), pp. 3416–3423.
5. Travis W. D., Brambilla E., Muller-Hermelink H. K., Harris C. C. *Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, IARC, Lyon, France, 2004.
6. Raab S. S., Meier F. A., Zarbo R. J. et al. The “Big Dog” effect: variability assessing the causes of error in diagnoses of patients with lung cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2006, Vol. 24 (18), pp. 2808–2814.
7. Proietti A., Boldrini L., Ali G., Servadio A., Lupi C., Sensi E., Miccoli M. et al. Histo-cytological diagnostic accuracy in lung cancer. *Cytopathology*, 2014 Dec, Vol. 25 (6), pp. 404–411, doi: 10.1111/cyt.12117.
8. Rekhman N., Brandt S. M., Sigel C. S. et al. Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing, *J. Thorac. Oncol.*, 2011, Vol. 6 (3), pp. 451–458.
9. Paez J. G., Janne P. A., Lee J. C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy, *Science*, 2004 Jun 4, Vol. 304 (5676), pp. 1497–1500.
10. Pao W., Miller V., Zakowski M., Doherty J., Politi K., Sarkaria I. et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2004 Sep 7, Vol. 101 (36), pp. 13306–13311.
11. Mok T. S., Wu Y. L., Thongprasert S., Yang C. H., Chu D. T., Saijo N. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma, *N. Engl. J. Med.*, 2009 Sep 3, Vol. 361 (10), pp. 947–957, doi: 10.1056/NEJMoa0810699.
12. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E. et al. Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol.*, 2012 Mar, Vol. 13 (3), pp. 239–246, doi: 10.1016/S1470-2045 (11) 70393-X.
13. Sasaki T., Janne P. A. New strategies for treatment of ALK rearranged non-small cell lung cancers, *Clin. Cancer Res.*, 2011, Vol. 17 (23), pp. 7213–7218.
14. Shaw A. T., Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2011, Vol. 17 (8), pp. 2081–2086.
15. Kwak E. L., Bang Y. J., Camidge D. R. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 363 (18), pp. 1693–1703.

16. Johnson D. H., Fehrenbacher L., Novotny W. F. et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2004, Vol. 22 (11), pp. 2184–2191.
17. Janne P. A., Meyerson M. ROS1 rearrangements in lung cancer: a new genomic subset of lung adenocarcinoma, *J. Clin. Oncol.*, 2012, Vol. 30 (8), pp. 878–879.
18. Bergethon K., Shaw A. T., Ou S. H. et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers, *J. Clin. Oncol.*, 2012, Vol. 30 (8), pp. 863–870.
19. Savic S., Tapia C., Grilli B. et al. Comprehensive epidermal growth factor receptor gene analysis from cytological specimens of non-small-cell lung cancers, *Br. J. Cancer*, 2008, Vol. 98 (1), pp. 154–160.
20. Miller V. A., Riely G. J., Zakowski M. F. et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib, *J. Clin. Oncol.*, 2008, Vol. 26 (9), pp. 1472–1478.
21. Nicholson A. G., Gonzalez D., Shah P. et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis, *J. Thorac. Oncol.*, 2010, Vol. 5 (4), pp. 436–441.
22. Григорук О. Г., Лазарев А. Ф., Дударенко С. В., Шойхет Я. Н. Дифференциальная цитологическая диагностика опухолевых и неопухолевых плевральных выпотов. Барнаул: АЗБУКА, 2017. С. 68–84. [Grigoruk O. G., Lazarev A. F., Dudarenko S. V., Shoychet J. N. Differential cytological diagnostics of tumor and non-tumor pleural effusions, Barnaul: AZBUKA, 2017, pp. 68–84. (In Russ.)].

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-21-28

## Опыт применения эрибулина в условиях реальной клинической практики

Д. В. Филоненко, А. В. Белоногов

ГБУЗ Московская городская онкологическая больница №62

**Введение:** Эрибулин впервые был зарегистрирован FDA в 2010 г. в качестве 3 линии терапии у пациентов с метастатическим раком молочной железы (МРМЖ), ранее получивших по крайней мере 2 линии химиотерапии по поводу распространенного процесса, включавшие антрациклины и таксаны. Далее в 2011 г. ЕМА одобрила эрибулин в качестве 2 линии химиотерапии. Пациенты должны были получать антрациклины и таксаны или в адъювантном, или лечебном режиме. К настоящему времени опубликован ряд исследований, подтверждающих эффективность и безопасность препарата. В настоящей работе представлен собственный опыт применения эрибулина в условиях реальной клинической практики.

**Пациенты и методы:** С февраля 2016 по февраль 2017 г. лечение эрибулином получили 34 пациента с прогрессирующим МРМЖ с последующей оценкой эффективности и безопасности препарата. Все больные получили предшествующую терапию с использованием антрациклинов и таксанов по поводу местнораспространенного и/или метастатического рака. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 60 лет (от 39 до 79 лет). Статус общего состояния по шкале ECOG на момент включения был от 0 до 2. Медиана числа проведенных курсов химиотерапии эрибулином составила 5 (от 2 до 10 курсов). Пациенты получали эрибулин с первой по седьмую линии химиотерапии по поводу МРМЖ. Среднее количество пораженных органов – 2 (от 1 до 4 органов).

**Результаты:** Полных регрессий отмечено не было. Частичная регрессия отмечена у 26,4% (9/34) пациентов, стабилизация болезни достигнута у 32,4% (11/34). Прогрессирование болезни зафиксировано у 41,2% (14/34) пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования на терапии эрибулином МРМЖ составила 4,09 (95% ДИ 2,6–6,53) месяца. Наиболее клинически значимой (3–4 степени) токсичностью стали нейтропения и полинейропатия. Нейтропения была отмечена у 14,7% (5/34), полинейропатия также у 14,7% (5/34) пациентов. 5 больным (14,7%) потребовалась редукция дозы эрибулина в связи с нейтропенией.

**Выводы:** Проведенный нами анализ демонстрирует, что эрибулин является активным препаратом с предсказуемым и управляемым профилем безопасности при лечении пациентов с МРМЖ в условиях реальной клинической практики. Таким образом, по нашему мнению, эрибулин может стать новым вариантом лечения пациентов с МРМЖ.

**Ключевые слова:** эрибулин, метастатический рак молочной железы, опыт применения, безопасность, эффективность, реальная клиническая практика

### Введение

Начиная с 90-х годов прошлого столетия внимание ученых заинтересовал тот факт, что галихондрин В – натуральное вещество, выделенное из морской губки *Halichondria okadae* близ японского побережья, – обладает противоопухолевой активностью [1]. На протяжении последующих нескольких лет ученые компании Eisai разработали и синтезировали его первый синтетический аналог, впоследствии получивший название эрибулин.

Эрибулина мезилат (международное непатентованное название эрибулин) представляет собой ингибитор динамики микротрубочек нетаксанового ряда. По механизму действия он отличается от других тубулин-связывающих агентов, взаимодействуя преимущественно с небольшим числом высокоафинных сайтов на растущих плюс-концах микротрубочек [1–5], что позволяет избежать нежелательного воздействия препарата на нормальные физиологические функции микротрубочек в неопухолевых клетках

[6–7]. В отличие от других тубулин-связывающих агентов митотическая блокада эрибулином необратима, поэтому периодическое воздействие препарата приводит к стойкой утрате жизнеспособности опухолевых клеток [8].

Эрибулин изначально был зарегистрирован FDA в 2010 г. в качестве 3 линии терапии у пациенток с метастатическим раком молочной железы (МРМЖ), ранее получивших по крайней мере 2 линии химиотерапии по поводу распространенного процесса, включавшие антрациклины и таксаны. Далее в 2011 г. ЕМА одобрила эрибулин в качестве 2 линии химиотерапии. Пациентки должны были получать антрациклины и таксаны или в адъювантном, или лечебном режиме. Основанием для регистрации препарата стало исследование III фазы EMBRACE [9], в котором эрибулин сравнивался с терапией по выбору врача у пациенток с МРМЖ, получивших ранее не менее 2 линий химиотерапии по поводу распространенного рака, но не более

5 цитотоксических режимов в общей сложности. В данном исследовании было выявлено достоверное улучшение общей выживаемости (ОВ) при лечении эрибулином по сравнению с терапией по выбору врача. Медиана ОВ в группе эрибулина составила 13,2 месяца по сравнению с 10,5 месяца в группе терапии по выбору врача (относительный риск [ОР] 0,81; 95% ДИ 0,67 – 0,96;  $p=0,01$ ). Эрибулин имел управляемый профиль безопасности с наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями (НЯ) в виде астении, утомляемости и нейтропении.

В результате эрибулин был зарегистрирован более чем в 50 странах, включая Россию, в качестве монотерапии у пациентов с мРМЖ.

Далее компания инициировала открытое рандомизированное исследование III фазы (301 исследование) по изучению эффективности эрибулина в сравнении с капецитабином при местнораспространенном или мРМЖ у пациентов, получавших ранее антрациклины и таксаны [10].

В исследовании 301 участвовали пациентки с меньшим числом линий химиотерапии в анамнезе, чем в исследовании EMBRACE. По результатам проведенного анализа статистически значимого преимущества эрибулина над капецитабином в отношении ОВ показано не было. Однако по данным подгруппового анализа медиана ОВ была более продолжительной на фоне терапии эрибулином, чем на фоне применения капецитабина у пациенток с HER2-негативной (15,9 и 13,5 месяца соответственно,  $p=0,03$ ) и тройной негативной формами рака молочной железы (14,4 и 9,4 месяца соответственно,  $p=0,0062$ ) [11].

Кроме того, совокупный анализ данных двух исследований (EMBRACE и 301) с учетом HER2 статуса и тройной негативной формы заболевания (был сделан по запросу Европейского агентства по контролю оборота лекарственных средств – ЕМА) продемонстрировал, что применение эрибулина сопровождалось улучшением ОВ в общей популяции по сравнению с контрольной группой [12]. Эта эффективность в отношении увеличения ОВ сохранялась в большинстве подгрупп пациенток. Наиболее показательные результаты в увеличении ОВ наблюдались у пациентов с HER2-негативной и тройной негативной формами заболевания.

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать вывод, что эрибулин действительно является активным и безопасным препаратом. В связи с чем представляет большой интерес получение собственного опыта использования эрибулина. В данной работе представлен собственный опыт применения препарата эрибулин в условиях реальной клинической практики.

## Пациенты и методы

В поликлиническом отделении МГОб №62 нами проведен анализ эффективности и безопасности применения эрибулина в реальной клинической практике. С февраля

2016 по февраль 2017 г. в нашем учреждении лечение эрибулином получили 34 пациентки с прогрессирующим мРМЖ в соответствии с показаниями к применению препарата, зарегистрированного в РФ. Все больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза, удовлетворительную функцию печени, почек и костного мозга, статус по шкале ECOG от 0 до 2. Все пациенты получили предшествующую терапию с использованием антрациклинов и таксанов по поводу местнораспространенного и/или метастатического рака.

Биологический подтип опухоли определялся по результатам иммуногистохимического исследования (ИГХ).

## Общая характеристика больных

Характеристики пациентов представлены на рис. 1, 2, 3.

Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 60 лет (от 39 до 79 лет). Среднее количество пораженных органов – 2 (1–4).

## Методика лечения

Пациентки получали эрибулин в дозе 1,4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно по 2–5 минут в 1 и 8 дни каждый 21-й день. В случае развития клинически значимой токсичности принималось решение о редукации дозы эрибулина до 1,1 мг/м<sup>2</sup> и далее до 0,7 мг/м<sup>2</sup>. Терапия эрибулином проводилась до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или отказа пациента от продолжения лечения. При необходимости больные получали симптоматическую терапию, включая введение колониестимулирующих факторов, эритропоэтина и т.д.

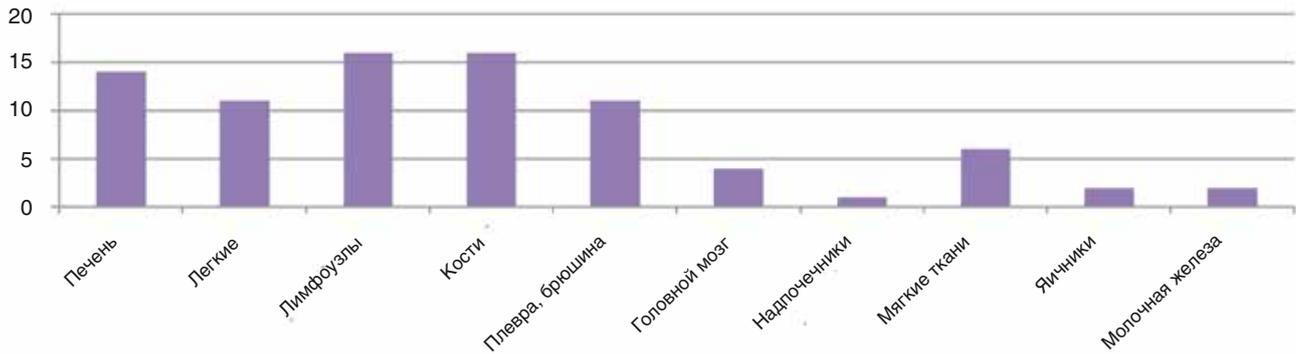
## Оценка результатов лечения

Целью данного анализа являлась оценка эффективности и безопасности применения эрибулина в клинической практике. Для оценки эффективности использовались частота объективных ответов (ЧОО), контроль роста опухоли (КРО), выживаемость без прогрессирования (ВБП).

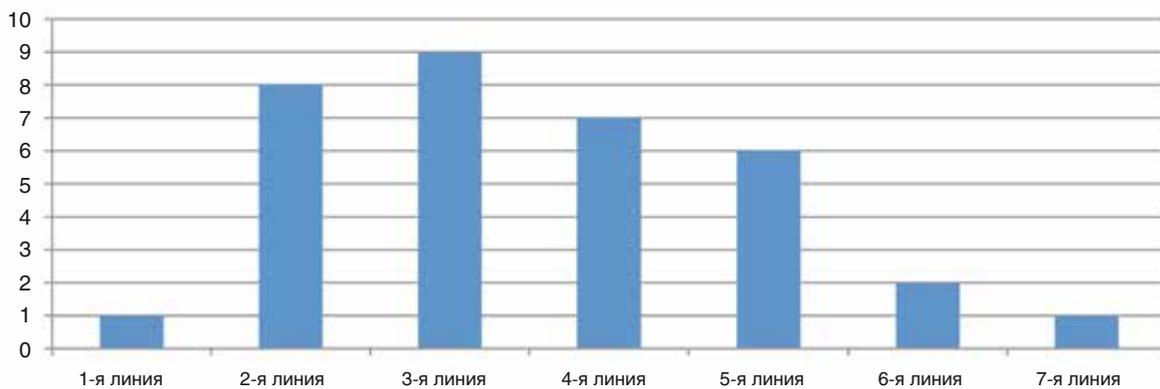
Отдаленные результаты лечения, такие как одно-, трехлетняя выживаемость, общая выживаемость и т.д., в нашем исследовании не оценивались.

Для оценки противоопухолевого ответа применялись различные методы диагностики, рутинно используемые в клинической практике, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), маммография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ).

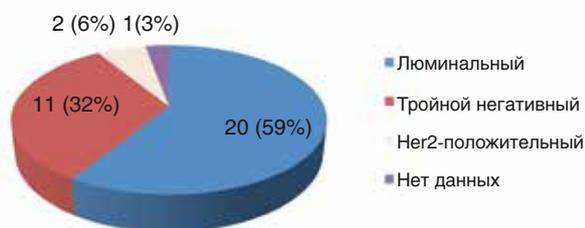
Под полной регрессией (ПР) понимали полное исчезновение всех проявлений болезни; под частичной регрессией (ЧР) – уменьшение очагов (в наибольшем измерении) бо-



**Рисунок 1.** Локализация метастазов РМЖ у пациенток, получивших терапию эрибулином (n=34)



**Рисунок 2.** Распределение больных в зависимости от линии терапии эрибулином (n=34)



**Рисунок 3.** Распределение биологических подтипов мРМЖ у пациенток, получивших терапию эрибулином (n=34)

## Результаты

### Пациентки

Исходные клинические данные пациенток представлены на рис. 1, 2, 3. Большинство пациенток (59%) имели люминальный фенотип опухоли, у 32% был тройной негативный фенотип опухоли и у 6% – HER2-положительные опухоли. У 3% больных рецепторный статус был не известен.

Пациентки получали эрибулин, начиная с первой и заканчивая 7-й линией химиотерапии. Большинство из них (27%) получили эрибулин в качестве третьей линии химиотерапии по поводу распространенного процесса.

Локализация метастазов была различной, включая метастазы в головной мозг – у 12% больных.

### Эффективность

Среднее число проведенных курсов химиотерапии эрибулином – 5 (от 2 до 10).

Частота объективного ответа составила 26,4%, из них 26,4% – частичные регрессии, полных регрессией отмечено не было. Контроль роста опухоли составил 58,8%, из них 26,4% было частичных регрессий, 32,4% – стаби-

лее чем на 30%; под стабилизацией болезни (СБ) – уменьшение очагов менее чем на 30% либо рост очагов не более чем на 20%; под прогрессированием болезни (ПБ) – рост очагов более чем на 20% либо появление новых очагов.

Частота объективного ответа – сумма полных и частичных регрессий.

Контроль роста опухоли – сумма полных, частичных регрессий, а также стабилизации заболевания.

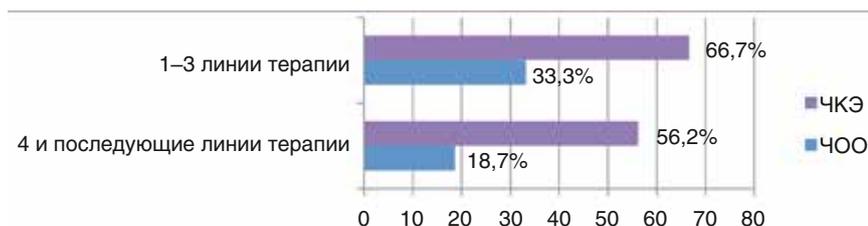
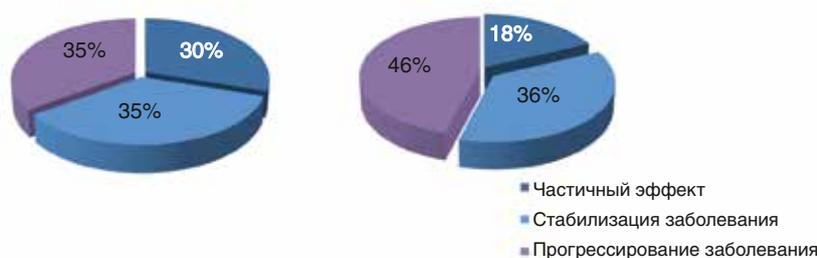
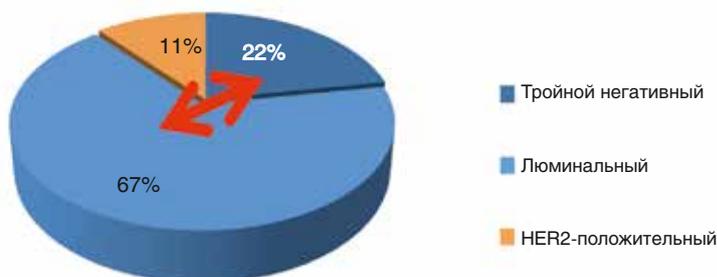
Подтверждения полной или частичной регрессии в нашем анализе мы не проводили.

Выживаемость без прогрессирования измерялась с даты начала терапии до прогрессии или смерти больного и рассчитывалась по методу Каплан-Майера.

Безопасность оценивалась в соответствии с критериями Национального института рака.

**Таблица 1.** Эффективность терапии эрибулином при мРМЖ (n=34)

Параметр	Значение	
	n	%
Полная регрессия	0	0
Частичная регрессия	9	26,4
ЧОО (ПР+ЧР)	9	26,4
Стабилизация заболевания	11	32,4
КРО (ПР+ЧР+СЗ)	20	58,8
Прогрессирование заболевания	14	41,2

**Рисунок 4.** Эффективность эрибулина при мРМЖ в зависимости от линии терапии (n=34)**Рисунок 5.** Эффективность терапии эрибулином в зависимости от биологического подтипа мРМЖ (слева – люминальный, справа – тройной негативный) (n=34)**Рисунок 6.** Распределение пациентов с частичной регрессией в зависимости от биологического подтипа мРМЖ (n=9)**Рисунок 7.** Эффективность эрибулина при терапии мРМЖ в зависимости от количества пораженных органов (n=34)

лизаций болезни. Прогрессирование болезни отмечено у 41,2% пациенток (табл. 1).

Эффективность эрибулина в зависимости от линии лечения была выше у больных, получавших препарат на более ранних этапах: ЧОО почти в 2 раза превосходила этот показатель по сравнению с пациентками, получавшими эрибулин в более поздних линиях (рис. 4).

При проведении подгруппового анализа эффективности эрибулина в зависимости от биологических подтипов мРМЖ были получены следующие результаты (рис. 6). Среди пациенток с люминальным фенотипом опухоли (n=20) у 6 пациенток (30%) зарегистрированы частичные ремиссии, у 7 пациенток (35%) – стабилизация заболевания, также у 7 пациенток (35%) – прогрессирование заболевания. Среди пациенток с тройным негативным фенотипом опухоли (n=11) у 2 (18%) отмечена частичная регрессия, у 4 (36%) – стабилизация заболевания и у 5 (46%) – прогрессирование заболевания (рис. 5).

В группе пациенток (n=9), у которых были зарегистрированы частичные регрессии, 6 (67%) имели люминальный фенотип опухоли, 2 (22%) – тройной негативный фенотип и 1 (11%) – HER2-положительный фенотип (рис. 6).

На рис. 7 представлен анализ эффективности эрибулина в зависимости от количества пораженных органов у пациенток с мРМЖ. Частичная регрессия и стабилизация заболевания регистрировались чаще при метастазах РМЖ в 1–2 пораженных органах по сравнению с более распространенным процессом (рис. 7).

Медиана ВВП на терапии эрибулином мРМЖ составила 4,09 (95% ДИ 2,6–6,53) месяцев (рис. 8).

## Безопасность

Нежелательные явления были зарегистрированы практически у всех пациенток, получавших эрибулин.

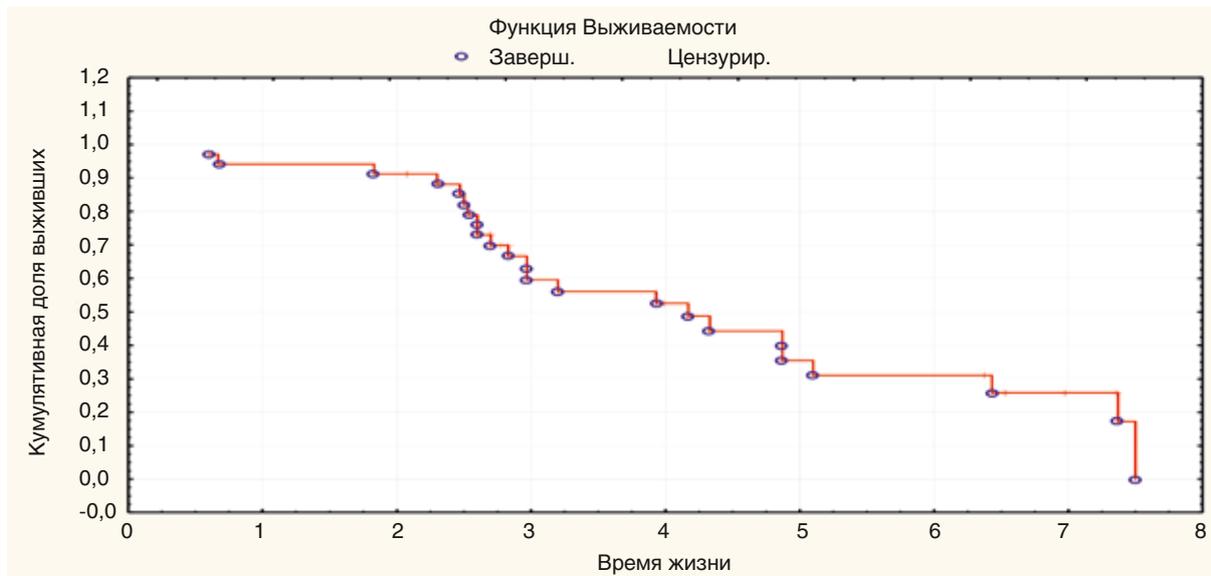


Рисунок 8. ВБП у пациенток с мРМЖ, получивших терапию эрибулином (n=34)

Наиболее частыми нежелательными явлениями оказались нейтропения, алоpecia, полинейропатия, тошнота, астения. В то же время нежелательные явления 3–4 степени отмечены лишь у 29,4% больных, среди которых 14,7% составляла полинейропатия и 14,7% – нейтропения.

Нейтропению 3–4 степени лечили приостановкой введения препарата, снижением дозы, а также введением КСФ.

5 больным (14,7%) потребовалась редукция дозы эрибулина в связи с токсичностью (нейтропения, полинейропатия). У одного пациента (2,9%) лечение было прекращено из-за нарастающей нейтропении. Летальных нежелательных явлений, связанных с лечением, на нашей практике не отмечалось.

## Обсуждение

### Анализ эффективности

Обобщенные данные по эффективности представлены в табл. 1. Частота объективного ответа составила 26,4%. Исходя из полученных данных, можно отметить высокую эффективность эрибулина в проведенном нами анализе. Для сравнения, ЧОО в исследовании EMBRACE составила 13% и 12% (оценка исследователя и независимая оценка) соответственно [9]; в исследовании 301 объективный ответ по оценке исследователей составил 16,1%, а по независимой оценке – 11,0% [10–11]. Высокая ЧОО в нашей работе, с одной стороны, говорит об эффективности препарата. Однако, с другой стороны, необходимо учитывать, что в нашем анализе мы не использовали критерии RECIST (что в условиях реальной клинической практики практически невозможно), как следствие, мы не подтвер-

ждали частичные регрессии через 4 недели, а сама оценка противоопухолевого ответа осуществлялась не только по КТ/МРТ, но также при помощи УЗ-диагностики, рентгенологических методов. Скорее всего, при строгом использовании критериев RECIST цифры объективного ответа были бы иными.

Также мы проанализировали зависимость объективного ответа от линии химиотерапии, в которой назначался эрибулин. Так, при назначении эрибулина в ранних линиях химиотерапии (1–3 линии) ЧОО составила 33,3%, если же эрибулин назначался начиная с четвертой линии химиотерапии и далее, ЧОО падала до 18,7%. Это также подтверждают результаты поданализа исследования EMBRACE, показавшие, что разница в ОБ между эрибулином и ТВВ выше в более ранних линиях лечения [13]. В целом эта закономерность вполне очевидна, т.к. эффективность противоопухолевых агентов всегда выше при назначении в ранних линиях лечения, чем при назначении в более поздних линиях.

При проведении подгруппового анализа лучшие результаты в отношении эффективности лечения получены среди пациенток с люминальным фенотипом опухоли (30% частичных регрессий, 35% стабилизаций заболеваний). Среди пациенток с тройным негативным фенотипом у 18% отмечена частичная регрессия, у 36% – стабилизация. Эти данные также вполне объяснимы с точки зрения биологии опухолевого роста. Люминальный фенотип опухоли имеет более благоприятное течение по сравнению с тройным негативным и Her2-позитивным фенотипами [14–17].

При оценке эффективности лечения в зависимости от количества пораженных органов выявлено, что у больных с менее распространенным опухолевым процессом (1–2 органа) отмечается более высокая эффективность

лечения (26% частичных регрессий и 42% стабилизаций заболевания) по сравнению с пациентами, у которых число пораженных органов больше (20% частичных регрессий и 20% стабилизаций заболевания).

Медиана безрецидивной (без прогрессирования) выживаемости в нашем исследовании составила 4,09 месяца, что сопоставимо с результатами, полученными в исследованиях EMBRACE и 301 – 3,6 и 4,1 соответственно (оценка исследователя) [9, 10, 11].

## Оценка безопасности

Эрибулин имел управляемый профиль безопасности. Наиболее клинически значимыми видами токсичности (3–4 степень) были нейтропения и полинейропатия. Нейтропения составила 14,7%, полинейропатия – 14,7%. Сравнивая полученные нами результаты с данными исследований EMBRACE и 301, можно отметить, что частота полинейропатии в нашем исследовании была выше, чем в указанных исследованиях. Для сравнения, полинейропатия 3 и 4 степени в исследовании EMBRACE составила менее 9%, а в исследовании 301 – 7% [9, 10, 11]. Эти различия можно объяснить тем, что большинство пациентов в нашей работе получали эрибулин, начиная с 3 линии химиотерапии и далее (см. рис. 2), соответственно, в предшествующих линиях они уже получили таксаны, многие

из них – винкаалкалоиды, препараты платины, т. е. агенты, обладающие нейротоксичностью. Как следствие, частота и степень тяжести полинейропатии у таких пациентов будет больше.

Анализируя полученные данные по нейтропении, следует сказать, что частота нейтропении 3–4 степени в нашем анализе значительно меньше, чем в исследованиях EMBRACE и 301 (45% и 45,7% соответственно) [9, 10, 11]. Как представляется, это связано с тем, что контроль крови в нашей работе по техническим причинам осуществлялся и фиксировался перед 1 и 8 днем введения эрибулина, но не на 15 день цикла – время ожидаемого падения лейкоцитов и нейтрофилов. В связи с чем данные по количеству нейтропений у нас, скорее всего, занижены, потому что именно на вторую-третью неделю приходится максимальные лейко- и нейтропении, что в нашей работе как раз не было зафиксировано.

Фебрильных нейтропений мы не отмечали, летальных нежелательных явлений, связанных с терапией эрибулином, также не фиксировалось.

Таким образом, основываясь на собственном опыте, можно заключить, что эрибулин действительно является активным препаратом с предсказуемым и управляемым профилем безопасности, удобным в использовании (5–7-минутная инфузия). Все это заслуживает дальнейшего изучения препарата как в терапии рака молочной железы, так и в лечении других опухолевых локализаций.

## Информация об авторах

**Дмитрий В. Филоненко**, дневной стационар № 1, МГОБ № 62, e-mail: filonenkodima@mail.ru

**Александр В. Белоногов**, дневной стационар № 1, МГОБ № 62

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-21-28

**For citation:** Filonenko D. V., Belonogov A. V. Eribulin mesylate: our experience in a real-life clinical setting. *Malignant Tumours* 2017; 4: 21–28. (In Russ.)

# Eribulin mesylate: our experience in a real-life clinical setting

**D. V. Filonenko, A. V. Belonogov**

Moscow City Oncological Hospital No. 62

**Background:** Eribulin mesylate was initially approved in 2010 by FDA as a third-line treatment for women with advanced breast cancer (ABC) pretreated with at least two lines of chemotherapy, and then in 2011 it was approved by EMA as a second-line therapy. Patients should have received an anthracycline and a taxane in either the adjuvant or metastatic setting. Since then, several studies have been conducted confirming its efficacy and safety. We report our experience of using eribulin in our centre in a real-life clinical setting.

**Materials and methods:** 34 patients with ABC were enrolled to receive eribulin. From February 2016 to February 2017, patients were treated with standard doses of eribulin and evaluated for toxicity and responses. All of them had previously received anthracyclines and taxanes in either the adjuvant or metastatic setting. Median age was 60 years (range: 39–79). ECOG performance status was 1 or 2 at the time of enrollment. Median number of cycles of eribulin was 5 (range 2–10). Patients received eribulin from first-line chemotherapy to seventh-line chemotherapy for ABC. Median number of involved visceral organs was 2 (range 1–4).

**Results:** There were no complete responses. Partial responses were achieved in 26.4% (9/34), stabilization of the disease in 32.4% (11/34) and progression of the disease in 41.2% (14/34) of patients. The median progression-free survival was 4.09 months (range: 2.6–6.53). Main toxicities (grade 3–4) included peripheral neuropathy and neutropenia. Neuropathy was marked in 14.7% (5/34) and neutropenia in 14.7% (5/34) of patients. Dose reductions were required in 14.7% (5/34) of patients because of neutropenia.

**Conclusion:** Our experience shows that eribulin has clinical activity as well as satisfactory tolerability in unselected patients in a real-life clinical setting. Thus, in our opinion, eribulin can represent a new option in treatment of ABC patients.

**Keywords:** eribulin, advanced breast cancer, experience, safety, efficacy, real-life clinical setting

## Information about the authors

**Dmitriy V. Filonenko**, Day Hospital No. 1, Moscow City Oncological Hospital No. 62, e-mail: filonenkodima@mail.ru

**Aleksandr V. Belonogov**, Day Hospital No. 1, Moscow City Oncological Hospital No. 62

## Литература • References

1. Towle M. J., Salvato K. A., Budrow J. et al. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B, *Cancer Res.*, 2001, Vol. 61, pp. 1013–1021.
2. Kuznetsov G., Towle M. J., Cheng H. et al. Induction of morphological and biochemical apoptosis following prolonged mitotic blockage by halichondrin B macrocyclic ketone analog E7389, *Cancer Res.*, 2004, Vol. 64, pp. 5760–5766.
3. Jordan M. A., Kamath K., Manna T. et al. The primary antimetabolic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth, *Mol. Cancer Ther.*, 2005, Vol. 4, pp. 1086–1095.
4. Okouneva T., Azarenko O., Wilson L. et al. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase, *Mol. Cancer Ther.*, 2008, Vol. 7, pp. 2003–2011.
5. Smith J. A., Wilson L., Azarenko O. et al. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability, *Biochemistry*, 2010, Vol. 49, pp. 1331–1337.
6. Wozniak K. M., Nomoto K., Lapidus R. G. et al. Comparison of neuropathy-inducing effects of eribulin mesylate, paclitaxel, and ixabepilone in mice, *Cancer Res.*, 2011, Vol. 71, pp. 3952–3962.
7. Thadani-Mulero M., Nanus D. M., Giannakakou P. Androgen receptor on the move: Boarding the microtubule expressway to the nucleus, *Cancer Res.*, 2012, Vol. 72, pp. 4611–4615.
8. Towle M. J., Salvato K. A., Wels B. F. et al. Eribulin induces irreversible mitotic blockade: Implications of cell-based pharmacodynamics for in vivo efficacy under intermittent dosing conditions, *Cancer Res.*, 2011, Vol. 71, pp. 496–505.
9. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study, *Lancet*, 2011, Vol. 377, pp. 914–923.
10. Kaufman P. A., Awada A., Twelves C. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane, *J. Clin. Oncol.*, 2015, Vol. 33, pp. 594–601.
11. Twelves C., Awada A., Cortes J., Yelle I., Velikova G., Olivo M., Song J., Dutcus C., Kaufman P. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer, *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 2016, Vol. 10, pp. 77–84.
12. Pivot X., Marme F., Koenigsberg R. et al. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy, *Ann. Oncol.*, 2016, Vol. 27, pp. 1525–31.
13. Blum J. L., Twelves C. J., Dutcus C. et al. Impact of the number of prior chemotherapy regimens on overall survival (OS) among subjects with locally recurrent or MBC treated with eribulin mesylate: results from the Phase III EMBRACE study, Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 8-12, 2010, San Antonio, TX, USA, P6-13-01.

14. Cheang M., Chia S., Voduc D. et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2009, Vol. 101, pp. 736–750.
15. Hammond M., Hayes D., Wolff A. Clinical notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2011, Vol. 29, pp. 1152–1162.
16. Perou C., Sorlie T., Eisen M. et al. Molecular portraits of human breast tumours, *Nature*, 2000, Vol. 406, pp. 747–752.
17. Blows F. M., Driver K. E., Schmidt M. K. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies, *PLoS Medicine*, 2010, No. 7 (5).

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-29-40

## Эффективность и токсичность альтернирующего многокомпонентного режима неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом

Игнатова Е.О., Фролова М.А., Стенина М.Б., Глазкова Е.В., Петровский А.В., Крохина О.В., Тюляндин С.А.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме:** Одним из путей улучшения результатов лечения больных местнораспространенным раком молочной железы с тройным негативным фенотипом (ТНРМЖ) является поиск максимально эффективных режимов неоадьювантной химиотерапии (ХТ), так как известно, что при достижении полной патоморфологической регрессии (пПР) прогноз заболевания существенно улучшается, приближаясь к прогнозу наиболее благоприятных подтипов. Целью исследования была оценка эффективности и токсичности неоадьювантного режима «карбоплатин АУС2 в/в капельно, паклитаксел 60 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно еженедельно 9 введений, далее доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно еженедельно 9 введений, циклофосфан 50 мг внутрь ежедневно и капецитабин 1500 мг внутрь ежедневно 9 недель» у больных местнораспространенным ТНРМЖ. В исследование были включены 45 больных с IIIA, IIIB, IIIC стадиями ТНРМЖ. Частота объективных эффектов во всей группе составила 40/45 (88,9%), из них полных регрессий – 7/45 (15,6%), частичных регрессий – 33/45 (73,3%). Из 45 больных, включенных в исследование, 44 были оперированы. У 27 из 44 (61,4%) оперированных больных достигнута пПР. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 71%, а 3-летняя общая выживаемость – 81%. Основными видами токсичности были нейтропения 3–4 ст. (40%), стоматит 1–3 ст. (55%), ладонно-подошвенный синдром 1–3 ст. (65%). Несмотря на относительно высокую токсичность лечения, изученный альтернирующий многокомпонентный режим обладал высокой эффективностью и позволил более чем у половины больных (61,4%) достичь пПР.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, тройной негативный фенотип, химиотерапия, полная патоморфологическая регрессия

### Введение

Появление и развитие новых медицинских технологий, в частности методик молекулярно-биологического и генетического исследования, существенно изменило наши представления о злокачественных опухолях. На смену привычным в онкологии нозологическим единицам пришли молекулярно-биологические подтипы, которые, несмотря на формальную принадлежность к одному и тому же заболеванию, фактически представляют собой самостоятельные патологические состояния с уникальными характеристиками. Рак молочной железы (РМЖ) – одна из первых опухолей, которая в результате молекулярно-генетических исследований разделилась на несколько подтипов, среди которых сегодня выделяют люминальные А и В, HER2-положительный и тройной негативный варианты. Последний характеризуется формальным отсутствием известных сегодня мишеней для «таргетного» воздействия – рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2, что, с одной стороны, делает понятным название – тройной негативный РМЖ (ТНРМЖ), а с другой стороны, объясняет тот факт, что химиотерапия (ХТ) остается до настоящего времени единственным доступным методом лечения. Следует подчеркнуть, что с молекулярной точки зрения ТНРМЖ – это также весьма разнородная группа заболе-

ваний, включающая опухоли с различными генетическими характеристиками и различным клиническим поведением: от относительно благоприятного до крайне агрессивного. В повседневной клинической практике термин «тройной негативный РМЖ» обычно отождествляется с базальноподобным вариантом, который составляет около 70% всех случаев ТНРМЖ, характеризуется высокой злокачественностью и быстрыми темпами роста, а также чрезвычайной изменчивостью в процессе лечения. Последнее обстоятельство определяет быстрое развитие устойчивости к лекарственной терапии и объясняет короткие сроки ремиссии и жизни больных ТНРМЖ, при том что первичная опухоль характеризуется высокой химиочувствительностью. Именно поэтому основной упор, особенно при раннем и местнораспространенном ТНРМЖ, делается на первичном лекарственном лечении, поскольку именно на этом этапе возможно излечение. Судьба больных метастатическим ТНРМЖ, к сожалению, неутешительна.

Как известно, неоадьювантная ХТ является обязательным этапом лечения больных первично неоперабельным ТНРМЖ, а у больных с первично операбельным процессом позволяет значительно уменьшить размер опухоли и у части больных выполнить органосохраняющие

операции. Хорошо известно также, что достижение полной патоморфологической регрессии (пПР) в первичной опухоли и метастазах в подмышечных лимфоузлах позволяет существенно улучшить прогноз заболевания [1–3]. С учетом высокой скорости пролиферации клеток ТНРМЖ одним из действенных способов повышения эффективности неoadъювантной ХТ является интенсификация лечения, например, с помощью «уплотнения» доз, т.е. сокращения интервалов между введениями химиопрепаратов [4, 5]. Показано, что еженедельное введение паклитаксела (по сравнению с режимом введения 1 раз в 3 недели) позволило на 40% снизить риск рецидива на протяжении 5 лет наблюдения у больных с отрицательными РЭ и РП в опухоли, в том числе с тройным негативным фенотипом. Для больных с гормонозависимыми опухолями данный показатель составил всего 20% [6]. Интенсификация адъювантной ХТ доксорубицином, циклофосфамидом и паклитакселом с введением препаратов каждые 2 нед. вместо каждых 3 нед. у больных с отрицательными РЭ, включая тройной негативный фенотип, позволило увеличить показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных с 63 и 68% до 70 и 75% соответственно [7]. В рамках исследования III фазы при использовании еженедельных введений доксорубицина в сочетании с постоянным приемом циклофосфамида внутрь удалось достичь пПР у 43% больных в сравнении с 26% больных, получавших стандартный режим АС (с внутривенным введением обоих препаратов) [8].

Еще одним возможным способом повышения эффективности ХТ ТНРМЖ является использование так называемых метрономных режимов. Считается, что частое введение химиопрепаратов в небольших дозах оказывает не только и не столько цитотоксический эффект, сколько антиангиогенный [9, 10]. Имеются данные об антиангиогенных эффектах метрономных режимов введения таких химиопрепаратов, как таксаны [11], антрациклины [12], циклофосфамид [13]. Стоит отметить, что целесообразность использования при ТНРМЖ бевацизумаба, обладающего доказанными антиангиогенными свойствами, пока остается спорным вопросом.

Наиболее эффективными препаратами при лечении РМЖ, в том числе с тройным негативным фенотипом, как известно, являются антрациклины и таксаны. Однако стандартные режимы ХТ с включением этих препаратов позволяют добиться пПР лишь у 20–40% больных ТНРМЖ [1, 3, 14–16]. В то же время в последние годы не ослабевает интерес к производным платины, добавление которых, по данным ряда авторов, может увеличить частоту пПР до 50–54% [17–21]. Неэффективность тех или иных лекарственных средств или их комбинаций при любой опухоли в настоящее время объясняется двумя основными причинами: исходной гетерогенностью опухоли (опухоль состоит из различных клонов, которые обладают разной чувствительностью к используемым препаратам) и ее

изменчивостью в процессе лечения (под воздействием препаратов в опухоли возникают мутации, обуславливающие формирование резистентности к этим препаратам). Поскольку ТНРМЖ характеризуется выраженной нестабильностью генома, определяющей быстрое привыкание опухоли к проводимому лечению, представляется логичной попытка применения альтернирующих режимов, предполагающих смену комбинаций химиопрепаратов, не вызывающих перекрестной резистентности. Несмотря на то, что последовательное назначение антрациклин- и таксансодержащих режимов является стандартом нео- и адъювантной ХТ, работ, посвященных изучению альтернирующих комбинаций с включением других химиопрепаратов при ТНРМЖ, немного. Medioni J. с соавт. сообщают о 40,9% пПР при использовании альтернирующего режима, включающего комбинации «гемцитабин + доцетаксел» и «эпирубицин + винорелбин» [22].

Мы попытались создать и изучить режим неoadъювантной ХТ, сочетающий в себе интенсификацию лечения, метрономные и антиангиогенные свойства и альтернирующую схему введения химиопрепаратов, включив в состав одного из режимов производное платины – карбоплатин. Целью нашей работы была оценка эффективности и токсичности последовательного назначения двух комбинаций «паклитаксел + карбоплатин» и «доксорубицин + циклофосфамид + капецитабин», назначаемых с неoadъювантной целью больным местнораспространенным ТНРМЖ.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 45 больных местнораспространенным (IIIA, IIIB, IIIC стадии) ТНРМЖ, получавшие лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в 2011–2014 гг. До начала лечения всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Для этого после общего осмотра и физикального обследования выполнялись маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и регионарных зон, УЗИ или компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной клетки, сцинтиграфия костей, а при наличии в них очагов повышенного накопления радиофармпрепарата – рентгенография этих участков скелета. В план обследования включались общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, электро- и эхокардиография, а также анализ крови на наличие мутаций генов BRCA1 и BRCA2, CHEK2. У всех пациенток до начала лечения выполнялась биопсия опухоли с целью получения опухолевой ткани для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований. Все больные, включенные в исследование, были в удовлетворительном общем состоянии, имели удовлетворительную функцию внутренних органов, морфологию

ческую верификацию диагноза, дали согласие на участие в исследовании.

Тройной негативный фенотип опухоли определялся с помощью ИГХ исследования. Выраженность экспрессии РЭ и РП оценивалась по методу Allred D.C. [23]. Отрицательными показателями РЭ и РП считались значения < 3 баллов. При сомнительном ИГХ результате определения HER2 (2+) дополнительно проводилось FISH исследование (флуоресцентная гибридизация *in situ*). Степень пролиферации опухоли Ki67 определялась методом ИГХ. Пороговое значение для определения уровня экспрессии Ki-67 считается 20%. Степень злокачественности опухоли определялась по модифицированной схеме Bloom-Richardson [24]. Определение в крови герминальных мутаций гена BRCA1 (185delAG, 5382insC, 4153delA, 4158A/G, C61G), BRCA2 (6174delT, N372H) и CHEK2 (1100CdelC) производилось методом Real-time ПЦР и секвенирования.

Все больные получали неoadъювантную ХТ по схеме:

- 1) паклитаксел 60 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день каждой недели + карбоплатин AUC2 в/в капельно в 1-й день каждой недели с 1-й по 9-ю недели лечения;
- 2) доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день каждой недели + циклофосфамид 50 мг/сут. внутрь ежедневно + капецитабин 1500 мг/сут. внутрь ежедневно с 10-й по 18-ю недели лечения.

Первоначально планировалось проведение 24-недельного режима, однако результаты лечения первых 5 пациенток показали, что выбранный режим обладает высокой токсичностью: у одной пациентки развилась герпесвирусная пневмония, у двух других пациенток – острый ларинготрахеит в сочетании со стоматитом 3 степени в одном случае и нейтропенией 4 степени – в другом, у двух пациенток – гематологическая токсичность 3-4 степени. В результате чего ни у одной больной не было проведено лечение в полном объеме. В связи с этим мы модифицировали схему лечения, редуцировав ее до 18-недельного режима. Однако результаты лечения этих 5 больных вошли в оценку эффективности.

Лечение начиналось при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН)  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л и числе тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9$ /л. Очередные введения паклитаксела и карбоплатина проводились при АЧН  $\geq 1,0 \times 10^9$ /л и числе тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9$ /л. Протоколом исследования была предусмотрена коррекция лечения в связи с токсичностью: при АЧН <  $1,0 \times 10^9$ /л и/или количестве тромбоцитов <  $100 \times 10^9$ /л, введение химиопрепаратов пропусклось до восстановления показателей крови до требуемых значений. При возникновении эпизода фебрильной нейтропении больные продолжали лечение всеми препаратами в прежних дозах после нормализации температуры и восстановления АЧН  $\geq 1,0 \times 10^9$ /л, но профилактически назначались антибактериальные препараты (амоксциллин/клавуланат 625 мг  $\times$  3 р/сут. внутрь, ципрофлоксацин 500 мг 2–3 раза в сутки, флуконазол 400 мг 1 раз в сутки 5 дней), при по-

вторном эпизоде фебрильной нейтропении, несмотря на прием АБ, лечение отменялось. При возникновении других видов токсичности 3–4 ст. лечение откладывалось до регрессии симптомов до  $\leq 1$  ст. Максимальная допустимая отсрочка лечения (при отмене всех препаратов) – пропуск 2 введений; при необходимости более длительного перерыва в лечении принималось решение о проведении оперативного лечения (в случае достижения операбельного состояния) из-за опасений прогрессирования болезни. В том случае, если опухоль оставалась неоперабельной, рассматривалась возможность смены режима на комбинацию «доксорубин + циклофосфамид + капецитабин».

На этапе лечения доксорубином, циклофосфамидом и капецитабином очередные введения доксорубина проводились при АЧН  $\geq 1,0 \times 10^9$ /л и числе тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9$ /л. Протоколом исследования была предусмотрена коррекция лечения в связи с токсичностью: при АЧН <  $1,0 \times 10^9$ /л, но  $> 0,5 \times 10^9$ /л и количестве тромбоцитов <  $100 \times 10^9$ /л, но  $> 75 \times 10^9$ /л введение доксорубина пропусклось, а прием циклофосфамида и капецитабина продолжался в прежних дозах; при АЧН <  $0,5 \times 10^9$ /л и/или тромбоцитах <  $75 \times 10^9$ /л лечение откладывалось до снижения степени токсичности до  $\leq 1$  ст. При явлениях ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) 3–4 ст. предусматривалась отмена капецитабина до уменьшения степени выраженности симптомов до  $\leq 1$  ст., при сохранении ЛПС > 1 ст., несмотря на отмену капецитабина, в течение более чем 2 недель капецитабин отменялся, введение доксорубина и прием циклофосфамида продолжались в прежних дозах; при снижении ФВЛЖ < 50% или на  $\geq 10\%$  от исходного уровня введение доксорубина прекращалось, прием циклофосфамида и капецитабина продолжался в прежних дозах. При возникновении эпизода фебрильной нейтропении больные продолжали лечение всеми препаратами в прежних дозах после нормализации температуры и восстановления АЧН  $\geq 1,0 \times 10^9$ /л, но профилактически назначались АБ; при повторном эпизоде фебрильной нейтропении, несмотря на прием АБ, лечение отменялось. При возникновении других видов токсичности 3–4 ст. лечение откладывалось до регрессии симптомов до  $\leq 1$  ст. Максимальная допустимая отсрочка лечения (при отмене всех трех препаратов) – пропуск 2 введений доксорубина или 2 недель приема циклофосфамида и капецитабина. При необходимости более длительного перерыва в лечении принималось решение о проведении хирургического лечения (в случае достижения операбельного состояния) из-за опасений прогрессирования болезни. В том случае, если опухоль оставалась неоперабельной, рассматривались альтернативные варианты ХТ. Профилактическое применение колониестимулирующих факторов не предусматривалось.

Эффективность лечения оценивались по критериям ВОЗ. Клиническая оценка эффекта производилась каждые 4 недели 1-ого и 2-ого этапов неoadъювантной ХТ

с использованием УЗИ молочных желез и регионарных зон, а также каждые 9 недель (т.е. при переходе с первого режима на второй и по окончании всего периода ХТ) – с использованием маммографии в сочетании с УЗИ молочных желез и регионарных зон. Кроме того, по окончании ХТ (перед хирургическим лечением) проводилось полное клиническое обследование для исключения прогрессирования во время ХТ.

Для оценки токсичности еженедельно выполнялся общий анализ крови, каждые 2 недели – биохимический анализ крови, а каждые 4 недели – коагулограмма. Оценку сократительной способности миокарда проводили каждые 9 недель.

Оценка токсичности каждого режима ХТ выполнена в соответствии с критериями NCI CTC v. 4. Для удобства статистической обработки 9-недельный период лечения был принят за 1 курс. Токсичность рассчитывалась в процентах от числа больных. В анализ токсичности вошли данные 40 пациенток; данные первых 5 больных не включены в анализ токсичности, так как в этой подгруппе проводился подбор дозового режима.

По окончании ХТ проводилось хирургическое лечение (радикальная резекция молочной железы или радикальная мастэктомия). В случае носительства наследственных мутаций генов BRCA1 и BRCA2 больным предлагалось выполнение одномоментной или отсроченной профилактической мастэктомии здоровой (контралатеральной) молочной железы в реконструктивно-пластическом варианте.

Оценка степени патоморфологической регрессии опухоли проводилась с использованием методики В. Chevallier, согласно которой 1 классу соответствовало отсутствие опухоли как макроскопически, так и микроскопически (Ch<sup>1</sup>); 2 классу – наличие карциномы *in situ* только в молочной железе без инвазивной опухоли и опухолевых клеток в лимфатических узлах (Ch<sup>2</sup>); 3 классу – наличие инвазивной карциномы со стромальными изменениями, такими как фиброз и склероз (Ch<sup>3</sup>); 4 классу – отсутствие или минимальные изменения структуры опухоли [25]. Морфологические признаки лечебного патоморфоза 1 и (или) 2 классов расценивались как пПР.

В том случае, если неoadъювантная ХТ была проведена в полном объеме, адъювантная ХТ не проводилась независимо от степени лечебного патоморфоза. Лучевая терапия назначалась по показаниям в зависимости от стадии опухолевого процесса и объема оперативного вмешательства.

Время до прогрессирования рассчитывалось от начала ХТ до момента прогрессирования, зафиксированного с помощью объективных методов обследования. Продолжительность жизни оценивалась от начала ХТ до момента смерти, наступившей от любой причины.

По своему дизайну представленная работа является нерандомизированным исследованием II фазы по оценке эффективности неoadъювантной ХТ у больных местнораспространенным первично неоперабельным ТНРМЖ.

Первичной целью (первичной конечной точкой) была оценка частоты пПР, вторичными целями (вторичными конечными точками) были оценка токсичности ХТ (частота побочных эффектов), 1- и 3-летняя безрецидивная выживаемость, 1- и 3-летняя общая выживаемость. При условии статистической ошибки I рода  $\alpha=0,05$ , ошибки II рода  $\beta=0,1$  и ожидаемом увеличении за счет исследуемой терапии частоты пПР с 35% до 60% в данное исследование необходимо было включить не менее 26 пациенток. С учетом вероятности потери части больных из-под наблюдения и отсутствия у них данных по первичной конечной точке (время до прогрессирования), запланированное для включения в исследование количество больных составило 45. Для сравнения качественных признаков использовался  $\chi^2$ -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel, STATISTICA 10.0 (StatSoft, USA).

### Характеристика больных

В исследование включены 45 больных местнораспространенным ТНРМЖ IIIA, IIIB, IIIC стадий. Медиана возраста составила 50 (27–69) лет. Подробная характеристика больных представлена в табл. 1.

В целом больные, включенные в исследование, характеризовались молодым возрастом и удовлетворительным общим состоянием, а также совокупностью морфологических и ИГХ признаков неблагоприятного прогноза: тройной негативный фенотип, высокий индекс пролиферации (медиана Ki67 – 70%), 2–3 степень злокачественности опухоли в 100% случаев среди больных, у которых данный показатель определялся.

У 6/43 (13,9%) пациенток была выявлена наследственная природа заболевания, о чем свидетельствовали обнаруженные в крови герминальные мутации BRCA1. У 5/6 (83,3%) больных ТНРМЖ с мутацией гена BRCA1 была отмечена отягощенная наследственность (наличие РМЖ и/или яичников у родственниц). Среди больных с отсутствием наследственных мутаций BRCA1, BRCA2, CHEK2 отягощенная наследственность была выявлена у 16/37 (43,2%) человек.

Диагноз «первично-множественные злокачественные опухоли» установлен у 3/45 (6,7%) больных и был представлен метакхронным РМЖ, сочетанием рака яичников и РМЖ, а также сочетанием рака эндометрия и РМЖ. У двух из трех больных с первично-множественными злокачественными опухолями были выявлены герминальные мутации BRCA1: у пациентки с метакхронным РМЖ и другой раком яичников и РМЖ.

**Таблица 1.** Характеристика больных ТНРМЖ, принявших участие в исследовании

Параметры	n=45
Медиана возраста, годы, (мин.-макс.)	50 (27–69)
Распределение по стадиям, n (%):	
III A	8/45 (17,8%)
• T1N2M0	1/45 (2,2%)
• T2N2M0	3/45 (6,7%)
• T3N1M0	3/45 (6,7%)
• T3N2M0	1/45 (2,2%)
III B	17/45 (37,8%)
• T4N0M0	1/45 (2,2%)
• T4N1M0	7/45 (15,6%)
• T4N2M0	9/45 (20%)
III C	20/45 (44,4%)
• T1N3M0	2/45 (4,4%)
• T3N3M0	6/45 (13,3%)
• T4N3M0	12/45 (26,7%)
Первично-множественные злокачественные опухоли:	3/45 (6,7%)
• метастатический рак обеих молочных желез	1/45 (2,2%)
• рак эндометрия и рак молочной железы	1/45 (2,2%)
• рак яичников и рак молочной железы	1/45 (2,2%)
Гистологический тип, n (%):	41/45 (91,1%)
• инвазивный рак неспецифического типа	1/45 (2,2%)
• инвазивный дольковый рак	1/45 (2,2%)
• рак с апокринной дифференцировкой	2/45 (4,4%)
• низкодифференцированный	2/45 (4,4%)
Степень злокачественности (определена у 44 больных), n (%):	23/44 (52,3%)
• 2	21/44 (47,7%)
• 3	
Медиана индекса пролиферации Ki 67, (мин.-макс.)	70 (12–96)
Мутации BRCA1 (определены у 43 больных), n (%)	6/43 (13,9%)

## Результаты

### Характеристика лечения

На момент анализа результатов неoadъювантную ХТ с использованием обоих режимов завершили все 45 больных, включенных в исследование. Первым пяти больным производился подбор дозового режима лечения, поэтому их данные включены только в анализ эффективности. Запланированный объем лечения с использованием комбинации «паклитаксел + карбоплатин» (9 еженедельных введений) во всей группе получили 37 из 40 (92,5%) больных;

Причинами досрочного окончания терапии среди 3 больных были: отмена карбоплатина после 9 недель лечения в связи с развитием аллергической реакции у двух пациенток, прогрессирование заболевания после 4 недель лечения у одной пациентки.

Запланированный объем лечения с использованием комбинации «доксорубин + циклофосфамид + капецитабин» во всей группе получили 31/40 (77,5%) больных.

Запланированный объем лечения (18 недель) получили в общей сложности 28 из 40 (70%) больных. После завершения неoadъювантной ХТ 44 из 45 больных полу-

чили хирургическое лечение. Причиной отказа от хирургического лечения у 1 больной было прогрессирование болезни на фоне обоих режимов неoadъювантной ХТ, в связи с чем операбельное состояние достигнуто не было. У данной пациентки первично диагностирован рак левой молочной железы T4N3M0, III C стадия. По результатам гистологического заключения: инвазивный рак неспецифического типа 2 ст. злокачественности, РЭ 0 баллов, РП 0 баллов, HER2 (1+), Ki67 25%.

### Эффективность

Режим «паклитаксел + карбоплатин», использованный на первом этапе неoadъювантной ХТ, позволил добиться объективных эффектов у 30/45 (66,7%) больных, в том числе у 2/45 (4,4%) больных – полной регрессии и у 28/45 (62,2%) – частичной регрессии опухоли. Стабилизация болезни была зафиксирована в 14/45 (31,1%) случаях. У 1 больной, как уже было отмечено выше, через 4 недели от начала лечения произошло прогрессирование болезни в виде увеличения площади опухолевой инфильтрации кожи молочной железы, в связи с чем пациентка была переведена на второй этап неoadъювантной ХТ с использованием режима «доксорубин + циклофосфан + капецитабин».

Режим «доксорубин + циклофосфан + капецитабин», использованный на втором этапе неoadъювантной ХТ, позволил увеличить частоту объективного эффекта с 66,7% до 88,9% (т.е. на 22,2%), в том числе полные регрессии были достигнуты у 7/45 (15,6%) больных, частичные регрессии – у 33/45 (73,3%) больных. Стабилизация болезни зафиксирована в 4/45 (8,9%) случаях. У пациентки с прогрессированием болезни на фоне ХТ паклитакселом и карбоплатином при смене режима отмечено прогрессирование заболевания в виде дальнейшего увеличения площади опухолевой инфильтрации кожи молочной железы с переходом на кожу спины, в связи с чем опухоль не достигла операбельного состояния и хирургический этап лечения не был выполнен. Пациентке было продолжено лечение по схеме этопозид 100 мг внутрь 1–10 день 21-дневного курса. Суммарно проведено 2 курса. В связи с развитием инфекции опухолевой инфильтрации кожи лечение завершено. Продолжительность жизни больной составила 7 месяцев.

Из 44 оперированных больных у 27 (61,4%) достигнута пПР в опухоли и удаленных лимфатических узлах (Ch1). Резидуальная опухоль в молочной железе и/или лимфатических узлах (Ch3+Ch4) определялась у 17/45 (38,6%). При этом наличие резидуальной опухоли и в лимфатических узлах, и в молочной железе выявлено у 9/17 (52,9%) больных. Полученные в работе результаты позволяют опровергнуть изначально сформулированную статистическую гипотезу о равной частоте достижения пПР исследуемого режима и стандартных антрациклин-таксансодержащих режимов.

**Таблица 2.** Основные показатели эффективности альтернирующего режима неoadьювантной ХТ у больных местнораспространенным ТНРМЖ

Основные показатели эффективности, n	Режим «паклитаксел + карбоплатин», n (%)	Режим «доксорубин + циклофосфамид + капецитабин», n (%)
Объективные эффекты:	30/45 (66,7%)	40/45 (88,9%)
• полные регрессии	2/45 (4,4%)	7/45 (15,6%)
• частичные регрессии	28/45 (62,2%)	33/45 (73,3%)
Стабилизация болезни	14/45 (31,1%)	4/45 (8,9%)
Прогрессирование болезни	1/45 (2,2%)	1/45 (2,2%)
Лечебный патоморфоз у больных, получивших хирургическое лечение, n (%):		
• полный лечебный патоморфоз (Ch1+Ch2)		27/44 (61,4%)
• резидуальная опухоль (Ch3+Ch4)		17/44 (38,6%)

Данные об эффективности альтернирующего режима неoadьювантной ХТ представлены в табл. 2.

При оценке влияния герминальных мутаций BRCA1 на эффективность неoadьювантной ХТ оказалось, что частота достижения пПР была выше в группе больных BRCA-ассоциированным ТНРМЖ (83,3% (5/6) больных) по сравнению с группой больных, у которых герминальные мутации BRCA1 выявлены не были (56,7% (21/37) больных) ( $p=0,4$ ).

При медиане длительности наблюдения 40,4 (23,6–56,3+) мес. у 13/45 (28,9%) больных зафиксировано прогрессирование болезни. Медиана времени до прогрессирования не достигнута, 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 71%. Среди больных с пПР рецидивы заболевания возникли у 5/27 (18,5%) больных, а среди больных с резидуальной – у 7/17 (41,2%) больных ( $p=0,16$ ).

Из 5 больных с пПР у одной пациентки прогрессирование заболевания произошло за счет метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, и у 4 пациенток – за счет метастатического поражения головного мозга.

Среди 7 пациенток с резидуальной опухолью у 3 больных прогрессирование заболевания произошло за счет метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, у 2 больных – за счет местного рецидива в послеоперационном рубце и поражения регионарных лимфатических узлов, у 1 больной – за счет поражения регионарных лимфатических узлов и лимфатических узлов средостения, у 1 пациентки выявлено метастатическое поражение головного мозга, местный рецидив и поражение регионарных лимфатических узлов.

Поражение головного мозга в общей сложности диагностировано у 5 из 13 запорогировавших больных.

На момент анализа результатов умерли 9/45 (20%) пациенток. Среди прооперированных больных с пПР умерли 4/27 (14,8%), среди больных с резидуальной опухолью – 4/17 (23,5%) ( $p=0,7$ ). Одна пациентка умерла от прогрессирования основного заболевания, не достигнув операбельного состояния. Медиана продолжительности жизни не достигнута. 3-летняя общая выживаемость во всей группе составила 81%.

### Токсичность

В анализ токсичности вошли данные 40 пациенток, не включены данные 5 больных, которым проводился подбор дозового режима. Поскольку использованный в данном исследовании режим неoadьювантной ХТ фактически состоял из двух самостоятельных комбинаций, мы проанализировали токсичность каждой из использованных комбинаций отдельно.

**Режим «паклитаксел + карбоплатин».** Основными клинически значимыми видами токсичности комбинации «паклитаксел + карбоплатин» были нейтропения (встречалась у всех больных), астения (отмечена у 20% больных) и аллергические реакции (частота составила 15%). Нейтропения 3–4 ст. за весь период лечения зафиксирована у 5/40 (12,5%) больных и требовала, согласно условиям протокола, приостановления лечения до восстановления показателей гемограммы. Эпизодов фебрильной нейтропении зарегистрировано не было. При этом инфекционные осложнения 2 ст. возникли у 2/40 (5%) пациенток. Другие гематологические осложнения 3–4 ст. не были выявлены. Тромбоцитопения 1 ст. зарегистрирована у 2/40 (5%) пациенток, анемия 1–2 ст. – у 2/40 (5%) больных. Из негематологических видов токсичности следует отметить периферическую нейропатию 1–2 ст. у 2/40 (5%) больных, а также аллергические реакции 1–2 ст. у 6/40 (15%) пациентов (у 4 больных причиной аллергических реакций стало введение паклитаксела, у 2 больных – введение карбоплатина).

У 3/40 (7,5%) больных побочные эффекты 3–4 ст. были причиной коррекции режима лечения. В результате коррекции режима лечения медиана реальной дозовой интенсивности для паклитаксела составила 59,1 (46,1–60) мг/м<sup>2</sup>/нед. (98,5% от запланированной), а медиана кумулятивной дозы паклитаксела – 540 (240–540) мг/м<sup>2</sup> (100% от запланированной). Медиана реальной дозовой интенсивности для карбоплатина во всей группе составила AUC 1,97/нед. (AUC 1,54/нед. – 2/нед.) (98,5% от запланированной), медиана кумулятивной дозы карбоплатина – AUC 18 (8–18) (100% от запланированной). Медиана реальной длительности лечения для комбинации паклитаксела и карбоплатина составила 9,1 (4,6–11,7) нед. при запланированной продолжительности 9 недель.

Полностью запланированные 9 еженедельных введений паклитаксела и карбоплатина получили 37 из 40 (92,5%) больных. Основные показатели токсичности комбинации «карбоплатин + паклитаксел» представлены в табл. 3.

**Режим «доксорубин + циклофосфамид + капецитабин».** У 22/40 (55%) больных на протяжении этого периода лечения отмечались побочные эффекты 3–4 ст., которые были причиной коррекции терапии. Основными клинически значимыми видами токсичности были ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), стоматит и гематологическая токсичность. ЛПС 1–3 ст. развился у 25/40 (62,5%) больных, в том числе 3 ст. – у 2/40 (5%) больных. В совокупности с другими видами токсичности ЛПС был причиной отмены лечения у 2 больных, а у остальных пациенток с данным осложнением требовал отсрочки лечения. Развитие стоматита 1–2 ст. отмечено у 18/40 (45%) больных, при этом стоматит 3 ст. был причиной приостановления лечения до уменьшения симптомов токсичности у 3/40 (7,5%) больных. Нейтропения 3–4 ст. за весь период лечения зафиксирована у 11/40 (27,5%) пациенток и требовала, согласно условиям протокола, приостановления лечения до восстановления показателей гемограммы. Вместе с тем фебрильная нейтропения была зафиксирована только в 1/40 (2,5%) случае. У 3/40 (7,5%) пациенток развитие глубокой нейтропении в совокупности с другими проявлениями токсичности стало причиной досрочного окончания лечения. Другие гематологические осложнения встречались редко, не достигали значительной степени выраженности и регрессировали к моменту очередного введения доксорубина. Так, тромбоцитопения 1 ст. развилась у 6/40 (15%) больных. У одной пациентки после 3 недель лечения диагностирована аутоиммунная тромбоцитопения. Проведение ХТ было отложено до восстановления показателей гемограммы и в дальнейшем возобновлено совместно с лечением аутоиммунной тромбоцитопении.

В результате коррекции режима ХТ медиана реальной дозовой интенсивности для доксорубина составила 23,5 (14,6–25) мг/м<sup>2</sup>/нед. (94% от запланированной), медиана кумулятивной дозы доксорубина составила 225 (50–225) мг/м<sup>2</sup> (100% от запланированной). Медиана реальной дозовой интенсивности для циклофосфамида составила 334,1 (262,5–350) (95,5% от запланированной), медиана кумулятивной дозы циклофосфамида составила 3150 (700–3150) мг (100% от запланированной). Медиана реальной дозовой интенсивности для капецитабина составила 10,2 (6,1–10,5) г/нед. (97,1% от запланированной), медиана кумулятивной дозы капецитабина составила 94,5 (21–94,5) г (100% от запланированной дозы). Медиана длительности лечения с использованием комбинации «доксорубин + циклофосфамид + капецитабин» составила 9,3 (3–11,2) нед. при запланированной продолжительности лечения 9 нед. Полностью запланированный объем лечения с использованием комбинации «доксорубин

+ циклофосфамид + капецитабин» во всей группе получили 31/40 (77,5%) больных. Данные о токсичности комбинации «доксорубин + циклофосфамид + капецитабин» представлены в табл. 3.

В общей сложности весь запланированный объем лечения (18 нед.) завершили 28/40 (70%) больных. Ни одна пациентка не погибла от токсических реакций в процессе ХТ и непосредственно после нее.

## Обсуждение полученных результатов

В нашем исследовании проанализирована эффективность и токсичность альтернирующего многокомпонентного режима неoadъювантной ХТ у больных местнораспространенным ТНРМЖ. При разработке режима мы руководствовались стремлением к максимальной непосредственной эффективности с достижением пПР у наибольшего количества больных, что существенно улучшает прогноз заболевания. Мы постарались использовать все современные возможности повышения эффективности ХТ, совместив интенсификацию лечения, включение в режим большого количества лекарственных средств с различными механизмами действия (в общей сложности в нашем режиме использованы 5 химиопрепаратов, в том числе производное платины карбоплатин), метрономные способы введения препаратов, отчасти имитирующие антиангиогенное воздействие. Основу нашего режима составили наиболее эффективные при РМЖ химиопрепараты – антрациклины и таксаны. Согласно данным литературы, частота пПР при включении в режимы ХТ антрациклинов и таксанов не превышает 40% [1, 3, 14–16], а добавление производных платины способно повысить результаты лечения до 50–54% [17–21].

С целью последовательного назначения альтернативных режимов ХТ, а также в связи с невозможностью одновременного назначения всех 5 препаратов из-за токсичности мы разбили весь период лечения на два этапа (по 9 недель каждый): на первом этапе больные получали комбинацию «паклитаксел + карбоплатин», на втором этапе – комбинацию «доксорубин + циклофосфамид + капецитабин» с приемом циклофосфамида и капецитабина внутрь. Режим «доксорубин + циклофосфамид + капецитабин» ранее был изучен в работе М.А. Скрыпниковой с соавт. и в группе больных местнораспространенным ТНРМЖ обеспечил достижение пПР в 35% случаев при лечении на протяжении 19 нед. При медиане времени наблюдения 33 мес. 3-летние безрецидивная и общая выживаемость составили 60%. Вероятность достижения пПР зависела от кумулятивной дозы доксорубина [26, 27]. В нашем исследовании применение альтернирующего многокомпонентного режима было значительно более эффективным и позволило у 88,9% больных достичь объективных эффектов, а у 61,4% больных – пПР. Полученные

**Таблица 3.** Токсичность комбинации «паклитаксел + карбоплатин» и комбинации «доксорубицин + циклофосфамид + капецитабин» (степень выраженности симптомов токсичности оценивалась по NCI CTC v4)

Симптомы токсичности	Карбоплатин + паклитаксел (n=40)	Доксорубицин + циклофосфамид + капецитабин (n=40)
Все симптомы токсичности: в т. ч. симптомы токсичности 3–4 ст.	5 (12,5%)*	22 (55%)*
<b>Гематологическая токсичность</b>		
Нейтропения, всего:		
1–2 ст.	40 (100%)	40 (100%)
3–4 ст.	5 (12,5%)	11 (27,5%)
Фебрильная нейтропения	–	1 (2,5%)
Анемия, всего:		
1–2 ст.	2 (5%)	2 (5%)
3–4 ст.	–	–
Тромбоцитопения, всего:		
1–2 ст.	2 (5%)	6 (15%)
3–4 ст.	–	1 (2,5%)
<b>Негематологическая токсичность</b>		
Стоматит, всего:		
1–2 ст.	1 (2,5%)	18 (45%)
3–4 ст.	–	3 <sup>1</sup> (7,5%)
Диарея, всего:		
1–2 ст.	–	4 (10%)
3–4 ст.	–	1 <sup>1</sup> (2,5%)
Тошнота/рвота, всего:		
1–2 ст.	2 (5%)	7 (17,5%)
3–4 ст.	–	–
Ладонно-подошвенный синдром, всего:		
1–2 ст.	–	24 (60%)
3–4 ст.	–	2 <sup>1</sup> (5%)
Аллергическая реакция, всего:		
1–2 ст.	6 (15%)	1 (2,5%)
3–4 ст.	–	2 <sup>1</sup> (5%)
Астения, всего:		
1–2 ст.	8 (20%)	25 (62,5%)
3–4 ст.	–	–
Периферическая нейропатия, всего:		
1–2 ст.	2 (5%)	–
3–4 ст.	–	–
Инфекционные осложнения, всего:		
1–2 ст.	2 (5%)	6 (15%)
3–4 ст.	–	1 <sup>1</sup> (2,5%)
Произведена модификация режима (снижение доз, увеличение интервалов между введениями) в связи с токсичностью	3 (7,5%)	22 (55%)
Завершили полностью запланированный объем лече- ния (9 недель)	37 (92,5%)	31 (77,5%)

\* % больных с данным осложнением; <sup>1</sup> токсичность 3 степени

в работе результаты позволяют опровергнуть изначально сформулированную статистическую гипотезу о равной частоте достижения пПР исследуемого режима и стандартных антрациклин-таксансодержащих режимов. Интересным оказался тот факт, что количество больных с пПР (61,4%) более чем втрое превысило количество больных, у которых клинически лечебный эффект был расценен как полная регрессия (15,6%).

Частота достижения пПР была выше в группе больных BRCA-ассоциированным ТНПМЖ (83,3%) по сравнению с группой больных, у которых герминальные мутации BRCA1 выявлены не были (56,7%), различия не достигли статистической значимости, возможно, из-за небольшого количества больных в исследуемой группе.

К моменту анализа результатов исследования медиана времени наблюдения за больными составила

40,4 (23,6–56,3+) мес., за этот период прогрессирование болезни было зафиксировано у 13 больных: у 7 больных с резидуальной опухолью после неoadъювантной ХТ, у 5 больных с пПР, а также у 1 пациентки с прогрессированием болезни в процессе ХТ, не достигшей операбельного состояния и не получившей хирургического лечения. У 11 из 13 (84,6%) больных прогрессирование произошло за счет метастатического поражения регионарных лимфоузлов, в том числе в сочетании с рецидивом в послеоперационном рубце (2 больных) и метастазами в лимфоузлах средостения (1 больная). Следует особо подчеркнуть, что у 4 из 11 (36,4%) больных с вторичным поражением региональных лимфатических узлов прогрессирование наступило в процессе ожидания лучевой терапии, отсрочка которой составила более 5 недель (причинами отсрочки лучевой терапии были медицинские и организа-

ционные факторы). В общей сложности у 5 из 13 (38,5%) больных были диагностированы метастазы в головном мозге, при том что на этапе скрининга ни у одной из этих больных не было никаких жалоб, подозрительных в отношении метастатического поражения головного мозга. Случаев прогрессирования болезни за счет висцеральных метастазов при данном сроке наблюдения не отмечено. Информация о характере прогрессирования представляется крайне интересной и важной, прежде всего, с практической точки зрения. Во-первых, необходимо начинать лучевую терапию как можно раньше после оперативного лечения; это обстоятельство диктуется быстрым темпом роста ТНРМЖ. Во-вторых, до начала ХТ желательное обследование головного мозга с помощью МРТ у всех больных местнораспространенным ТНРМЖ независимо от наличия специфических жалоб. Как известно, ТНРМЖ наряду с HER2-положительным вариантом характеризуется наибольшей (в сравнении с другими подтипами) частотой метастатического поражения головного мозга. Ранняя (доклиническая) диагностика церебральных метастазов позволит оптимизировать лечение этой категории больных: отказаться от неоправданных в данной ситуации интенсифицированных режимов ХТ, а также своевременно, до появления развернутых клинических симптомов, начать локальное лечение метастазов в головном мозге (лучевое, хирургическое).

К моменту анализа результатов умерли в общей сложности 9/45 (20%) больных. Причинами летальных исходов было прогрессирование РМЖ. В целом во всей группе трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 71%, а трехлетняя общая выживаемость – 81%. Эти результаты существенно выше, чем в работе М. А. Скрыпниковой, где 3-летние безрецидивная и общая выживаемость составили 60% [26]. Сравнить полученные нами результаты в отношении отдаленных результатов с результатами других, в том числе зарубежных исследований затруднительно в силу различий в характеристиках больных.

Анализ токсичности показал, что комбинация «паклитаксел + карбоплатин», использовавшаяся на первом этапе лечения, в целом обладала меньшей токсичностью по сравнению с комбинацией «доксорубин + циклофосфамид + капецитабин»: токсичность 3–4 ст. на первом этапе лечения зафиксирована лишь у 5/40 (12,5%) больных и проявлялась исключительно нейтропенией, в то время как на втором этапе более половины больных (55%) испытывали те или иные побочные эффекты 3–4 ст., в том числе частота нейтропении 3–4 ст. составила 27,5% (1 случай фебрильной нейтропении), тромбоцитопении 3–4 ст. – 2,5%, стоматита 3 ст. – 7,5%, диареи 3 ст. – 2,5%, ЛПС 3 ст. – 5%, аллергических реакций 3 ст. – 5%, инфекций 3 ст. – 2,5%. Полностью запланированный объем лечения (9 нед.) с использованием комбинации «паклитаксел + карбоплатин» смогли завершить 37/40 (92,5%) больных, а при использовании комбинации «доксорубин +

циклофосфамид + капецитабин» – только 31/40 (77,5%) больных. Отчасти это различие в проявлениях токсичности может быть связано с тем, что к моменту начала второго этапа резервы организма пациентов были уже истощены предшествующим лечением. Вместе с тем использованный нами альтернирующий многокомпонентный режим в целом обладал удовлетворительной переносимостью и управляемой токсичностью. Ни одна больная не погибла в процессе лечения от токсических реакций. Модификация режимов ХТ в связи с токсичностью не повлияла существенным образом на интенсивность лечения и кумулятивные дозы препаратов. В общей сложности весь запланированный объем лечения (18 нед.) завершили 28/40 (70%) больных.

В одной из последних работ, посвященных изучению очередного режима неоадьювантной ХТ ТНРМЖ, авторы пошли по другому пути, минимизировав количество препаратов в комбинации и исключив антрациклины вообще. Схема лечения предполагала введение доцетаксела в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с карбоплатином АUC 6 каждые 3 нед., всего проводилось 6 курсов в сопровождении колониестимулирующих факторов. В исследовании приняли участие 190 больных ТНРМЖ I – III стадий. Частота пПР во всей группе составила 55% и зависела от стадии заболевания: 63% – при I – II стадиях и 37% – при III стадии (p=0,002). Неожиданным оказался тот факт, что эффективность платиносодержащего режима не зависела от BRCA статуса: частота пПР равнялась 56 и 59% в группах с BRCA (-) и BRCA (+) РМЖ соответственно (p=0,83). Что касается токсичности, то в целом 83% больных в данном исследовании смогли закончить весь запланированный объем лечения, при этом токсические реакции 3–4 ст. возникли у 21% больных [28]. Полученные авторами результаты (частота пПР 37% в подгруппе больных с III стадией ТНРМЖ) все же ниже аналогичных показателей, достигнутых в нашем исследовании (61,4% пПР), при равной продолжительности лечения, что позволяет усомниться в целесообразности отказа от высокоэффективных и экономически доступных антрациклинов при лечении ТНРМЖ.

Таким образом, в контексте данных литературы соотношение эффективности и токсичности изученного нами альтернирующего многокомпонентного режима позволяет характеризовать его как высокоэффективный вариант неоадьювантной ХТ ТНРМЖ с приемлемой токсичностью. Данный режим может быть рекомендован для повседневного использования в лечебных учреждениях онкологического профиля, имеющих адекватное лекарственное обеспечение и достаточный опыт проведения интенсифицированных режимов ХТ.

## Информация об авторах

**Екатерина О. Игнатова**, к. м. н. научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: md.ignatova@gmail.com

**Мона А. Фролова**, к. м. н., старший научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: drfrolova@yandex.ru

**Марина Б. Стенина**, д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: mstenina@mail.ru

**Елена В. Глазкова**, аспирант, отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: mdglazkova@gmail.com

**Александр В. Петровский**, к. м. н., заместитель директора НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, email: alexpetrovsky@hotmail.com

**Ольга В. Крохина**, старший научный сотрудник, отделение реконструктивной и сосудистой онкохирургии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: kroha-os@mail.ru

**Сергей А. Тюляндин**, д. м. н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: stjulandin@mail.ru

---

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-29-40

**For citation:** Ignatova E. O., Frolova M. A., Stenina M. B., Glazkova E. V., Krokhina O. V. et al. Evaluation of efficacy and toxicity of neoadjuvant alternating chemotherapy in patients with locally advanced triple negative breast cancer. *Malignant Tumours* 2017; 4: 29–40. (In Russ.)

# Evaluation of efficacy and toxicity of neoadjuvant alternating chemotherapy in patients with locally advanced triple negative breast cancer

**E. O. Ignatova, M. A. Frolova, M. B. Stenina, E. V. Glazkova, O. V. Krokhina, A. B. Petrovsky, C. A. Tjulandin**

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

---

**Abstract:** One way to improve the results of treatment of patients with locally advanced triple-negative breast cancer (TNBC) is to find the most effective neoadjuvant chemotherapy regimen. It has been shown that patients (pts) with TNBC with pathological complete regression (pCR) after neoadjuvant chemotherapy have better survival. The aim of the study was to evaluate the efficacy and toxicity of induction chemotherapy regimen, including 2 consequent chemotherapy regimens: paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> IV weekly plus carboplatinum AUC2 IV weekly for 9 weeks, then doxorubicin 25 mg/m<sup>2</sup> IV weekly plus cyclophosphamide 50 mg per os q. i. d. plus capecitabine 500 mg t. i. d for 9 weeks. The study included 45 patients with TNBC, stages IIIA, IIIB, IIIC. Overall response rate was 40/45 (88,9%) with 7/45 (15,6%) of complete responses and 33/45 (73,3%) of partial responses. Forty-four patients underwent surgery. Twenty seven patients (61,4%) achieved pCR. Three-year disease-free survival was 71 % and overall survival was 81 %. The most common types of toxicity were neutropenia (40% grade 3–4), mucositis (55% grade 1–3) and hand-foot syndrome (65% grade 1–3). Despite relatively high toxicity this alternating multicomponent induction chemotherapy regimen had high efficacy. More than half of patients (61.4%) achieved pCR.

**Keywords:** breast cancer, triple negative phenotype, chemotherapy, pathological complete regression

---

## Information about the authors

**Ekaterina O. Ignatova**, MD, PhD, Research Associate, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: md.ignatova@gmail.com

**Mona A. Frolova**, MD, PhD, Senior Research Associate, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: drfrolova@yandex.ru

**Marina B. Stenina**, MD, DSc Med, Leading Research Associate, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: mstenina@mail.ru

**Elena V. Glazkova**, PhD-student, MD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: mdglazkova@gmail.com

**Alexander V. Petrovsky**, MD, PhD, Deputy Director, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com

**Olga V. Krokhina**, MD, Senior Research Associate, Department of Reconstructive and Vascular Oncosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, e-mail: kroha-os@mail.ru

**Sergei A. Tjulandin**, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, e-mail: stjulandin@mail.ru

## Литература • References

1. Liedtke C., Mazouni C., Hess K. R. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2008, Vol. 26, No. 8, pp. 1275–1281.
2. Esserman L. J., Berry D. A., De Michele A. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657, *J. Clin. Oncol.*, 2012, Vol. 30, No. 26, pp. 3242–3249.
3. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J. U. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes, *J. Clin. Oncol.*, 2012, Vol. 30, No. 15, pp. 1796–1804.
4. Стенина М. Б. Принципы лекарственной терапии местнораспространенного и метастатического рака молочной железы // Лекарственная терапия рака молочной железы. 2014. гл. 4. С. 147–160. [Stenina M. B. Printsipy lekarstvennoy terapii mestnorasprostranennogo i metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy, *Lekarstvennaya terapiya raka molochnoi zhelezy*, 2014, gl. 4. pp. 147–160 (In Russ.)].
5. Тюляндин С. А., Стенина М. Б., Фролова М. А. Тройной негативный рак молочной железы // Практическая Онкология. 2010. Т. 11. №4. С. 247–252. [Tyulyandin S. A., Stenina M. B., Frolova M. A. Troinoi negativnyi rak molochnoi zhelezy, *Prakticheskaya Onkologiya*, 2010, Vol. 11, No. 4, pp. 247–252 (In Russ.)].
6. Sparano J. A., Wang M., Martino S., Jones V., Perez E. A., Saphner T., Wolff A. C., Sledge G. W., Wood W. C., Davidson N. E. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2008, Vol. 358, No. 15, pp. 1663–1671.
7. Citron M. L., Berry D. A., Cirincione C. et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741, *J. Clin. Oncol.*, 2003, Vol. 21, No. 8, pp. 1431–1439.
8. Ellis G. K., Barlow W. E., Gralow J. R. Phase III comparison of standard doxorubicin and cyclophosphamide versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor as neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer: SWOG 0012, *J. Clin. Oncol.*, 2011, Vol. 28, No. 9, pp. 1014–1021.
9. Miller K. D., Sweeney C. J., Sledge G. W. Redefining the target: chemotherapeutics as antiangiogenics, *J. Clin. Oncol.*, 2001, Vol. 19, No. 4, pp. 1195–1206.
10. Seidman A. D., Hudis C. A., Albanell J. et al. Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 1998, Vol. 16, No. 10, pp. 3353–3361.
11. Muta M., Yanagawa T., Sai Y. et al. Effect of low-dose Paclitaxel and docetaxel on endothelial progenitor cells, *Oncology*, 2009, Vol. 77, No. 3-4, pp. 182–91.
12. Benbow U., Maitra R., Hamilton J. W., Brinckerhoff C. E. Selective modulation of collagenase 1 gene expression by the chemotherapeutic agent doxorubicin, *Clin. Cancer Res.*, 1999, Vol. 5, No. 1, pp. 203–208.

13. Browder T., Butterfield C. E., Kraling B. M., Shi B., Marshall B., O'Reilly M. S., Folkman J. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer, *Cancer Res.*, 2000, Vol. 60, No. 7, pp. 1878–1886.
14. Darb-Esfahani S., Loibl S., Muller B. M. Identification of biology-based breast cancer types with distinct predictive and prognostic features: role of steroid hormone and HER2 receptor expression in patients treated with neoadjuvant anthracycline/taxane-based chemotherapy, *Breast Cancer Res*, 2009, Vol. 11, No. 5, R69.
15. Rouzier R., Perou C. M., Symmans W. F. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy, *Clin. Cancer Res.*, 2005, Vol. 11, No. 16, pp. 5678–5685.
16. Carey L. A., Dees E. C., Sawyer L. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes, *Clin. Cancer Res.*, 2007, Vol. 13, No. 8, pp. 2329–2334.
17. Torrisi R., Balduzzi A., Ghisini R. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2008, Vol. 62, No. 4, pp. 667–672.
18. Silver D. P., Richardson A. L., Eklund A. C. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2010, Vol. 28, No. 7, pp. 1145–1153.
19. Byrski T., Huzarski T., Dent R. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients, *Breast Cancer Res Treat.*, 2014, Vol. 147, No. 2, pp. 401–405.
20. Frasci G., Comella P., Rinaldo M. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer, *Ann. Oncol.*, 2009, Vol. 20, No. 7, pp. 1185–1192.
21. Yerushalmi R., Hayes M. M., Gelmon K. A. A phase II trial of a neoadjuvant platinum regimen for locally advanced breast cancer: pathologic response, long-term follow-up, and correlation with biomarkers, *Clin. Breast Cancer*, 2009, Vol. 9, No. 3, pp. 166–172.
22. Medioni J., Huchon C., Le Frere-Belda M.-A. et al. Neoadjuvant Dose-Dense Gemcitabine plus Docetaxel and Vinorelbine plus Epirubicin for Operable Breast Cancer, *Drugs R D*, 2011, Vol. 11, No. 2, pp. 147–157.
23. Allred D. C., Harvey J. M., Berardo M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis, *Mod. Pathol.*, 1998, Vol. 11, No. 2, pp. 155–168.
24. Bloom H. J., Richardson W. W. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years, *Br. J. Cancer*, 1957, Vol. 11, No. 3, pp. 359–377.
25. Chevallier B., Roche H., Olivier J. P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate, *Am. J. Clin. Oncol.*, 1993, Vol. 16, No. 3, pp. 223–228
26. Frolova M., Skrypnikova M., Ignatova E., Petrovsky A., Stenina M., Ivankina O., Vishnevskaja Y., Tjulandin S. Neoadjuvant chemotherapy with metronomic doxorubicin, cyclophosphamide, and capecitabine in patients with locally advanced (LA) triple-negative breast cancer (TNBC), *ASCO Meeting Abstracts*, 2013., Vol. 31, No. 15, P. e12027
27. Скрыпникова М. А. Режимы химиотерапии с модификацией доз и интервалов введения при тройном негативном раке молочной железы: автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2011. 17 с. [Skrypnikova M. A. Rezhimy khimioterapii s modifikatsiei doz i intervalov vvedeniya pri troinom negativnom rake molochnoi zhelezy: Cand. med. sci. thesis, Moscow, 2011, 17 p. (In Russ.)]
28. Sharma P., Lopez-Tarruella S., Garcia-Saenz J. A. et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple negative breast cancer: Combined analysis of two cohorts. Author Manuscript Published, *Clin. Cancer Res.*, 2017, Vol. 23, No. 3, pp. 649–657 pp. 127–181.

# СУТЕНТ®: международный стандарт 1-й линии терапии мПКР при благоприятном и промежуточном прогнозе<sup>1-4</sup>

Контроль над заболеванием в 9 случаях из 10<sup>5-6</sup>

- 87% частота объективного ответа и стабилизации

Увеличение 5-летней выживаемости<sup>7</sup>

- 60,8 мес медиана общей выживаемости в восточно-европейской популяции

Оптимизация режима терапии<sup>8-11</sup>

- режим 2:1 позволяет улучшить переносимость терапии без снижения дозы с сохранением эффективности

мПКР – метастатический почечно-клеточный рак

**Литература:** 1. B. Ljungberg, K. Bensalah, A. Bex et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. EAU Guidelines (ISBN: 978-90-79754-98-4), available at website: <http://www.uroweb.org/guidelines/>. 2. B. Escudier, C. Porta, M. Schnitzler et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v58-v68, 2016. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer, Version 1.2017 – September 26, 2016. 4. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечно-клеточного рака. Версия 2015. RUSSCO ([\*\*Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сутент®\*\*](http://www.russcoweb.ru/standards/RUSSCO1_5_Molzer_RL_Hutson_TE_Vencuzak_E-et-al_Sunitinib-versus-interferon-alfa-in-metastatic-renal-cell-carcinoma_N_Engl_J_Med_2007_356(2):115-24_6_Molzer_RL_Hutson_TE_Vencuzak_E-et-al_Detrol-survival-and-objective-results-for-sunitinib-compared-with-interferon-alfa-in-patients-with-metastatic-renal-cell-carcinoma_J_Clin_Oncol_2009_27(22):3584-3590_7_Vidaljak_E_Gecci_L_Mardak_I-et-al_Central-and-Eastern-European-Experience-with-Sunitinib-in-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-A-Sub-analysis-of-the-Global-Expanded-Acceso-Trial_Pathol_Oncol_Res_(2015)21:775-782_DOI:10.1007/s12253-014-9889-0_8_Najjar_NG-et-al_Eur_J_Cancer_2014;50:1084-1089_9_Miyake_H-et-al_Med_Oncol_2015;32:78_10_Atkinson_BJ-et-al_J_Urol_2014;191(6):1116-1118_11_Braccia_S-et-al_Ann_Oncol_2015;doi:10.1093/annonc/mdv115(Engl)</p></div><div data-bbox=)

Регистрационный номер: ЛСР-002516/07

Международное непатентованное название: сунитиниб

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула содержит:

Активное вещество: сунитиниб малат 16,7 мг, 33,4 мг или 66,8 мг, что соответствует 12,5 мг, 25 мг или 50 мг сунитиниба. Вспомогательные вещества: маннитол (80,0 мг, 39,663 мг и 79,326 мг, соответственно), краскармеллоза натрия, повидон, магния стеарат.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противоопухолевое средство, ингибитор протеин-тирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE04

**Показания к применению**

- Гастроинтестинальные стромальные опухоли при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости;
- Распространенный или метастатический почечно-клеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения;
- Распространенный или метастатический почечно-клеточный рак при отсутствии эффекта от терапии цитотоксиками;
- Нерезектабельные или метастатические высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к сунитинибу или другим компонентам препарата;
- Тяжелая степень почечной недостаточности;

• Беременность и период кормления грудью;

• Детский возраст (эффективность и безопасность препарата Сутент® у детей не установлены).

**С осторожностью**

Сунитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала Q-T в эКГ, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты, или у пациентов с соответствующими заболеваниями сердца, брадикардией или нарушениями электролитного баланса, а также при почечной недостаточности и при легкой и средней степени почечной недостаточности. Требуется соблюдать осторожность и уменьшить дозу сунитиниба при одновременном приеме мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, которые могут повысить концентрацию сунитиниба в плазме крови, а также при одновременном применении с бисфосфонатами.

**Способ применения и дозы**

Внутри. Прием препарата не зависит от приема пищи. Гастроинтестинальные стромальные опухоли при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости; распространенный или метастатический почечно-клеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения или при отсутствии эффекта от терапии цитотоксиками: рекомендуемая доза препарата Сутент® составляет 50 мг в день внутрь в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет 6 недель. В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности суточная доза может быть уменьшена или увеличена на 12,5 мг и не должна составлять более 75 мг и более 25 мг.

В зависимости от индивидуальной безопасности и переносимости может потребоваться временное прекращение приема препарата.

Нерезектабельные или метастатические, высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания: рекомендуемая доза препарата составляет 37,5 мг ежедневно без перерыва. Доза препарата должна составлять не более 50 мг в день.

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

**Применение у больных с нарушением функции печени:** У пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности (класс A, B по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. Пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности (класс C по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендуется.

**Применение у больных с нарушением функции почек:** у больных почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (в том числе при проведении гемодиализа) не требуется коррекция начальной дозы препарата. Дальнейший подбор дозы следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости.

**Побочное действие**

Наиболее важными серьезными побочными явлениями, связанными с лечением препаратом Сутент®, являются: тромбоцитопения легкой степени (1%), тромбоцитопения (1%), острое кровячатание (0,9%), фибрилляция желудочков (0,4%), повышение артериального давления (0,4%), почечная недостаточность, сердечная недостаточность и перфорация кишечника.

Наиболее частыми побочными явлениями всех степеней, связанными с лечением препаратом Сутент®, (отмеченными более чем у 20% пациентов) являлись: усталость, желудочно-кишечные нарушения, такие как диарея, тошнота, стоматит, диспепсия и рвота, а также нарушения пигментации кожи.



Открывая возможности

Опыт, опираясь на данные о высокой эффективности, безопасности, удобстве применения, изменении окраски волос, восстановлении слизистой оболочки, астении, нарушении вкуса и аппетита.

**Передозировка**

Специфического антагониста не существует. При передозировке лечение симптоматическое. При необходимости, рекомендуется вызвать рвоту или провести промывание желудка.

Обратитесь к полной информации в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сутент®



ООО «Пфайзер Инновации»  
Россия, 123112, Москва, Пронинская наб., д. 10,  
БЦ «Башня на набережной» (Блок О)  
Тел: +7 (495) 287 50 00  
Факс: +7 (495) 287 53 00

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-42-47

## Результаты лекарственного лечения больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы при использовании схемы, включающей бевацизумаб, оксалиплатин и паклитаксел

О. В. Смирнова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер №1» Департамента здравоохранения Москвы, Россия  
<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

**Резюме:** Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым злокачественным заболеванием среди женщин. Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) представляет собой особый подтип, составляет 15% в структуре рака молочной железы, характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER-2 фактора. Для этого подтипа рака характерно агрессивное течение, преимущественное поражение молодых пациенток, неблагоприятный прогноз и высокий риск раннего прогрессирования заболевания с развитием отдаленных метастазов. Гетерогенность группы тройного негативного рака молочной железы, отсутствие привычных молекулярных мишеней для лекарственного воздействия (рецепторов гормонов и амплификации HER-2/neu) объясняет сложности в выборе тактики лечения. Менее 30% женщин с метастазами тройного негативного рака молочной железы живут более 5 лет. Все это указывает на необходимость в разработке новых схем противоопухолевой терапии, нехарактерных для других форм рака молочной железы, что позволит улучшить результаты лечения таких пациенток.

**Ключевые слова:** тройной негативный рак молочной железы, метастазы, химиотерапия, бевацизумаб, оксалиплатин, паклитаксел

В настоящее время рак молочной железы является самым часто диагностируемым злокачественным заболеванием среди женщин. В России число заболевших, у которых впервые выявлена злокачественная опухоль молочной железы, в течение последних 10 лет увеличивается в среднем на 3,6% ежегодно, причем более половины заболевших (53%) моложе 60 лет [1]. В США смертность от рака молочной железы снизилась почти на 40% за последние 30 лет в результате успехов в ранней диагностике и лекарственном лечении [2].

На основе молекулярно-генетических исследований были выделены 5 подтипов рака молочной железы, отличающихся по экспрессии рецепторов гормонов (эстрогена, прогестерона) и HER-2:

- люминальный А: ER (+) и/или PgR (+)/HER-2/neu (-);
- люминальный В: ER (+)/и/или PgR (+)/HER-2/neu (+);
- HER-2/neu (+) – нелюминальный: ER (-)/PgR (-)/HER-2/neu (+);
- тройной негативный: ER (-)/PgR (-)/HER-2/neu (-) [3].

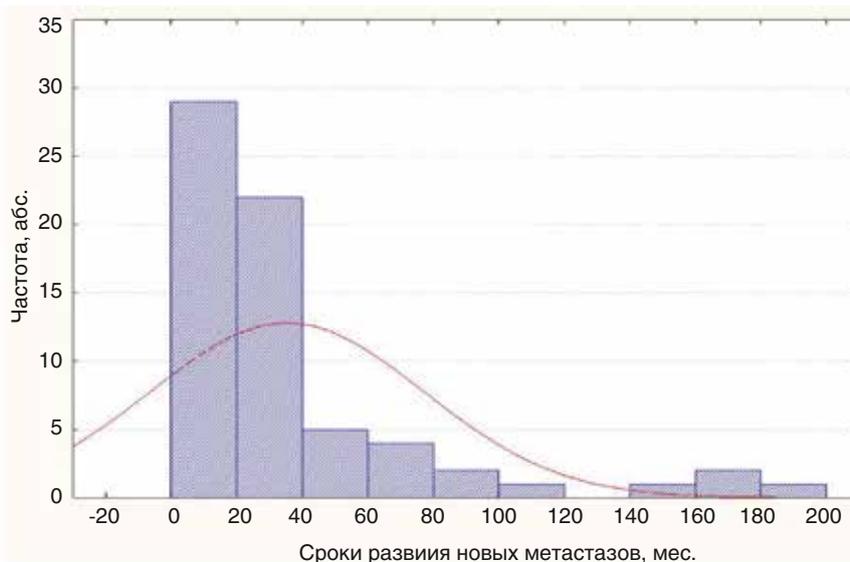
Тройной негативный рак молочной железы характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и амплификации HER-2, то есть основных опухолевых мишеней для лекарственного воздействия. ТНРМЖ составляет 15% от всей группы рака молочной железы, преимущественно встречается у молодых женщин, характеризуется агрессивным течением, ранним (в течение 3 лет от постановки диагноза) развитием местных и отдаленных метастазов с пораже-

нием висцеральных органов и/или поражением головного мозга [4].

Для ТНРМЖ характерна короткая безрецидивная и общая выживаемость по сравнению с другими подтипами рака молочной железы. Большинство пациенток умирают в течение 5 лет после постановки диагноза рака молочной железы [5]. Клинические исследования подтверждают, что общая выживаемость при метастазах тройного негативного рака молочной железы колеблется от 11 до 14 месяцев, что значительно короче, чем при других подтипах РМЖ [6, 7].

В последнее время выделяют другие генетические формы ТНРМЖ. Так, Lehmann с соавторами в 2011 г., основываясь на анализе генной экспрессии, описали 7 молекулярных подтипов тройного негативного рака молочной железы: базальноподобный 1 (BL1), базальноподобный 2 (BL2), иммуномодуляторный (IM), мезенхимальный (M), мезенхимальноподобный (MSL), люминальный андроген-рецепторный (LAR) и неклассифицируемый вариант (USN), что указывает на гетерогенность ТНРМЖ [8].

Выбор схемы лекарственного лечения больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы остается одной из главных проблем современной онкологии. До сих пор не разработаны единые стандарты лечения таких пациенток, режимы и схемы химиотерапии значительно различаются. Таким образом, разработка новых схем лекарственного лечения, нестандартных для других форм рака молочной железы, представляется актуальной



**Диаграмма 1.** Время до прогрессирования после окончания первичного лечения

задачей в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы.

В качестве одного из направлений в лечении больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы нами разработана новая высокоэффективная схема противоопухолевой терапии, включающая бевацизумаб, оксалиплатин и паклитаксел.

Бевацизумаб является гуманизированным противоопухолевым моноклональным антителом, которое препятствует процессу ангиогенеза за счет связывания с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и его нейтрализации. Бевацизумаб препятствует росту сети кровеносных сосудов, питающих ткани опухоли. Введение бевацизумаба приводит к подавлению метастатического прогрессирования заболевания и снижению микрососудистой проницаемости при различных опухолях, в том числе при раке молочной железы [9].

Оксалиплатин является противоопухолевым средством, производным платины, способен быстро взаимодействовать с ДНК, образуя внутри- и межспиральные сшивки, что блокирует ее синтез и последующую репликацию. В настоящее время оксалиплатин начинает широко применяться не только при раке толстой, прямой кишки и яичников, но и при раке молочной железы. Установлена возможность получения противоопухолевого эффекта при лечении оксалиплатином больных раком молочной железы в случаях резистентности к антрациклинам [9].

Паклитаксел специфически связывается с бета-тубулином микротрубочек, нарушая процесс деполимеризации этого ключевого протеина, что приводит к подавлению нормальной динамической реорганизации сети микротрубочек, которая играет решающую роль во время интерфазы и без которой невозможно осуществление клеточных функций в фазе митоза. Кроме того, паклитаксел вызывает

образование аномальных пучков микротрубочек в течение всего клеточного цикла и образование нескольких центриолей во время митоза [9].

Цель работы – улучшение непосредственных результатов лечения больных с метастазами ТНРМЖ при применении новой схемы лекарственного лечения с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела, которая ранее в клинической практике не применялась.

## Материалы и методы

В работу была включена 21 пациентка с тройным негативным раком молочной железы. Диагноз «рак» был подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим методами. Медиана возраста составила 54,0 (35–77) года.

Неoadъювантная химиотерапия была проведена 8 (38,1%) пациенткам из 21. Из них схемы с доксорубицином проведены 7 (87,5%) пациенткам.

20 (95%) пациенткам выполнено хирургическое лечение (1 больной в связи с исходной распространенностью заболевания хирургическое лечение не проводилось). Наиболее часто выполнялась мастэктомия по Мадден – 11 (55%) пациенткам из 20. 5 (25%) больным проведена мастэктомия по Пейти, 3 (15%) – радикальная резекция и 1 (5%) пациентке – мастэктомия по Холстеду.

13 (61,9%) из 21 пациентки назначалась адъювантная химиотерапия. 6 (46%) больным проведена адъювантная химиотерапия по схеме CAF, 3 (23%) пациентки получили химиотерапию по схеме AC, 3 (23%) больных – по схеме TAC, и схема «доцетаксел + цисплатин» проведена 1 (7,7%) пациентке.

3 (14,3%) из 21 пациентки получили как неoadъювантную, так и адъювантную химиотерапию.

13 (61,9%) пациенткам из 21 также была проведена лучевая терапия.

После манифестации прогрессирования заболевания больным выполнено комплексное обследование, включающее: клинические методы исследования; лабораторные методы обследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ крови на онкомаркер СА 15–3, анализ мочи, гистологическое и иммуногистохимическое исследование первичной опухоли и регионарных метастазов); методы визуализации метастазов (УЗИ, остеосцинтиграфия, КТ, МРТ, рентгенография).

При оценке сроков прогрессирования было отмечено, что они колебались от 2 до 181 мес., медиана составила 21,8 мес. У четверти пациенток генерализация процесса выявлена в период 9,8 мес. (первый год наблюдения), еще у четверти – после 37,7 мес. (после 3-х лет наблюдения).

Как видно из диаграммы 1, наибольшая частота выявления прогрессирования приходилась на срок до 20 месяцев.

По результатам обследования больных было получено, что поражение одного органа наблюдалось у 13 (61,9%) пациенток, из них метастатическое поражение легких выявлено у 4 (30,8%) больных, отдаленных лимфоузлов – у 4 (30,8%) пациенток, костей – у 2 (15,4%) больных, поражение только печени наблюдалось в 7,7% случаев. У 8 (38%) из 21 пациентки имелось множественное поражение различных органов и тканей. В частности, метастазы в легкие и печень встречались у 1 (12,5%) больной, метастазы в легкие и кости диагностированы у 1 (12,5%) пациентки, метастатическое поражение легких и кожи/мягких тканей – у 1 (12,5%) больной, метастазы в легкие и отдаленные лимфоузлы – у 1 (12,5%) пациентки, метастазы в печень, кожу и мягкие ткани – у 1 (12,5%) больной, метастазы в печень и отдаленные лимфоузлы выявлены у 1 (12,5%) пациентки. Множественные метастазы в кожу, мягкие ткани и отдаленные лимфоузлы диагностированы у 1 (12,5%) больной, метастазы в легкие, печень, лимфоузлы – также у 1 (12,5%) пациентки.

Выбор основных характеристик и статистических критериев при их сравнении осуществляли после изучения распределения признака и сравнения его с распределением Гаусса по критерию Колмогорова-Смирнова. Для числовых признаков с распределением, соответствующим распределению Гаусса, рассчитывали средние значения числовых признаков, стандартную ошибку среднего. Достоверность различий  $P$  рассчитывали дискриминантным анализом. При количестве групп более двух  $P$  рассчитывали с учетом множественности сравнений (по критерию Scheffe). Для признаков с распределением, значительно отличающимся от нормального, рассчитывали медиану, квартили и применяли непараметрические методы сравнения несвязанных признаков (Kruskal-Wallis Anova & Mediantest при количестве сравниваемых групп более

двух и Mann-Whitney при сопоставлении двух групп). При сравнении частот строили таблицы сопряженности признаков. Для расчета  $P$  использовали точный критерий Фишера (при небольших объемах групп) и непараметрический критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Проводили корреляционный анализ Spearman с расчетом коэффициента корреляции ( $r_s$ ) и уровня его значимости. Выживаемость больных рассчитывали методом Kaplan-Maier, различия выживаемости оценивали методом Log-Rank. Множественный анализ нескольких факторов проводили методом Proportionalhazard (Cox) regression Model. При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований» [10].

## Результаты исследования

В качестве 1 линии химиотерапии 21 больной по поводу метастазов тройного негативного рака молочной железы проводилась химиотерапия с включением бевацизумаба 10 мг/кг + оксалиплатина 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в 1 день и паклитаксела 135 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно во 2 день. Интервал между курсами – 3 недели.

Число курсов колебалось от 4 до 8. В 66,7% было проведено 6–8 курсов химиотерапии, в 33,33% случаев – 4 курса.

Оценка непосредственного лечебного эффекта проводилась после 2-х, 4-х, 6-и и последующих курсов химиотерапии.

Данные о лечебном эффекте схемы химиотерапии с включением бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела представлены в табл. 1.

Контроль заболевания, полная, частичная регрессия и стабилизация опухолевого процесса зарегистрированы у 14 (66,7%) больных. Полная регрессия метастазов была отмечена у 6/21 (28,6%) пациенток.

Длительность ремиссии колебалась при полном эффекте от 4 до 12 месяцев (в среднем 8 месяцев); при частичном эффекте – от 1 до 7 месяцев (в среднем 4 месяца).

Медиана времени до прогрессирования при полном эффекте составила 7 месяцев, а при частичном эффекте – 3, 4 месяца.

**Таблица 1.** Непосредственный эффект 1 линии химиотерапии

Объективный эффект	Число больных
Полный	6/21 (28,6%)
Частичный	7/21 (33,3%)
Стабилизация	1/21 (4,8%)
Прогрессирование	7/21 (33,3%)

Таблица 2. Непосредственный эффект химиотерапии при метастазах в легкие

Объективный эффект	Число больных с метастазами в легкие без вовлечения других органов (n=4)	Число больных с метастазами в легкие с вовлечением других органов (n=5)
Полный	1 (25%)	1 (20%)
Частичный	-	2 (40%)
Прогрессирование	3 (75%)	2 (40%)

Таблица 3. Непосредственный эффект химиотерапии при метастазах в печень

Объективный эффект	Число больных с метастазами в печень без вовлечения других органов (n=1)	Число больных с метастазами в печень с вовлечением других органов (n=4)
Полный	-	-
Частичный	-	1 (25%)
Прогрессирование	1 (100%)	3 (75%)

Таблица 4. Непосредственный эффект при метастазах в кости

Объективный эффект	Число больных с метастазами в кости без вовлечения других органов (n=2)	Число больных с метастазами в кости и легкие (n=1)
Полный	-	-
Частичный	1 (50%)	1 (100%)
Прогрессирование	1 (50%)	-

Таблица 5. Непосредственный эффект при метастазах в кожу и мягкие ткани

Объективный эффект	Число больных с метастазами в кожу и мягкие ткани без вовлечения других органов (n=2)	Число больных с метастазами в кожу и мягкие ткани с вовлечением других органов (n=3)
Полный	1 (50%)	2 (66,7%)
Частичный	1 (50%)	1 (33,3%)
Прогрессирование	-	-

Таблица 6. Непосредственный эффект при метастазах в лимфоузлы

Объективный эффект	Число больных с метастазами в лимфоузлы без вовлечения других органов (n=4)	Число больных с метастазами в лимфоузлы с вовлечением других органов (n=4)
Полный	3 (75%)	3 (75%)
Частичный	1 (25%)	-
Прогрессирование	-	1 (25%)

Кроме оценки общего непосредственного эффекта химиотерапии, был проведен анализ чувствительности метастазов в зависимости от их локализации.

Метастатическое поражение легких было диагностировано у 9 (42,8%) пациенток, из них у 4 (44,4%) больных имелись метастазы в легкие без вовлечения других органов, а у 5 (55,5%) больных – метастатическое поражение легких в сочетании с поражением других органов и тканей. Была проведена оценка непосредственного эффекта химиотерапии на метастазы в легкие, что представлено в табл. 2.

Таким образом, метастазы в легкие как при сочетанном поражении других органов, так и без него, оказались чувствительными в 44,4% случаев при применении схемы «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел».

Метастазы в печень выявлены у 5 (23,8%) больных, из них у 4 (80%) пациенток – в сочетании с метастатическим поражением других органов, у 1 (20%) больной – без вовлечения других органов и тканей (табл. 3).

Таким образом, метастазы в печень как при сочетанном поражении других органов, так и без него, оказались нечувствительными к схеме «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел».

У 3/21 (14,3%) пациенток имелись метастазы в кости, из них у 2 (66,7%) больных диагностировано метастатическое поражение костей без вовлечения других органов, а у 1 (33,3%) больной – сочетанное поражение костей и легких (табл. 4).

При метастазах в кости отмечена их частичная регрессия по данным обследования (остеосцинтиграфия, МРТ) у 2 больных.

Небольшое число больных с метастазами в печень и кости не позволяет высказаться об эффективности данной схемы химиотерапии. Однако указывает, что в отдельных случаях удается добиться частичной регрессии.

Метастатическое поражение кожи и мягких тканей выявлено у 5 (23,8%) пациенток, из них у 3 (60%) больных –

в сочетании с метастатическим поражением других органов, у 2 (40%) пациенток – без вовлечения других органов и тканей (табл. 5).

Таким образом, метастазы в кожу и мягкие ткани как при сочетанном поражении других органов, так и без него, оказались высокочувствительными к химиотерапии по схеме «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел», что позволяет добиться непосредственного эффекта в 100% случаев.

Метастазы в отдаленные лимфоузлы имелись у 8 (38,1%) пациенток, из них у 4 (50%) больных – в сочетании с поражением других органов и тканей, у 4 (50%) пациенток выявлено поражение лимфоузлов без вовлечения других органов. Непосредственный эффект при метастазах в лимфоузлы представлен в табл. 6.

Следует отметить высокую чувствительность метастазов в лимфоузлы к химиотерапии «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел».

Из токсических реакций при применении схемы «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» были отмечены нейротоксичность 1–3 ст. у 16/21 (76,2%) пациенток, нейтропения 3–4 ст. у 2/21 (9,5%) больных, тромбоцитопения 1 ст. у 1/21 (4,8%) пациентки, анемия 1–2 ст. у 5/21 (23,8%) больных, тошнота/рвота 1–2 ст. у 1/21 (4,8%) пациентки.

## Обсуждение

Тройной негативный рак молочной железы является агрессивным подтипом опухоли с высоким риском прогрессирования заболевания, ранним поражением внутренних органов и центральной нервной системы. Учитывая значительную молекулярную гетерогенность, интересным направлением в развитии лекарственной терапии метастазов ТНРМЖ является изучение нетипичных для лечения рака молочной железы схем.

## Информация об авторах

**Ольга В. Смирнова**, заочный аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова; врач-онколог химиотерапевтического отделения стационара Онкологического Клинического Диспансера № 1, e-mail: OlgaSmirnova198@mail.ru

Как видно из представленных результатов, лекарственное лечение с использованием новой схемы «бевацизумаб + оксалиплатин + паклитаксел» показало высокую эффективность у пациенток с метастазами тройного негативного рака молочной железы. В нашем исследовании при назначении новой схемы в качестве I линии объективный эффект составил около 67%, причем полный эффект наблюдался в 29% случаев. Среднее время до прогрессирования составило 8 мес. при полном эффекте и 4 мес. при частичном эффекте.

Наибольшая чувствительность к химиотерапии с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела зарегистрирована при метастазах в кожу, мягкие ткани и отдаленные лимфоузлы. Метастазы в легкие оказались чувствительными к проводимому лечению в 44% случаев. Кроме того, отмечается лечебный эффект при метастазах в кости и печень в отдельных случаях.

Токсичность при назначении схемы с бевацизумабом, оксалиплатином и паклитакселом была приемлемой и легко переносимой больными.

Учитывая небольшое число больных в исследуемой группе, окончательно высказаться об эффективности разработанной схемы не представляется возможным. Данное исследование демонстрирует общую тенденцию к улучшению результатов лечения мТНРМЖ при применении новых схем противоопухолевой терапии, нехарактерных для других подтипов РМЖ. Безусловно, требуется дальнейшее накопление материала с целью формулировки окончательного вывода о чувствительности или резистентности пациенток с мТНРМЖ к схеме противоопухолевой терапии с использованием бевацизумаба, оксалиплатина и паклитаксела.

Необходимы дальнейшие исследования непосредственной эффективности новых схем лекарственного лечения, в том числе с внедрением в широкую практику иммунных агентов, таких как пембролизумаб и атезолизумаб в монотерапии и в сочетании с химиотерапией.

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-42-47

**For citation:** Smirnova O.V. The results of a study of chemotherapy with bevacizumab, oxaliplatin and paclitaxel in patients with metastatic triple negative breast cancer. *Malignant Tumours* 2017; 4: 42–47. (In Russ.)

## The results of a study of chemotherapy with bevacizumab, oxaliplatin and paclitaxel in patients with metastatic triple negative breast cancer

O. V. Smirnova<sup>1,2</sup>

Clinical Oncology Dispensary No. 1 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**Abstract:** Breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed cancer among women. Triple negative breast cancer (TNBC) is a special subtype of BC, representing 15% of all breast cancers, is characterized by the absence of receptors to estrogen, progesterone and expression of HER-2 growth factor. This subtype carries an aggressive course, more frequently affects younger patients, a poor prognosis and a high risk of early recurrence with development of metastases. The heterogeneity of the disease and the absence of well-known molecular targets (hormone receptors and amplification of HER-2/neu) explains the complicity in choosing the optimal therapeutics regimens. Less than 30% of women with metastatic TNBC survive 5 years. There is a major need to develop new effective treatment options for patients with this aggressive subtype of breast cancer, that would lead to improve patient outcome.

**Keywords:** triple-negative breast cancer, metastases, chemotherapy, bevacizumab, oxaliplatin, paclitaxel

### Information about the authors

**Olga V. Smirnova**, MD, PhD student, Clinical Oncology Dispensary No. 1; Department of Oncology and Radiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: OlgaSmirnova198@mail.ru

### Литература • References

1. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, С. 38–43. [Chissov V. I., Dar'yalova S. L. *Onkologiya*, Moscow: GEOTAR-Media, 2009, pp. 38–43 (In Russ.).]
2. American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures*, Atlanta: American Cancer Society, 2016.
3. Prat A., Perou C. M. et al. Molecular stratification of triple negative breast cancer, *Mol. Oncol.*, 2010.
4. rvin W. J. Jr, Carey L. A. What is triple-negative breast cancer? *Eur. J. Cancer.*, 2008, Vol. 44 (18), pp. 2799–2805.
5. Dent R., Trudeau M., Pritchard A. L., Eklund A. C. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence, *Clin. Cancer Res.*, 2007, Vol. 13, pp. 4429–4434.
6. O'Shaughnessy J., Schwartzberg L., Danso M. A. et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2014, Vol. 32, pp. 3840–3847.
7. Twelves C., Cortes J., Vahdat L. et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2014, Vol. 148, pp. 553–561.
8. Lehmann B. D., Bauer J. A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies, *J. Clin. Invest.*, 2011, Vol. 121, pp. 2750–2767.
9. Гарин А. М., Базин И. С. Справочник по лекарственной терапии солидных опухолей. М.: ИНФОТЕХ; ЛЕКСПУС, 2015. С. 50–100. [Garin A. M., Bazin I. S. *Spravochnik po lekarstvennoy terapii solidnykh opukholey*, Moscow: INFOTEKH; LEKSUS, 2015, pp. 50–100 (In Russ.).]
10. ICH Guidelines, *Good Clin. Pract. J.*, 1998, Vol. 5, No. 4, pp. 27–37.

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-48-52

# Индивидуализация лечения пациентов с церебральными метастазами злокачественных опухолей. Прогностическая шкала TuNS

В. А. Алешин<sup>1</sup>, А. Х. Бекашев<sup>1</sup>, Д. М. Белов<sup>1</sup>, А. В. Зотов<sup>1</sup>, В. Б. Карахан<sup>1</sup>, Д. Р. Насхлеташвили<sup>1</sup>, Е. В. Прозоренко<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России

**Резюме:** Совершенствование диагностики и лечения онкологических пациентов, рост частоты распространенности и выявляемости метастатического поражения головного мозга делают вопрос выбора лечения своевременным и важным. В статье приводятся данные о современных прогностических шкалах для пациентов с церебральными метастазами солидных опухолей. Проводится анализ их особенностей. Описываются особенности выбора тактики и стратегии лечения пациентов с церебральными метастазами солидных опухолей в зависимости от различных прогностических факторов. Предлагается оригинальный вариант оценочной шкалы для определения возможностей лечения пациента с метастатическим поражением головного мозга. Для выбора тактики лечения пациентов с метастазами в головной мозг предлагается учитывать группы факторов: онкологические, неврологические (нейрохирургические), соматические (функциональные).

**Ключевые слова:** метастазы в мозг, прогностические факторы, нейроонкология, нейрохирургия, опухоли мозга

Метастазы различных солидных опухолей в головной мозг являются неблагоприятным вариантом развития онкологического заболевания и по ряду причин с каждым годом встречаются все чаще [1]. Причины роста церебрального распространения онкологического процесса парадоксальны – конечно, сказывается и рост общей заболеваемости, и старение населения, но также свою роль играют успехи лечения первичной опухоли и сопутствующей патологии, а также рост распространенности и качества диагностики, в частности – нейровизуализации.

Однозначных стандартов для лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга в настоящее время не существует. Свою роль играют и нейрохирургический, и лучевой, и лекарственный противоопухолевый этапы лечения. Важность каждой из указанных методик бесспорна, однако, несмотря на давность изучаемой проблемы, единого взгляда на решение до сих пор нет. Колоссальное влияние на принятие решения о выборе варианта воздействия оказывает прогресс – в возможностях нейрохирургического воздействия и анестезиологической курации пациентов, в возможностях лучевого и лекарственного противоопухолевого лечения. Радиологические методики лечения, в частности возможности локального воздействия, показывают результаты, в ряде случаев сопоставимые с прямыми нейрохирургическими вмешательствами [2]. Применение нейрохирургических вмешательств у пациентов с несолитарными церебральными метастазами редко рассматривается в онкологических клиниках, однако при анализе хирургической активности нейрохирургических стационаров такие вмешательства не редкость. Персонализация тактики и стратегии лечения пациентов в эпоху доказательной медицины становится неотделимой частью планирования судьбы пациента. В онкологи-

ческой клинике существует ряд прогностических шкал, позволяющих определять путь и ожидаемый результат лечения на начальных этапах. В нейроонкологии роль RPA-классификации первичных опухолей головного мозга и метастазов солидных опухолей обсуждается как в России [3], так и за рубежом [4]. Хочется отметить, что в этом году отмечается юбилей первой прогностической шкалы для пациентов с церебральными метастазами – RPA RTOG, разделившей пациентов на три значимые группы – благоприятную, неблагоприятную и промежуточную в зависимости от функционального статуса и активности онкологического процесса и возраста [5]. Неоднозначность актуальных работ нейроонкологической направленности заключается в том, что обычно тактика обсуждается больше с точки зрения какого-то одного определенного клинического направления – радиологического, химиотерапевтического, нейрохирургического [6]. Идея определения прогностических критериев для пациентов с распространенным онкологическим заболеванием основана на результатах ряда исследований, проведенных в Российском онкологическом научном центре в последние годы, выявивших возможность многолетней общей продолжительности жизни у пациентов с различными солидными опухолями с синхронным поражением головного мозга, – т.е. изначально прогностически неблагоприятных, ранее отправляемых на симптоматическую терапию. Прогностические факторы, рассматриваемые в большинстве общепринятых шкал, не в состоянии охватить весь спектр данных, а также позволить использование индивидуального подхода к каждому пациенту (табл. 1).

При определении прогноза во всех шкалах учитывается функциональный статус пациента, скромные цифры однозначно свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе.

Таблица 1. Сравнение прогностических шкал для пациентов с церебральными метастазами солидных опухолей

	Функц. статус	Возраст	Экстракран. метастазы	Контроль перв. опухоли	Кол-во узлов	Объем узлов	Гист.	О В Г М	Сопут. забол.	Стероидный тест
DS-GPA	■	■	■	■			■			
GGS	■	■	■							
RPA	■	■	■	■						
BSBM	■		■	■						
RADES-I	■	■	■					■		
RDAM	■								■	■
SIR	■	■	■		■	■		■		

GPA – градационная прогностическая оценка; DS-GPA – градационная прогностическая оценка с учетом диагноза; GGS – золотая градационная система; RPA – рекурсивный анализ распределенных групп; BSBM – базовая оценка церебральных метастазов; RADES-I – первый индекс Rades et al.; RDAM – Роттердамский индекс; SIR – шкала для радиохирургии

Но необходимо четко выделять причину тяжелого состояния больного – возможно, достаточно малоинвазивного воздействия для создания крепкого плацдарма для проведения дальнейшей противоопухолевой консервативной терапии.

Влияние возраста с учетом возможностей современных терапевтических воздействий и реанимационно-анестезиологической службы также может обсуждаться и не быть аксиомой. Необходимо также отметить, что с учетом физиологических особенностей у пожилых пациентов церебральное поражение может длительное время протекать бессимптомно (улучшая неврологический аспект функционального статуса).

Наличие экстракраниальных проявлений онкологического процесса – как первичной опухоли, так и вторичных поражений, – весьма важный прогностический фактор, однако не всегда учитывается динамика процесса, а также терапевтические резервы.

В существующих прогностических шкалах практически не учитываются структурные и нейровизуализационные особенности церебрального поражения. Количество метастатических узлов – с учетом возможностей интраоперационной навигации и микронейрохирургии – не всегда может однозначно определять неблагоприятный прогноз пациента [7]. Также весьма важно понимать структуру и локализацию очага. Крупный метастатический узел в доступных для резекции зонах и небольшое очаговое поражение в функционально неблагоприятных локализациях не могут выделяться в одну группу с классической точки зрения, но с учетом возможностей стереотаксической радиохирургии позитивные перспективы обеих ситуаций могут выровняться.

Важность морфологического варианта церебрального метастаза отмечается многими авторами, существуют большие мультицентровые исследования, учитывающие при анализе вид первичной опухоли [4]. Однако в последние годы, с возрастающей ролью таргетной противоопухолевой терапии и иммунотерапии, взгляды на возможности лечения некоторых групп пациентов меняются [8, 9]. Комплексный анализ генетического профиля опухоли

у пациентов с церебральными метастазами может существенно изменить подход к выбору стратегии лечения.

Наиболее активно применяется градационная прогностическая оценка (GPA), в последние годы – с учетом гистологического характера опухоли (DS-GPA), либо рекурсивный анализ распределенных групп (RPA). В обеих шкалах внимание уделяется одним и тем же прогностическим критериям – функциональному статусу, возрасту, экстракраниальному поражению, возможности контроля первичной опухоли. В более совершенном варианте градационной прогностической оценки, с учетом диагноза, к обсуждению добавляется еще и вид первичной опухоли.

Для пациентов с метастазами меланомы кожи сформирована специализированная шкала, учитывающая особенности течения этого заболевания. Однако стоит учитывать, что изначально msGPA учитывала функциональный статус пациента и количество церебральных метастазов [4]. Ряд исследователей добавляло к оценке прогноза уровень ЛДГ [10]. При анализе различных данных для оценки прогноза к значимым факторам, помимо функционального статуса и количества церебральных метастатических узлов, были добавлены объем экстракраниального поражения, лептоменингеальное распространение, BRAF статус [9].

Интересными являются результаты лечения при различных вариантах воздействия в большой группе пациентов, анализируемых по шкале DS-GPA [4]. Сравнивались результаты облучения всего головного мозга (ОВГМ), стереотаксической радиохирургии (СРХ), ОВГМ+СРХ, хирургического удаления (Х)+СРХ, Х+ОВГМ и Х+СРХ+ОВГМ при различных гистологических формах церебральных метастазов. Результаты распределились следующим образом. При оценке результатов лечения наихудшим вариантом во всех группах оказалось облучение всего головного мозга (табл. 2). Добавление прямого хирургического вмешательства в комбинациях с лучевыми методиками лечения показывало лучшие результаты при метастазах меланомы, почечноклеточного рака, опухолей ЖКТ и даже рака молочной железы.

**Таблица 2.** Медиана продолжительности жизни (месяцы) в зависимости от выбора стратегии лечения у пациентов с метастазами различных опухолей в головной мозг (Sperduto P. и др., 2012)

	ОВГМ	СРХ	ОВГМ+СРХ	Х+СРХ	Х+ОВГМ	Х+ОВГМ+СРХ
Немелкоклеточный рак легкого	3,42	9,92	12,59	11,86	11,66	12,06
Мелкоклеточный рак легкого	3,87	6,90	15,23	12,02	14,66	14,95
Меланома	2,86	7,26	6,67	12,78	11,10	13,11
Почечноклеточный рак	5,08	10,78	12,12	12,91	15,52	8,80
Рак молочной железы	5,55	13,80	15,47	21,68	18,23	15,80
Опухоли ЖКТ	2,92	7,33	7,13	9,76	10,37	7,92

При анализе данных табл. 2 необходимо четко понимать, что в большинстве случаев нейрохирургическое вмешательство предлагалось пациентам с классически благоприятным прогнозом – хороший функциональный статус, солитарное поражение. Однако верная оценка неврологического аспекта ухудшения функционального статуса с возможностью быстрого его улучшения после нейрохирургического вмешательства может существенно расширять показания к агрессивной хирургической тактике.

До настоящего времени остается не до конца решенным вопрос о проведении скрининга, направленного на раннее выявление церебрального поражения у пациентов с онкологическими заболеваниями. Общеизвестно, что ряд опухолей имеют большую частоту церебрального метастазирования – рак легкого, рак молочной железы, меланома. Это может быть связано как с биологическими особенностями первичной опухоли, так и с особенностями течения заболевания. Проведение скрининга, направленного на раннее выявление вторичного поражения головного мозга у пациентов с солидными опухолями, дает больше возможностей для выбора вариантов лечебного воздействия на метастаз.

При формировании плана лечения пациента с выявленным метастатическим поражением головного мозга целесообразно распределять данные по группам:

1. Онкологические (Tu (mor));
2. Неврологические (N (eurology)) – **Прогностическая шкала TuNS;**
3. Соматические (S (omatic)).

В первой группе рассматриваются первичная опухоль, распространенность и активность процесса, морфологические и иммуногистохимические особенности опухолевой ткани, наличие резервов терапии; во второй – зависимость функционального статуса от церебрального поражения, топографо-анатомические особенности церебральных метастазов, варианты нейрохирургического

воздействия; в третьей – возраст, функциональный статус, сопутствующие заболевания.

По нашему мнению, ведущим неблагоприятным прогностическим фактором при выборе варианта лечения пациента с церебральным метастатическим процессом должно являться сочетание активного системного прогрессирования и отсутствия резервов дальнейшего терапевтического воздействия. Сочетание современных возможностей нейрохирургии, лучевого лечения, лекарственной противоопухолевой терапии, а также высокий уровень терапевтической поддержки при анестезиолого-реанимационных мероприятиях позволяет расширять спектр пациентов для активного лечения.

Важным аспектом в нейроонкологической практике является определение стратегии лечения при первично распространенном онкологическом процессе. Сложность принятия решения состоит в том, что, с одной стороны, пациент с впервые выявленной первичной опухолью и отдаленным метастатическим поражением является пациентом с четвертой стадией заболевания и синхронность поражения является доказанным неблагоприятным прогностическим фактором, а с другой стороны, такие пациенты могут – в редких случаях – показывать неплохие цифры продолжительности жизни [11]. Выделение закономерностей для определения тактики лечения пациентов с первично-диссеминированным заболеванием может иметь важное значение.

Таким образом, существующие в настоящее время прогностические шкалы могут иметь рекомендательный характер, а стратегия лечения каждого пациента должна рассматриваться на мультидисциплинарном консилиуме с привлечением широкого спектра диагностов, морфологов и клиницистов. Систематизация данных иммуногистохимических исследований позволит выстраивать процесс лечения, но только с учетом клинко-рентгенологических данных.

## Информация об авторах

**Владимир А. Алешин**, к. м. н., научный сотрудник отделения нейрохирургического (онкологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: aloshin@mail.ru

**Али Х. Бекашев**, профессор, д. м. н., заведующий нейрохирургическим (онкологическим) отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

**Дмитрий М. Белов**, к. м. н., научный сотрудник нейрохирургического (онкологического) отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

**Андрей В. Зотов**, к. м. н., врач анестезиологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

**Владислав Б. Карахан**, профессор, д. м. н., ведущий научный сотрудник нейрохирургического (онкологического) отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

**Давид Р. Насхлеташвили**, к. м. н., старший научный сотрудник нейрохирургического (онкологического) отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

**Евгений В. Прозоренко**, к. м. н., ассистент кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-48-52

**For citation:** Aleshin V. A., Bekyashev A. H., Belov D. M., Zotov A. V., Karahan V. B. et al. Individualization of treatment of patients with cerebral metastases of malignant tumors. Prognostic scale TuNS. Malignant Tumours 2017; 4: 48–52. (In Russ.)

## Individualization of treatment of patients with cerebral metastases of malignant tumors. Prognostic scale TuNS

V. A. Aleshin<sup>1</sup>, A. H. Bekyashev<sup>1</sup>, D. M. Belov<sup>1</sup>, A. V. Zotov<sup>1</sup>, V. B. Karahan<sup>1</sup>, D. R. Naskhletashvili<sup>1</sup>, E. V. Prozorenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Abstract:** Improvement in the diagnosis and treatment of cancer patients, increase in frequency of prevalence and detection of metastatic lesions of the brain make the choice of treatment timely and important. The article presents data on the current prognostic scales for patients with cerebral metastases of solid tumors and the analysis of their features. The features of choice of tactics and strategy of treatment of patients with cerebral metastases of solid tumors depending on various prognostic factors are described. The original version of the rating scale for determining treatment options for patients with metastatic brain lesions is proposed. We suggest to consider oncological, neurological (neurosurgical), somatic (functional) groups of factors to choose the tactics of treatment of patients with brain metastases.

**Keywords:** brain metastases, prognostic factors, neurooncology, neurosurgery, brain tumors

### Information about the authors

**Vladimir A. Aleshin**, PhD, Research Scientist, Neurosurgery Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: aloshin@mail.ru

**Ali Kh. Bekyashev**, Professor, MD, Head of the Neurosurgery Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Dmitriy M. Belov**, MD, PhD, Research Scientist, Neurosurgery Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Andrey V. Zotov**, MD, PhD, Anesthesiology Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Vladislav B. Karahan**, professor, MD, Leading Researcher, Neurosurgery Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**David R. Naskhletashvili**, PhD, Senior Research Scientist, Neurosurgery Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Evgeniy V. Prozorenko**, PhD, Assistant Professor, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

## Литература • References

1. Torre L. A., Siegel R. L., Ward E. M., Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2016 Jan, Vol. 25 (1), pp. 16–27.
2. Голанов А. В., Банов С. М., Ильялов С. Р., Трунин Ю. Ю., Маряшев С. А., Ветлова Е. Р., Осинов И. К., Костюченко В. В., Далечина А. В., Дургарян А. А. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов. *Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко*. – 2016. Т. 80. №2. С. 35–46. [Golanov A. V., Banov S. M., Il'yalov S. R., Trunin Yu. Yu., Maryashev S. A., Vetlova E. R., Osinov I. K., Kostyuchenko V. V., Dalechina A. V., Durgaryan A. A. Radiokhirurgicheskoe lechenie metastazov v golovnoi mozg. Faktory prognoza obshchei vyzhivaemosti i intrakranial'nykh retsidivov, *Voprosy neirokhirurgii im. N. N. Burdenko*, 2016, Vol. 80, No. 2, pp. 35–46 (In Russ.)].
3. Измайлов, Т. Р., Даценко П. В., Панышин Г. А. Адаптированный вариант классификации RPA при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 1). *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи*. 2011. №3. С. 31–42. [Izmailov T. R., Datsenko P. V., Pan'shin G. A. Adaptirovannyi variant klassifikatsii RPA pri lechenii gliom vysokoi stepeni zlokachestvennosti (chast' 1), *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Federal'nogo agentstva po vysokotekhnologichnoi meditsinskoj pomoshchi*, 2011, No. 3, pp. 31–42 (In Russ.)].
4. Sperduto P. W., Kased N., Roberge D. et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases, *J. Clin. Oncol.*, 2012 Feb 1, Vol. 30 (4), pp. 419–425.
5. Gaspar L. Scott C, Rotman M. et al., Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1997 Mar 1, Vol. 37 (4), pp. 745–751.
6. Ruda R., Franchino F., Soffietti R. Treatment of brain metastasis: current status and future directions, *Curr. Opin. Oncol.*, 2016 Nov, Vol. 28 (6), pp. 502–510.
7. Карахан В. Б., Алешин В. А., Фу Р. Г., Крат В. Б. Одномоментное удаление двух метастазов рака легкого из разных областей головного мозга. *Современная Онкология*. 2005. Том 7. № 2. С. 66–68. [Karakhan V. B., Aleshin V. A., Fu R. G., Krat V. B. Odnomomentnoe udalenie dvukh metastazov raka legkogo iz raznykh oblastei golovnogo mozga, *Sovremennaya Onkologiya*, 2005, Vol. 7, No. 2, pp. 66–68 (In Russ.)].
8. Vaca S. D., Connolly I. D., Ho C., Neal J. et al. Commentary: Treatment Considerations for Patients With Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors, *Neurosurgery*, 2017 Aug 12, PMID: 28945866.
9. Wilkins A., Furness A., Corbett R. W. et al. The melanoma-specific graded prognostic assessment does not adequately discriminate prognosis in a modern population with brain metastases from malignant melanoma, *Br. J. Cancer*, 2015 Nov, Vol. 113 (9), pp. 127–181.
10. Nieder C. et al. Diagnosis-specific graded prognostic assessment score is valid in patients with brain metastases treated in routine clinical practice in two European countries, *Med. Sci. Monit.*, 2012, Vol. 18 (7), pp. CR450 – CR455.
11. Алешин В. А., Белов Д. М., Карахан В. Б., Бекашев А. Х. Нейрохирургические вмешательства у пациентов с метастазами рака легкого в головной мозг: факторы, влияющие на прогноз. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина*. 2016. Том 27. №2. С. 103–107. [Aleshin V. A., Belov D. M., Karakhan V. B., Bekyashev A. Kh. Neirokhirurgicheskie vmeshatel'stva u patsientov s metastazami raka legkogo v golovnoi mozg: faktory, vliyayushchie na prognoz, *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina*, 2016, Vol. 27, No. 2, pp. 103–107 (In Russ.)].

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-3-53-62

## Критерии отбора больных с высоким шансом достижения оптимальной и полной циторедукции

А. А. Румянцев, А. С. Тюляндина, И. А. Покатаев, Д. З. Купчан, С. А. Тюляндина

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», Москва, Россия  
Для корреспонденции: alexeymma@gmail.com

**Резюме:** Оптимальный подход к лечению пациенток с поздними стадиями рака яичников – краеугольный камень онкогинекологии. Современные рекомендации указывают на важность достижения полной или оптимальной циторедукции, а также на целесообразность назначения предоперационной химиотерапии пациенткам с низкой вероятностью их выполнения. Общепринятые критерии для отбора пациенток для первичной циторедукции и неоадьювантной химиотерапии отсутствуют. В данной статье систематизированы имеющиеся данные о прогнозировании результатов хирургического лечения пациенток на основе ряда клинических факторов, концентрации опухолевых маркеров и существующих прогностических моделей, основанных на результатах рентгенологических исследований (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография). Подробно рассмотрена роль диагностической лапароскопии как метода оценки резектабельности опухолевого процесса у больных с поздними стадиями рака яичников. Рассмотрены критерии отбора пациенток для назначения предоперационной химиотерапии в различных клиниках и их опыт по использованию существующих методов диагностики.

**Ключевые слова:** рак яичников, первичная циторедукция, интервальная циторедукция, неоадьювантная химиотерапия, критерии отбора

### Введение

Определяя тактику лечения при III-IV стадиях РЯ, врач должен выбрать, с чего начать: с проведения циторедуктивной операции или с неоадьювантной химиотерапии. Наиболее длительные показатели продолжительности жизни (ПЖ) отмечаются при достижении полной циторедукции – удалении всех макроскопических очагов опухоли. Любая остаточная опухоль ухудшает прогноз течения заболевания, ПЖ меньше при оптимальной циторедукции (остаточная опухоль  $\leq 1$  см), при больших размерах остаточной опухоли прогноз наименее благоприятный [1, 2].

К сожалению, во многих случаях достижение оптимальной или полной циторедукции на первом этапе лечения при поздних стадиях РЯ маловероятно по причине плохого общего состояния пациенток и/или диссеминации заболевания. Неоадьювантная химиотерапия позволяет уменьшить распространенность опухолевого процесса, облегчить проведение оперативного лечения и снизить риск послеоперационных осложнений.

Рандомизированные исследования CHORUS и EORTC продемонстрировали равную эффективность первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии, что вызвало рост популярности последней при поздних стадиях РЯ. При этом результаты вышеуказанных исследований подвергаются критике вследствие крайне низких показателей ПЖ пациенток [3, 4]. В данной статье мы постарались оценить имеющуюся доказательную базу, касающуюся критериев отбора пациенток для выполнения первичной и интервальной циторедукции.

### Российские и международные рекомендации

Рекомендации **Российского Общества Клинической Онкологии (RUSSCO) и Ассоциации Онкологов России (АОР)** отдают предпочтение первичной циторедуктивной операции при всех стадиях РЯ, при этом подчеркивается важность достижения полной или оптимальной циторедукции. Предоперационная химиотерапия – опция для пациенток с высокой вероятностью неоптимальной циторедукции по причине выраженной распространенности опухолевого процесса или неудовлетворительного соматического статуса пациенток [5, 6].

Рекомендации **Американского Общества Клинической Онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) и Американского Общества Онкогинекологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO)** отдают предпочтение первичной циторедукции при удовлетворительном состоянии пациенток и высокой вероятности полной/оптимальной циторедукции. Предоперационная химиотерапия предпочтительна при низкой вероятности их достижения в силу общего состояния пациентки и/или распространенности опухолевого процесса. При этом остается широкая «серая зона», в которую попадают пациентки с хорошим общим состоянием и имеющие потенциально резектабельный опухолевый процесс, – в этой категории пациенток допустимы оба подхода [7].

Рекомендации **Национальной Сети Специализированных Онкологических Центров (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)** считают первичную циторедукцию

оптимальным методом первоначального лечения пациентов с РЯ. По мнению экспертов NCCN, предоперационная химиотерапия целесообразна только при лечении пациентов с выраженной диссеминацией РЯ и/или находящихся в неудовлетворительном состоянии. Подчеркивается, что оценивать возможность выполнения первичной циторедукции должен хирург-онкогинеколог [8].

Таким образом, российские и международные рекомендации, за исключением указаний на неудовлетворительное состояние пациенток, не приводят каких-либо критериев отбора пациенток для выполнения первичной циторедукции или назначения предоперационной химиотерапии.

### Международные рандомизированные исследования

Исследования CHORUS и EORTC показали равную эффективность первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии при поздних стадиях РЯ [9,10]. Тем не менее показатели ПЖ в группах первичной циторедукции этих исследований (22,6 и 29,0 мес.) значительно уступают современным результатам лечения пациенток [4]. В предыдущей статье мы попытались проанализировать современные данные по сравнительной эффективности предоперационной химиотерапии и первичного хирургического лечения [11].

В метаанализе (n=1220) была проведена оценка результатов этих исследований в зависимости от стадии РЯ и размеров опухолевых очагов [12]. В подгруппе IIIС стадии РЯ при максимальном размере опухолевых очагов  $\leq 5$  см (n=266) 5-летняя ПЖ составила 31,1% в группе первичной циторедукции по сравнению с 19,9% в группе предоперационной химиотерапии (отношение рисков [ОР] 1,26; p=0,092). Обратная ситуация наблюдалась при IV стадии заболевания (n=230): показатель 5-летней ПЖ составил 9,0% и 14,4% соответственно (ОР 0,76; p=0,048).

Эти результаты показывают, что при IIIС стадии РЯ и размерах опухолевых очагов до 5 см предпочтительна первичная циторедукция, в то время как при IV стадии может быть целесообразна неoadъювантная химиотерапия. Отметим, что на показатель  $\leq 5$  см, вероятно, оказало влияние низкое качество хирургического лечения, которое привело к малому количеству оптимальных циторедуктивных вмешательств.

Преимущества неoadъювантной химиотерапии при IV стадии РЯ следует интерпретировать с осторожностью: результаты других исследований указывают, что в этой категории пациенток первичная циторедукция позволяет добиться хороших результатов лечения. В исследовании Winter и соавторов среди пациенток с IV стадией РЯ (n=360) медиана ПЖ составила 28 мес., в подгруппе полной циторедукции (n=29) этот показатель достиг 64 мес. [13].

### Концентрация СА-125 как показатель резектабельности опухоли

Изучению связи концентрации СА-125 и результатов хирургического лечения РЯ было посвящено множество исследований. Chi и соавторы в 2000 г. в ретроспективном исследовании (n=100) показали, что вероятность оптимальной циторедукции резко снижается при концентрации СА-125  $>500$  Ед/мл – ее частота в данной подгруппе пациенток составила 22% по сравнению с 73% в подгруппе с меньшей концентрацией СА-125 [14].

При этом более поздние данные показывают, что концентрация СА-125 перед оперативным лечением может отражать распространенность опухоли, но не позволяет прогнозировать результаты хирургического лечения. Chi и соавторы в 2009 г. провели повторный анализ влияния концентрации СА-125 на результаты оперативного лечения в условиях широкого использования расширенных хирургических вмешательств (n=277). У 94% пациенток была IIIС-IV стадия заболевания, полная и оптимальная циторедукция были достигнуты у 25% и 55% пациенток соответственно [15]. Концентрация СА-125  $>500$  Ед/мл, а также другие уровни этого маркера не позволяли прогнозировать полную или оптимальную циторедукцию в условиях изменившейся хирургической практики. Примечательно, что при концентрации СА-125  $>500$  Ед/мл у 50% пациенток потребовались обширные вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости по сравнению с 27% при меньшей концентрации СА-125. Другие исследования также не выявили прогностической роли СА-125 в результатах хирургического лечения [16].

Таким образом, высокая концентрация СА-125 не является фактором риска неудовлетворительных результатов оперативного лечения, но может указывать на необходимость расширенных хирургических манипуляций для достижения адекватного объема резекции опухоли.

### Компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография

Поскольку инструментальные методы исследования считаются основополагающими при планировании оперативного вмешательства, многие исследования были посвящены разработке моделей, позволяющих прогнозировать результаты хирургического лечения. Изучалось влияние ряда факторов, включая поражение диафрагмы, лимфатических узлов, «панцирного сальника», органов желудочно-кишечного тракта и т. д. Специфичность моделей на этапе разработки достигала 100% [17–19].

Так Dowdy и соавторы в 2004 г. продемонстрировали, что наличие диффузного утолщения брюшины  $>4$  мм в  $\geq 2$  зонах (например, диафрагма, передняя брюшная стенка, таз) и массивного асцита ( $\geq 2/3$  КТ снимков брюшной

Таблица 1. Шкала Fagotti

Орган	2 балла	0 баллов
Брюшина	Массивный канцероматоз или диффузная миллиарная диссеминация	Резектабельные участки канцероматоза
Диафрагма	Распространение по диафрагме, наличие сливающихся узлов	Незначительное поражение диафрагмы
Брыжейка	Крупные узлы или вовлечение корня брыжейки (ограничение подвижности сегментов кишки)	Мелкие узлы, которые возможно удалить или выполнить коагуляцию
Большой сальник	Распространение опухоли до большой кривизны желудка	Незначительное поражение
Кишечник	Необходимость в резекции	Резекция не требуется
Желудок	Проращение в стенку желудка	Стенки не вовлечены
Печень	Любые очаги на поверхности	Печень не вовлечена

≥8 баллов – нерезектабельный опухолевый процесс

<8 баллов – потенциально резектабельный опухолевый процесс

полости) резко снижает вероятность достижения оптимальной циторедукции ( $p < 0,0001$ ). Чувствительность модели составила 52%, специфичность – 90% [20]. Также существуют модели, основанные на результатах инструментальных исследований и клинико-лабораторных данных: Suidan и соавторы в 2014 г. создали модель, включавшую следующие параметры [21]:

- возраст пациента ≥60 лет (1 балл);
- концентрация СА-125 в плазме крови ≥500 Ед/мл (1 балл);
- общий статус по шкале ASA 3–4 балла (3 балла);
- увеличение супраренальных лимфатических узлов >1 см; диффузные адгезии и утолщения стенок тонкой кишки (1 балл за каждый признак);
- опухолевые очаги >1 см вблизи селезенки; в брыжейке тонкой кишки; у корня верхней брыжеечной артерии (2 балла за каждый признак);
- метастазы в малом сальнике >1 см (4 балла).

Каждый из перечисленных признаков был ассоциирован с повышением риска неоптимальной циторедукции ( $p < 0,05$ ). Риск неоптимальной циторедукции при 0 баллов составлял всего 5%, при 5–6 баллах – 34%, при ≥9 баллах – 74%.

Роль более современных методов, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), остается недостаточно изученной, хотя ряд исследований показал перспективность этих направлений. МРТ может превосходить КТ по чувствительности и специфичности при оценке наличия опухолевого поражения брюшины [22]. На основе МРТ Casper и соавторы разработали модель для отбора пациенток для первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии [23]:

- общий статус по шкале ASA – 3–4 балла (2 балла);
- наличие >1 опухолевого очага на поверхности диафрагмы (1 балл);
- поражение брюшины в различных зонах брюшной полости (1–9 баллов в зависимости от количества вовлеченных участков);

- поражение следующих органов (1 балл за каждый): печень, ворота печени, селезенка, сосуды или брыжейка тонкой кишки, слепая кишка или илеоцекальный переход, прямая кишка или ее сосуды.

В соответствии с моделью первичная циторедукция предпочтительна при <6 баллов, предоперационная химиотерапия при >11 баллов, в спорных случаях (6–11 баллов) предлагается диагностическая лапароскопия. При сумме баллов >11 только в 4% случаев была достигнута оптимальная циторедукция. Модель позволяет выделить пациенток с низкой вероятностью оптимальной циторедукции, однако ее валидации проведено не было.

Некоторые работы указывают на высокую диагностическую точность диффузионно-взвешенной МРТ (чувствительность до 87,5%), а также ПЭТ/КТ, однако эти результаты на данный момент не были подтверждены и валидированы в крупных исследованиях [24, 25]. Предпринятые попытки валидации отдельных моделей заканчивались неудачно: их чувствительность при попытке внешней валидации (в других клиниках) снижалась до 15–79%, специфичность – до 32–64%, что недостаточно для надежного отбора пациенток для проведения первичной циторедукции или назначения предоперационной химиотерапии [16, 26, 27]. Вероятными причинами этого являются различия в диагностическом оборудовании и квалификации радиологов, равно как и в навыках оперирующих хирургов.

## Лапароскопия

Невозможность прогнозирования полной/оптимальной циторедукции при помощи неинвазивных методов послужило причиной для начала исследований, посвященных изучению возможностей лапароскопии в отборе пациенток для проведения первичной циторедукции. Наиболее известной является шкала Fagotti (табл. 1), разработанная в 2006 г. Она предполагает лапароскопическую оценку распространенности РЯ для выделения пациенток с низкой вероятностью оптимальной циторедукции [28].

В ходе исследования ( $n=64$ ) авторы изучили роль различных прогностических факторов и выявили, что пациентки с  $\geq 8$  баллами по шкале Fagotti имеют крайне низкую вероятность оптимальной циторедукции (остаточная опухоль  $\leq 1$  см). Специфичность модели достигла 100%, т.е. все пациентки с неоптимальной циторедукцией могли быть правильно распознаны при лапароскопической оценке резектабельности опухоли.

Позднее модель была проспективно валидирована. В исследовании ( $n=113$ ) у пациенток с  $\geq 8$  баллами ( $n=40$ ) по шкале Fagotti вероятность оптимальной циторедукции была 0%, а вероятность эксплоративной лапаротомии достигла 40,5% (15 пациенток). Высокий балл по шкале Fagotti равнозначен выраженной диссеминации РЯ, препятствующей достижению оптимальной или полной циторедукции. Шкала Fagotti была внедрена в рутинную практику нескольких клиник (пример будет обсужден ниже) [29].

В 2017 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования, посвященного роли диагностической лапароскопии в оценке диссеминации заболевания при IIВ-IV стадиях РЯ ( $n=201$ ) при отсутствии явных признаков нерезектабельности (отдаленные метастазы, кроме плеврита и поражения паховых лимфоузлов, несмещающаяся крупная опухоль в малом тазу, массивное поражение диафрагмы и брыжейки, поражение парааортальных лимфатических узлов выше уровня почечных вен) [30].

Рандомизация осуществлялась в группе первичного хирургического лечения ( $n=99$ ) или в группе диагностической лапароскопии ( $n=102$ ). При подтверждении резектабельности выполнялась первичная циторедукция, в ином случае назначалась предоперационная химиотерапия. Первичной конечной точкой была частота «напрасной лапаротомии», под которой авторы понимали неоптимальную циторедукцию. Лапароскопическими критериями нерезектабельности считались:

- сливная диссеминация опухоли в брюшной полости, в т.ч. захватывающая селезенку или позадипеченочную область;
- распространенная инфильтрация серозной оболочки кишечника или поражение брыжейки, требующие резекции  $>1,5$  метров кишки для достижения полной циторедукции;
- массивное поражение брюшины на уровне диафрагмы.

Первичная циторедукция была выполнена у 63 (62%) и 93 (94%) пациенток в группе лапароскопии и контрольной группе соответственно. Частота «напрасной лапаротомии» составила 10% в группе лапароскопии по сравнению с 39% в группе первичного хирургического лечения (ОР 0,25;  $p<0,001$ ). В подгруппе с IIIС-IV стадией РЯ ( $n=140$ ) «напрасная лапаротомия» была выполнена у 6 (8%) пациенток в группе лапароскопии по сравнению с 32 (46%) в контрольной группе (ОР 0,18;  $p<0,001$ ); частота полной циторедукции составила 44% и 25% соответственно ( $p=0,006$ ).

Значимых различий в частоте тяжелых осложнений хирургического лечения выявлено не было (ОР 0,82;  $p=0,44$ ). Отметим, что увеличение частоты полной и оптимальной циторедукции не улучшило отдаленные результаты лечения. При IIIС-IV стадиях РЯ медиана ПЖ составила 32,7 мес. в группе лапароскопии по сравнению с 30,7 мес. в контрольной группе (ОР 1,33;  $p=0,73$ ), что следует признать неудовлетворительными показателями. В статье не приводится каких-либо возможных объяснений, вероятной причиной может быть последующее лекарственное лечение – всего 66% пациенток в группе лапароскопии и 73% в группе первичной циторедукции получили 6 курсов химиотерапии.

Имеющиеся данные показывают, что диагностическая лапароскопия является надежным методом оценки резектабельности опухоли и может быть рекомендована как метод отбора пациенток для назначения неоадьювантной химиотерапии в случаях, когда распространенность опухолевого процесса вызывает сомнения в возможности выполнения радикальной операции.

## Опыт различных клиник

### European Institute of Oncology (EIO)

В 2008 г. в EIO был создан специализированный отдел по лечению РЯ, в 2017 г. Aletti и соавторы опубликовали опыт этой клиники за период с 2009 по 2012 г. В анализ вошли результаты лечения 368 пациенток с IIIВ-IV стадиями РЯ, у 99 (26,9%) была IV стадия заболевания [31].

**Общее состояние пациентки и резектабельность опухолевого процесса.** К критериям нерезектабельности относили вовлечение верхней брыжеечной артерии, диффузную инфильтрацию проксимальной части брыжейки тонкой кишки, сосудов печеночно-дуоденальной связки или чревного ствола; сливную диссеминацию опухоли по тонкой кишке, метастазы в лимфатические узлы грудной клетки, головной мозг и множественные метастазы в печени.

В случае потенциально резектабельного заболевания проводилась минилапаротомия (разрез до 10 см в околопупочной области) или диагностическая лапароскопия. Наиболее часто использовалась минилапаротомия, так как в отличие от лапароскопии эта техника не требовала сложного оснащения и дополнительного набора инструментов и позволяла выполнить ревизию органов брюшной полости на предмет возможности радикального хирургического лечения.

В 43 случаях из 368 (11,7%) пациенткам назначили предоперационную химиотерапию (группа А), у 325 (88,3%) была выполнена минилапаротомия/лапароскопия, по результатам которой 295 (80,1%) больным была проведена первичная циторедукция (группа В), 30 (8,2%) больным назначена предоперационная химиотерапия (группа С).

Таблица 2. Результаты хирургического лечения в исследовании Aletti [31]

	Группа А (n=43)	Группа В (n=295)	Группа С (n=30)
IV стадия	28 (65,1%)	66 (22,3%)	6 (20%)
Интервальная циторедукция	38 (88,3%)	не применимо	27 (90%)
Полная циторедукция*	18 (4,9%)	200 (54,3%)	12 (3,3%)
Остаточная опухоль 0–5 мм*	9 (2,4%)	76 (20,7%)	7 (1,9%)
Остаточная опухоль >5 мм*	11 (3,0%)	19 (5,2%) <sup>2</sup>	8 (2,2%)
Длительность циторедукции	204 ± 47 мин.	283 ± 79 мин. <sup>1</sup>	184 ± 75 мин.
Медиана ВБП <sup>1</sup>	10 мес.	21 мес.	12 мес.
Медиана ПЖ <sup>1</sup>	32 мес.	не достигнута	29 мес.

\* % указан от общего количества больных, включенных в анализ (n=368)

<sup>1</sup> группа В vs А, vs С p<0,05

<sup>2</sup> пациенты, которым были выполнены паллиативные вмешательства

В группе В у 19 (5,2%) пациенток выполнялись паллиативные хирургические вмешательства. Результаты лечения представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, первичные циторедукции были ассоциированы с увеличением длительности оперативного лечения, при этом у всех пациенток в группе первичного хирургического лечения удалось выполнить полную или оптимальную циторедукцию. Это оказало положительное влияние на отдаленные результаты лечения пациенток: показатель медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе первичной циторедукции был значительно выше, чем в двух других подгруппах исследования.

### Catholic University of the Sacred Heart (CUSH)

Fagotti и соавторы в 2013 г. представили опыт внедрения лапароскопической оценки резектабельности РЯ в практику клиники CUSH. В данной работе были проанализированы результаты лечения пациенток в 2006–2010 гг. (n=341), диагностическая оценка резектабельности опухоли была выполнена у 300 (88,0%) из них, у 41 (12%) пациентки ее выполнение было невозможно вследствие массивной распространенности опухолевого процесса. Для оценки резектабельности использовалась вышеописанная шкала Fagotti (табл. 1) [32].

При <8 баллах выполнялась первичная циторедукция, при ≥8 баллах назначалось 3–4 курса предоперационной химиотерапии. В случае полного ответа проводилась интервальная циторедукция, при частичном ответе/стабилизации выполнялась повторная диагностическая лапароскопия, лекарственная терапия продолжалась при ≥4 баллах. Первичная циторедукция была выполнена у 148 (43,4%) пациенток; полная, оптимальная и неоптимальная циторедукция были достигнуты у 92 (26,9%), 41 (12,0%) и 15 (4,4%) пациенток соответственно.

Предоперационная химиотерапия была назначена в 152 (44,5%) случаях, у 32 (9,3%) пациенток было отмечено прогрессирование заболевания на фоне ее проведения, у остальных стало возможным выполнить интервальную циторедукцию. Полная, оптимальная и неоптимальная

циторедукции в группе предоперационной химиотерапии были достигнуты у 69 (20,2%), 27 (7,9%) и 24 (7,0%) пациенток соответственно.

Медиана длительности хирургического лечения составила 270 и 220 мин. в группах первичной и интервальной циторедукции соответственно (p=0,001), частота послеоперационных осложнений 3–4 степени составила 8% и 2,5% соответственно (p=0,01). Медиана ВБП и ПЖ в общей популяции исследования составила 15 и 38 мес. соответственно. Медиана ВБП составила 25 мес. при первичной полной циторедукции, что превосходило результаты лечения в остальных подгруппах (ОР 2,52; p=0,0001).

### MD Anderson Cancer Center

В практику клиники MD Anderson был внедрен алгоритм, основанный на использовании диагностической лапароскопии. При подозрении на III-IV стадию РЯ проводится уточняющее обследование, если состояние пациентки допускает первичную циторедукцию, выполняется диагностическая лапароскопия, во время которой два хирурга оценивают вероятность достижения полной циторедукции при помощи шкалы Fagotti [16]. При расхождении мнений хирургов привлекается консультант, принимающий решение в спорных случаях, и если в итоге принимается решение о первичной циторедукции, оперативное лечение проводит тот хирург, который расценил опухоль как резектабельную, или консультант.

Nick и соавторы в 2015 г. сообщили о первых результатах применения данного подхода (n=99). У 65 пациенток была выполнена лапароскопия (причины отказа от лапароскопии: отдаленные метастазы (n=20), сопутствующая патология (n=11), иные причины (n=3)). Мнения хирургов совпали в 99% случаев, у 40 (63%) пациенток опухолевый процесс был признан резектабельным, первичная циторедукция была выполнена у 37 из них, предоперационная химиотерапия была назначена 28 пациенткам [33].

Полная циторедукция была достигнута у 32 (86%) пациенток в группе первичной циторедукции по сравнению с 40% в группе исторического контроля (p<0,001). У 78% пациенток после предоперационной химиотерапии в ходе

интервальной циторедукции была достигнута полная циторедукция. Авторы делают вывод о высокой ценности результатов диагностической лапароскопии и ожидают, что увеличение частоты полных циторедукций окажет положительное влияние на ПЖ пациенток.

### Leuven

В сентябре 2016 г. Vergote и соавторы опубликовали критерии, которые используются в клинике Leuven для отбора пациенток для проведения неoadъювантной химиотерапии [34]:

- вовлечение верхней брыжеечной артерии;
- диффузная и глубокая инфильтрация корня брыжейки тонкой кишки;
- канцероматоз стенок желудка и/или тонкой кишки, которые потребуют выполнения гастрэктомии или обширных резекций кишечника;
- паренхиматозные печеночные метастазы;
- вовлечение двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и/или крупных сосудов двенадцатиперстно-печеночной связки, чревного ствола или пространства около воротной вены;
- все пациенты с наличием метастазов за пределами брюшной полости рассматриваются как кандидаты для проведения предоперационной химиотерапии **за исключением**:
  - резектабельных паховых, паракардиальных лимфатических узлов или лимфатических узлов позади ножек диафрагмы;
  - плеврального выпота при отсутствии наличия макроскопической опухоли по плевре.

Общая концепция, принятая в данной клинике, подразумевает, что большинству пациенток с IV стадией РЯ назначается предоперационная химиотерапия, в то время как пациентки с IIIС стадией заболевания при возможности достижения полной циторедукции рассматриваются как кандидаты для первичного хирургического лечения.

## Обсуждение

Представленные в статье данные явно свидетельствуют о том, что в ведущих мировых клиниках тенденция в лечении РЯ изменилась и на сегодняшний день единственным адекватным объемом хирургического лечения считается полная или оптимальная циторедукция. Это находит отражение в используемой терминологии – например, Rutten и соавторы в своем исследовании определили неоптимальную циторедукцию как «напрасную лапаротомию».

Существующие рекомендации не включают описания категорий пациенток, у которых с высокой вероятностью может быть достигнута оптимальная или полная циторедукция. С учетом выраженного влияния достижения тако-

го объема операции на выживаемость, пациентки с низкой вероятностью оптимальной или полной циторедукции могут рассматриваться как кандидаты для проведения неoadъювантной терапии. Современные исследования по изучению критериев отбора для первичной циторедукции при РЯ посвящены именно выявлению пациенток с высокой вероятностью достижения полной или оптимальной циторедукции.

Заметим, что неинвазивные методы исследования, широко используемые для предоперационного обследования пациенток, не показали высокой диагностической ценности при оценке резектабельности опухолевого процесса. Наибольшую эффективность продемонстрировали лапароскопия и ее более дешевая вариация – минилапаротомия. Эти методы уже были внедрены в повседневную практику нескольких клиник, чей опыт приведен в этой статье.

Среди признаков, указывающих на целесообразность назначения предоперационной химиотерапии, в литературе наиболее часто упоминается наличие массивного опухолевого поражения диафрагмы, вовлечение брыжейки тонкой кишки, крупных сосудов брюшной полости, органов желудочно-кишечного тракта, что требует их обширной резекции; а также наличие отдаленных метастазов. При этом плевральный выпот или поражение паховых лимфатических узлов не являются критериями для назначения предоперационной химиотерапии.

Каковы же критерии отбора пациенток для неoadъювантной химиотерапии в отечественных клиниках? Кому следует ее назначать, если оптимальную циторедукцию удастся выполнить лишь в незначительном количестве случаев? К сожалению, ответы на этот вопрос получить невозможно, поскольку никто в России не публикует свои истинные результаты и неизвестно, какие препятствия наиболее часто встают на пути к достижению оптимальной циторедукции в практике отечественных онкогинекологов. По этой причине одни и те же ошибки повторяются раз за разом, что неизбежно оказывает негативное влияние на результаты лечения пациенток.

Европейское Общество Онкогинекологов (ESGO) в 2016 г. представило свои рекомендации по оценке качества хирургического лечения в онкогинекологических центрах, занимающихся лечением поздних стадий РЯ. Была разработана шкала, состоящая из 10 пунктов, оценивающая частоту достижения полной циторедукции, долю первичных циторедуктивных вмешательств, количество пациенток, проходящих лечение в центре в течение года, принятие решений о тактике лечения в ходе мультидисциплинарных консилиумов и т. д. Примечательно, что в качестве минимальной планки доли полных циторедукций ESGO указало показатель  $\geq 50\%$ , аналогичной должна быть и доля первичных циторедуктивных операций у пациенток с III-IV стадией заболевания [35].

Разработанные критерии также предполагают наличие стандартизированных протоколов оперативного вмешательства с обязательным описанием распространенности опухоли и размера очагов на момент начала операции, а также, при наличии остаточной опухоли, – размеров и расположения очагов, причины невозможности их удаления.

В России около 15 лет назад предпринималась попытка внедрения стандартизированного протокола оперативного лечения у пациенток с диагнозом РЯ, однако по неясным причинам она не снискала понимания у российских онкогинекологов. Предложенный протокол (<http://www.rosoncweb.ru/library/2006/05/protocol.rtf>) может послужить основой для стандартизации оперативного лечения данной патологии. Его несомненным плюсом является краткое изложение всех манипуляций, которые должен выполнить и задокументировать хирург при качественно проведенном оперативном лечении.

На наш взгляд, это может лечь в основу программы совершенствования онкогинекологической помощи в России. Достижение полной циторедукции – важнейший фактор, предопределяющий прогноз пациенток с поздними стадиями РЯ. Адекватное описание причин, мешающих ее

достижению, необходимо для выявления «слабых мест» в существующей системе лечения пациенток и сможет послужить рациональному отбору пациенток для назначения предоперационной химиотерапии.

## Заключение

Необходимым условием для улучшения результатов лечения является стандартизация подходов к лечению поздних стадий РЯ, по крайней мере в условиях специализированных учреждений. Документирование причин отказа от выполнения первичной циторедукции, корректное оформление протоколов оперативных вмешательств с обязательным подробным описанием распространенности опухолевого процесса, указанием размеров и расположения остаточной опухоли с объяснением причин ее неоперабельности должно составить базу для оценки качества лечения пациенток с поздними стадиями РЯ и послужить основой для совершенствования оказания медицинской помощи пациенткам с данной онкологической патологией.

## Информация об авторах:

**Алексей А. Румянцев**, аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: alexeymma@gmail.com

**Александра С. Тюляндина**, к. м. н., с. н. с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: atjulandina@gmail.com

**Илья А. Покатаев**, к. м. н., с. н. с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: pokia@mail.ru

**Дина З. Купчан**, зав. отделением организации и проведения клинических исследований, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

**Сергей А. Тюляндин**, д. м. н., профессор, зав. отделением клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-3-53-62

**For citation:** Rumyantsev A.A., Tjulandina A.S., Pokataev I.A., Kupchan D.Z., Tjulandin S.A. Criteria for selection of patients with high chance of complete or optimal debulking in advanced ovarian cancer. *Malignant Tumours* 2017; 3: 53–62. (In Russ.)

## Criteria for selection of patients with high chance of complete or optimal debulking in advanced ovarian cancer

A. A. Rumyantsev, A. S. Tjulandina, I. A. Pokataev, D. Z. Kupchan, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia  
For correspondence: alexeymma@gmail.com

**Abstract:** The optimal approach to initial management of advanced ovarian cancer remains controversial. Current guidelines point out the high importance of surgical efforts to achieve complete or optimal cytoreduction and advisability of neoadjuvant chemotherapy as an option for patients with high risk of suboptimal debulking. However, there are no well-established criteria for patient selection for each approach. Here we provide a contemporary review of evidence for the utility of various methods for patient selection (eg, various clinical factors, serum levels of tumor markers, radiological models based on assessment of tumor dissemination pattern by computed tomography (CT), magnetic resonance imaging and positron-emission tomography/CT (PET/CT)). Capacity of these methods to predict surgical outcomes in patients with advanced ovarian cancer was evaluated. A detailed review of diagnostic laparoscopy as an emerging method for precise assessment of tumor resectability in these patients was made. We summarized the experience of dedicated cancer centers in patient selection for interval and primary debulking surgery as well as their experience in various diagnostic methods utilization in this setting.

**Keywords:** ovarian cancer, interval debulking, primary debulking, neoadjuvant chemotherapy, patient selection

### Information about the authors

**Alexey A. Rumyantsev**, MD, postgraduate student of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: alexeymma@gmail.com

**Aleksandra S. Tjulandina**, MD, PhD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: atjulandina@gmail.com

**Ilia A. Pokataev**, MD, PhD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: pokia@mail.ru

**Dina Z. Kupchan**, Head of the Department of Organization and Conducting Clinical Studies, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Sergei A. Tjulandin**, prof., MD, PhD, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@gmail.com

### Литература • References

1. Chang S. J., Hodeib M., Chang J., Bristow R. E. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.*, 2013 Sep, Vol. 130 (3), pp. 493–498.
2. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Role of Surgical Outcome as Prognostic Factor in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of 3 Prospectively Randomized Phase 3 Multicenter Trials, *Cancer*, 2009, Vol. 115 (6), pp. 1234–44.
3. Melamed A., Hinchcliff E. M., Clemmer J. T., Bregar A. J., Uppal S., Bostock I. et al. Trends in the use of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer in the United States. *Gynecol. Oncol.*, 2016 Nov, Vol. 143 (2), pp. 236–240.
4. Narod S., Sopik V. Neoadjuvant chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer: Are the ASCO and SGO recommendations warranted? *Gynecol. Oncol.*, 2017 Feb, Vol. 144 (2), pp. 238–240.

5. Тюляндин С. А., Деньгина Н. В., Коломиец Л. А., Морхов К. Ю., Нечушкина В. М., Покатаев И. А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников/первичного рака брюшины/рака маточных труб. Злокачественные опухоли. 2016. №4. Спецвыпуск 2. С. 123–134. [Tjulandin S. A., Dengina N. V., Kolomiets L. A., Morkhov K. Yu., Nechushkina V. M., Pokataev I. A. et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka yaichnikov/pervichnogo raka bryushiny/raka matochnykh trub, Zlokachestvennyye opukholi, 2016, No. 4, Special issue 2, pp. 123–134 (In Russ.)].
6. Ассоциация Онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком яичников, маточной трубы или первичным раком брюшины. Москва, 2014. [Assotsiatsiya Onkologov Rossii. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolnykh rakom yaichnikov, matochnoy trubyy ili pervichnym rakom bryushiny, Moscow, 2014 (In Russ.)].
7. Wright A. A., Bohlke K., Armstrong D. K., Bookman M. A., Cliby W. A., Coleman R. L. et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, *J. Clin. Oncol.*, 2016 Oct, Vol. 34 (28), pp. 3460–73.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1, 2017.
9. Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G. C., Kitchener H., Lopes T. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial, *Lancet*, 2015, Vol. 386, pp. 249–257.
10. Vergote I., Trope C. G., Amant F., Kristensen G. B., Ehlen T., Johnson N. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer, *N. Engl. J. Med.*, 2010; Vol. 363, pp. 943–953.
11. Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Спорные вопросы оптимальной тактики хирургического лечения больных распространенным раком яичников. Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. № 3 С. 13-22. [Rumyantsev A. A., Tjulandina A. S., Pokataev I. A., Tjulandin S. A. Controversies in surgical treatment of advanced ovarian cancer, *Malignant Tumours*, Vol. 7, No. 3, pp. 13–22 (In Russ.)].
12. Vergote I., Coens C., Nankivell M., Kristensen G., Parmer M., Ehlen T. et al. Meta-analysis of the randomized EORTC and CHORUS Neoadjuvant versus Primary Debulking trials in advanced Ovarian Cancer, Oral presentation at 16th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society.
13. Winter W. E. 3rd, Maxwell G. L., Tian C., Sundborg M. J., Rose G. S., Rose P. G. et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study, *J. Clin. Oncol.*, 2008 Jan, Vol. 26 (1), pp. 83–89.
4. Chi D. S., Venkatraman E. S., Masson V., Hoskins W. J. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma, *Gynecol. Oncol.*, 2000 May, Vol. 77 (2), pp. 227–231.
15. Chi D. S., Zivanovic O., Palayekar M. J., Eisenhauer E. L., Abu-Rustum N. R., Sonoda Y. et al. A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal carcinoma, *Gynecol. Oncol.*, 2009 Jan, Vol. 112 (1), pp. 6–10.
16. Nick A. M., Coleman R. L., Ramirez P. T., Sood A. K. A framework for a personalized surgical approach to ovarian cancer, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2015 Apr, Vol. 12 (4), pp. 239–245.
17. Bristow R. E., Duska L. R., Lambrou N. C., Fishman E. K., O'Neill M. J. et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography, *Cancer*, 2000 Oct, Vol. 89 (7), pp. 1532–1540.
18. Kim H. J., Choi C. H., Lee Y. Y., Kim T. J., Lee J. W. et al. Surgical outcome prediction in patients with advanced ovarian cancer using computed tomography scans and intraoperative findings, *Taiwan J. Obstet. Gynecol.*, 2014 Sep, Vol. 53 (3), pp. 343–347.
19. Janco J. M., Glaser G., Kim B., McGree M. E., Weaver A. L. Development of a prediction model for residual disease in newly diagnosed advanced ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.*, 2015 Jul, Vol. 138 (1), pp. 70–77.
20. Dowdy S. C., Mullany S. A., Brandt K. R., Huppert B. J., Cliby W. A. et al. The Utility of Computed Tomography Scans in Predicting Suboptimal Cytoreductive Surgery in Women with Advanced Ovarian Carcinoma, *Cancer*, 2004 Jul, Vol. 101 (2), pp. 346–352.
21. Suidan R. S., Ramirez P. T., Sarasohn D. M., Teitcher J. B., Mironov S. et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer, *Gynecol. Oncol.*, 2014 Sep, Vol. 134 (3), pp. 455–461.
22. Low R. N., Barone R. M., Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures, *Ann. Surg. Oncol.*, 2015 May, Vol. 22 (5), pp. 1708–1715.
23. Kasper S. M., Dueholm M., Marinovskij E., Blaakaer J. Imaging diagnostics in ovarian cancer: magnetic resonance imaging and a scoring system guiding choice of primary treatment, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2016 Oct, Vol. 210, pp. 83–89.

24. Espada M., Garcia-Flores J. R., Jimenez M., Martinez-Vega V. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma, *Eur. Radiol.*, 2013 Sep, Vol. 23 (9), pp. 2636–2642.
25. Shim S. H., Lee S. J., Kim S. O., Kim S. N., Kim D. Y., Lee J. J. et al. Nomogram for predicting incomplete cytoreduction in advanced ovarian cancer patients, *Gynecol. Oncol.*, 2015 Jan, Vol. 136 (1), pp. 30–36.
26. Axtell A. E., Lee M. H., Bristow R. E., Dowdy S. C., Cliby W. A. et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer, *J. Clin. Oncol.*, 2007 Feb, Vol. 25 (4), pp. 384–389.
27. Rutten M. J., van de Vrie R., Bruining A., Spijkerboer A. M., Mol B. W., Kenter G. G. et al. Predicting Surgical Outcome in Patients With International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage III or IV Ovarian Cancer Using Computed Tomography, *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2015 Mar, Vol. 25 (3), pp. 407–415.
28. Fagotti A., Ferrandina G., Fanfani F., Ercoli A., Lorusso D. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study, *Ann. Surg. Oncol.*, 2006 Aug, Vol. 13 (8), pp. 1156–1161.
29. Fagotti A., Ferrandina G., Fanfani F., Garganese G., Vizzielli G. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008, Vol. 199 (6), 642. e1–6.
30. Rutten M. J., van Meurs H. S., van de Vrie R., Gaarenstroom K. N., Naaktgeboren C. A., van Gorp T. et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial, *J. Clin. Oncol.*, 2017 Feb, Vol. 35 (6), pp. 613–621.
31. Aletti G. D., Garbi A., Messori P., Achilarrre M. T., Zanagnolo V., Rizzo S. et al. Multidisciplinary approach in the management of advanced ovarian cancer patients: A personalized approach. Results from a specialized ovarian cancer unit, *Gynecol. Oncol.*, 2017 Mar, Vol. 144 (3), pp. 468–473.
32. Fagotti A., Vizzielli G., Fanfani F., Costantini B., Ferrandina G., Galotta V. et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: Impact on prognosis in a single institution experience, *Gynecol. Oncol.*, 2013 Nov, Vol. 131 (2), pp. 341–346.
33. Nick A. M., Coleman R. L., Ramirez K. M., Schmeler P. T., Soliman K. H., Burwaza J. K. et al. Personalized surgical therapy for advanced ovarian cancer. Presented at the American Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting (2015).
34. Vergote I. B., van Nieuwenhuysen E., Vanderstichele A. How to Select Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery in Patients With Stage IIIC or IV Ovarian Carcinoma, *J. Clin. Oncol.*, 2016 Sep 19, pii: JCO697458. [Epub ahead of print].
35. Querleu D., Planchamp F., Chiva L., Fotopoulou C., Barton D., Cibula D. et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery, *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2016 Sep, Vol. 26 (7), pp. 1354–1363.

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-63-76

## Таргетный препарат брентуксимаб ведотин для лечения рецидивирующей или рефрактерной CD30-положительной лимфомы Ходжкина

В. Н. Степанова, М. Э. Холонья-Волоскова, Д. А. Андреев, А. Д. Ермолаева, М. В. Давыдовская, К. А. Кокушкин

ГБУЗ «Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

### Резюме:

**Цель исследования.** Обзор основных опубликованных за последние 10 лет клинических исследований эффективности брентуксимаба ведотина (БВ) в рекомендуемой дозе 1,8 мг/кг у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной (р/р) CD30-положительной лимфомой Ходжкина (ЛХ).

**Материалы и методы.** Поиск литературы был проведен в базах данных Pubmed и eLIBRARY.RU с временным фильтром (2007–2017 гг.) по ключевым словам «брентуксимаб ведотин» (brentuximab vedotin), «лимфома Ходжкина» (Hodgkin lymphoma) одновременно. Были включены рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования (КИ), систематические обзоры и мета-анализы и фармакоэкономические исследования, в которых было  $\geq 20$  взрослых пациентов с р/р ЛХ, получавших БВ в дозе 1,8 мг/кг. Данные из 25 отобранных публикаций были сгруппированы в соответствии с тремя популяциями пациентов с ЛХ из инструкции по применению препарата.

**Результаты.** В исследовании SGN35-0003 у пациентов с р/р ЛХ после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) частота ответа и полного ответа составили 75% и 34% соответственно. В другом исследовании у пациентов с рефрактерной ЛХ после как минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК или комбинированная терапия не рассматривается как вариант лечения, частота ответа и полного ответа составила 40% и 30% соответственно. В исследовании смешанной популяции пациентов частота ответа составила от 56 до 80%, а частота полного ответа – от 10 до 46,5%. В исследовании AETHERA у пациентов с повышенным риском рецидива после аутоТГСК частота ответа не оценивалась, медиана выживаемости без прогрессии (ВБП) составила 42,9 мес. и 24,1 мес. в группе БВ и плацебо соответственно. Выживаемость в группе БВ и плацебо оказалась схожей.

В двух найденных фармакоэкономических исследованиях было обнаружено, что для пациентов с р/р ЛХ после аутоТГСК показатель приращения эффективности затрат за дополнительный год жизни с поправкой на качество (ICER/QALY) для БВ по сравнению ХТ±ЛТ составил 6,7 млн рублей и 3 млн рублей с точки зрения российского и шотландского плательщика соответственно. Показатель ICER/LY для БВ – ниже по сравнению с ХТ±ЛТ+аллоТСК на 0,6 млн руб. для российского плательщика. В другом исследовании ICER/QALY при сравнении терапии БВ с поддерживающей терапией составил 9,79 млн руб. В четвертой публикации у пациентов с риском рецидива после аутоТГСК было проведено сравнение консолидационной терапии БВ и активного наблюдения, ICER/QALY составил 8,86 млн руб.

**Выводы.** В итоге проведенного литературного обзора обнаружено, что частота ответа, полного ответа на терапию БВ, а также общая выживаемость и выживаемость без прогрессии при применении БВ у разных популяций пациентов отличаются; в большинстве случаев отмечен результат эффективности в пользу БВ. В найденных данных по безопасности отмечена хорошая переносимость препарата. Результаты найденных фармакоэкономических исследований отличаются в зависимости от терапии сравнения и принятого фармакоэкономического показателя.

**Ключевые слова:** брентуксимаб ведотин, рецидивирующая или рефрактерная CD30-положительная лимфома Ходжкина, рецидив, клинические исследования

### Введение

Одним из современных подходов к разработке лекарственных средств является создание таргетных препаратов, обладающих направленным действием на опухолевые клетки в отсутствие агрессивного влияния на здоровые клетки организма. С этой целью создаются конъюгаты противоопухолевых препаратов и веществ, которые специфичны для опухолевых клеток.

На поверхности клеток Рид-Березовского-Штернберга при классической лимфоме Ходжкина экспрессируется антиген CD30, который относится к семейству рецепторов факторов некроза опухолей. Одновременно с этим он ограниченно экспрессируется в здоровых тканях. Экспрессия CD30 не зависит от стадии заболевания, предшествующей терапии и наличия трансплантации в анамнезе [1]. Следовательно,

этот антиген может служить адекватной мишенью для таргетных препаратов, используемых при лимфоме Ходжкина.

Лимфома Ходжкина (ЛХ, болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) – это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением [2].

Терапией выбора для пациентов с ЛХ, которые остались рефрактерными или рецидивировали после первой линии терапии, является высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Такая терапия позволяет вылечивать примерно в 50% случаев [3–5]. Те же пациенты, которые рецидивировали после аутоТГСК, имеют ограниченные возможности тактики дальнейшей терапии. Одним из таких терапевтических подходов является терапия препаратом брентуксимаб ведотин (БВ).

БВ представляет собой конъюгат моноклонального антитела к CD30-рецепторам и антимитотического средства – монометила ауристатина Е (ММАЕ), соединенных через расщепляемый протеазой линкер. При поглощении препарата CD30-позитивной опухолевой клеткой происходит расщепление линкера в лизосомах и высвобождение активного компонента ММАЕ, который воздействует на микротрубочки клетки и приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу опухолевой клетки [1].

Управление по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) в течение 2011–2012 гг. одобрили применение БВ для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной (р/р) CD30-положительной ЛХ или с системной анапластической крупноклеточной лимфомой (сАККЛ). При ЛХ терапия должна проводиться после неэффективной аутоТГСК или после как минимум двух линий предшествующей терапии у пациентов, когда аутоТГСК или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения. Регистрация этого показателя была основана на результатах базового открытого несравнительного исследования II фазы [6].

В 2015 г. на основании результатов рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы AETHERA [7] показания для лечения БВ были расширены и стали включать пациентов с CD30-положительной ЛХ при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания после аутоТГСК.

В России БВ был зарегистрирован в 2016 г. с показаниями, аналогичными принятым в Европе и Америке.

Целью настоящей статьи является аналитический обзор литературы, содержащей результаты основных клинических исследований БВ в монотерапии в рекомендуемой дозе 1,8 мг/кг у взрослых пациентов по заре-

гистрированным в мире показаниям, т. е. в трех популяциях пациентов с ЛХ:

1. Взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК;
2. Взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после проведенных как минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения;
3. Взрослые пациенты с CD30-положительной ЛХ при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания после аутоТГСК.

## Материалы и методы

Проведен обзор и анализ клинических исследований (КИ) эффективности БВ в монотерапии в дозе 1,8 мг/кг внутривенно у пациентов с р/р CD30-положительной ЛХ.

Поиск литературы был проведен в базах данных Pubmed и eLIBRARY.RU в июле 2017 г., и в него были включены рандомизированные и нерандомизированные КИ, систематические обзоры и мета-анализы, фармакоэкономические исследования. При поиске были использованы ключевые слова: brentuximab vedotin («брентуксимаб ведотин») и Hodgkin lymphoma («лимфома Ходжкина») одновременно. Глубина поиска составила 10 лет (июль 2007 г. – июль 2017 г.). Критерием включения было наличие в исследовании  $\geq 20$  взрослых пациентов с р/р ЛХ, получавших БВ в дозе 1,8 мг/кг.

Для оценки надежности доказательств полученной информации использовались уровни убедительности доказательств из ГОСТ Р 56044–2014 «Оценка медицинских технологий».

## Результаты

В результате поиска литературы по ключевым словам с временным фильтром в базе данных Pubmed и eLIBRARY.RU было найдено 25 публикаций в полнотекстовом формате, которые отвечают критериям поиска. Они включают 1 рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое КИ III фазы и его 3-летние результаты; 2 мета-анализа; 2 систематических обзора; 1 систематический обзор и мета-анализ; 1 нерандомизированное неконтролируемое КИ, а также его 3-летние и 5-летние результаты; 11 ретроспективных КИ; 4 фармакоэкономических исследования.

Краткая характеристика публикаций без фармакоэкономических исследований представлена в табл. 1. Публикации расположены в таблице в порядке убывания уровня доказательности.

Таблица 1. Характеристика 21 публикации, отобранной для литературного обзора

Вид исследования [ссылка]	Уровень доказательности исследования	Пациенты с ЛХ, чел.	Медиана (диапазон) возраста пациентов, лет	Среднее число циклов БВ	Пациенты после аутоТГСК, %	Общая частота ответа, %
Мета-анализ (Bonthapally et al., 2015) [8]	A	914	29–43 (13–88)	9 <sup>1</sup>	55–100	НП
Мета-анализ (Bonthapally et al., 2015) [9]	A	2620	25–51 (НС)	9 <sup>1</sup>	52–100	НП
Систематический обзор и мета-анализ (Dada et al., 2016) [10]	A	903	26–45 (12–88)	2–12	84 <sup>1</sup>	62,7
Систематический обзор (Zinzani et al., 2015) [11]	A	207	НС (12–78)	4,5–10,5	71	67
Систематический обзор (Zinzani et al., 2016) [12]	A	480	НС (13–77)	5–8	61–100	58–80
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое III фазы (Moskowitz et al., 2015, 2016) [7, 13]	B	329	32–33 (18–76)	15	100	НП
Проспективное несравнительное II фазы (Younes et al., 2012; Gopal et al., 2015; Chen et al., 2016) [6, 14, 15]	C	102	31 (15–77)	9	100	75
Ретроспективное (Perrot et al., 2016) [16]	C	240	30 (14–78)	6	59,2	60,4
Ретроспективное (Pellegrini et al., 2017) [17]	C	234	35,4 (18–79)	6	69,6	59,8
Ретроспективное (Angelopoulou et al., 2017) [18]	C	95	33	8	70	60
Ретроспективное (Zinzani et al., 2013) [19]	C	65	27,5 (12–66)	8	87,7	70,7
Ретроспективное (Salihoglu et al., 2015) [20]	C	58	26 (13–62)	7	79,6	63,5
Ретроспективное (Rothe et al., 2012) [21]	C	45	35	7	87 <sup>2</sup>	60
Ретроспективное (Gandolfi et al., 2016) [22]	C	43	18,2–79,4	8	60,5	69,8
Ретроспективное (Monjanel et al., 2014) [23]	C	32	35 (20–69)	7	88	56
Ретроспективное (Zinzani et al., 2015) [24]	C	30	27 (18–43)	4	0	40
Ретроспективное (Garciaz et al., 2014) [25]	C	24	35 (20–60)	5	41,7	66,6
Ретроспективное (Yang et al., 2014) [26]	C	22	30 (16–57)	5	77,3 <sup>2</sup>	72,7

<sup>1</sup> аналогично исследованию SGN035–0003 [6]

<sup>2</sup> ауто и/или аллоТГСК

НП – не применимо; НС – не сообщается

## Эффективность терапии брентуксимабом ведотином у разных популяций пациентов

### Популяция 1: взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК

Ключевым исследованием, в котором была показана эффективность и безопасность монотерапии БВ у данной популяции больных, является исследование SG035–0003, начавшееся в 2009 году [6].

В это международное открытое проспективное несравнительное клиническое исследование II фазы было включено 102 пациента старше 12 лет с р/р CD30-положительной ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК. БВ вводился в рекомендуемой дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели (максимум 16 циклов). У 100% пациентов, включенных в исследование, была проведена аутоТГСК до терапии БВ.

В исследование не включались пациенты с ранее перенесенной аллогенной трансплантацией стволовых клеток (аллоТГСК). 71% пациентов были рефрактерны к первой линии терапии, 42% оставались рефрактерными к последней предшествующей терапии, у 58% пациентов развился рецидив. Среднее число режимов предшествующей химиотерапии – 3,5. У 34% пациентов наблюдались так называемые В-симптомы (лихорадка, потеря веса, ночное потоотделение) в начале исследования. Ответ на терапию оценивался по компьютерной томографии (КТ) на 2, 4, 7, 10, 13 и 16 цикле БВ и по позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) на 4 и 7 цикле.

Результаты исследования сообщаются в 3 публикациях [6, 14, 15]. Медиана времени наблюдения пациентов составила в них 18,5 мес., 33,3 мес., 35,1 мес. соответственно. Ключевые результаты исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты исследования SG035–0003 [6, 14, 15]

Показатель	Значение у 102 пациентов	95% доверительный интервал
Частота объективного ответа (ПО+ЧО) согласно независимой оценке, n (%)	76 (75)	64,9–82,6
ПО, n (%)	35 (34)	25,4–44,4
ЧО, n (%)	41 (40)	Не сообщается
Медиана ДО при ОО, мес.	6,7	3,6–14,8
Медиана ОВ*, мес.	40,5	28,7–61,9
Медиана ВБП*, мес.	9,3	7,1–12,2
5-летняя ОВ, %	41	31–51
5-летняя ВБП, %	22	13–31

\* медиана времени наблюдения – 35,1 мес.

ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; ОО – объективный ответ; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессии; ДО – длительность ответа

После медианы наблюдения 18,5 мес. объективный ответ, по оценке независимой комиссии, был получен у 75% пациентов, при этом полная ремиссия – у 34% пациентов; по оценке исследователей – у 72% и 33% соответственно. Уменьшение опухоли было отмечено у 94% пациентов. Медиана числа циклов БВ составила 9 (диапазон: 1–16), 18 (18%) пациентов получили 16 циклов БВ.

Медиана времени до достижения ответа составила 5,7 недель, до полного ответа – 12 недель. Это соответствует 2 и 4 циклу терапии БВ. Медиана длительности ответа у пациентов с объективным ответом составила 6,7 мес., с полным ответом – 20,5 мес. Годовая общая выживаемость (ОВ) составила 89%, а 1,5-годовая выживаемость без прогрессии (ВБП) – около 30%.

В исследовании был проведен дополнительный сравнительный анализ показателей ВБП группы пациентов (57 из 102 пациентов), которые имели рецидив болезни после аутоТГСК и получили системную терапию, и этих же пациентов, которые при последующем рецидиве получили терапию БВ. Медиана ВБП после системной терапии составила 4,1 мес., после БВ – 7,8 мес. (медиана времени наблюдения – 18,5 мес.).

Корреляционный анализ выживаемости показал, что ВБП после БВ статистически значимо больше, чем после предшествующей системной терапии (отношение рисков 0,41,  $p < 0,001$ ). Авторы данного анализа отмечают, что обычно в клинической практике длительность периода ВБП уменьшается после каждого следующего рецидива, а после терапии БВ происходит обратное.

Согласно 5-летним результатам исследования медианы ОВ и ВБП составили 40,5 мес. и 9,3 мес. соответственно (медиана времени наблюдения – 35,1 мес.). Пятилетняя ОВ составила 41%, а 5-летняя ВБП – 22%. Среди 34 пациентов с полным ответом 5-летние ОВ и ВБП составили 64% и 52% соответственно.

Из 102 пациентов 77 (75%) получили как минимум 1 противоопухолевую терапию после терапии БВ, при этом среднее число полученных видов лечения – 3,

не включая аллоТСК. Тринадцать пациентов получили повторную терапию БВ.

В конце исследования 15 пациентов остались в ремиссии. У 13 из 15 пациентов сохранился полный ответ, четверем из них была проведена консолидация аллоТСК после терапии БВ, а 9 (9%) пациентов сохранили полный ответ без какой-либо последующей терапии.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были периферическая сенсорная нейропатия (42%), тошнота (35%), утомляемость (34%), нейтропения (19%). Двадцать пациентов прекратили прием препарата из-за НЯ, а у 56 (55%) пациентов были НЯ третьей и более степени. У 80% пациентов с развившейся на фоне терапии периферической нейропатией произошло снижение или разрешение симптомов. Не было зарегистрировано ни одной смерти, связанной с лечением БВ.

Таким образом, исследование SG035–0003 продемонстрировало, что монотерапия БВ эффективна и может приводить к длительной ремиссии в группе пациентов с р/р ЛХ после аутоТГСК. Исследование имеет уровень доказательности C, так как оно нерандомизированное и несравнительное.

В обзоре Европейского агентства по лекарственным средствам отмечается, что основным недостатком убедительности этого исследования является отсутствие контроля [27]. Однако высокая частота объективного ответа и ВБП, длительность ответа после терапии БВ в сочетании с уменьшением у пациентов В-симптомов (лихорадка, потеря веса, ночное потоотделение) признаны клинически значимыми.

Для данной популяции были также найдены 2 мета-анализа 2015 г. [8, 9]. В них проводится не прямое сравнение эффективности лечения БВ (по данным исследования SG035–0003) с эффективностью других видов лечения р/р ЛХ после аутоТГСК (различные режимы химиотерапии (ХТ), иммунотерапия, лучевая терапия, аллоТСК) из доступных публикаций. Исследования включали в мета-анализы, если в них было не менее 20 пациентов

с р/р ЛХ, из которых не менее 80% должны были быть не моложе 12 лет и не менее 50% перенесли аутоТГСК.

В первом мета-анализе эффективность терапий сравнивается по показателю частоты полной ремиссии [8]. Частота полной ремиссии после терапии БВ оказалась статистически значимо выше, чем обобщенная частота полной ремиссии из 17 исследований (812 пациентов) после других видов терапии (33,3% и 11,1% соответственно,  $p < 0,0001$ ).

Во втором мета-анализе сравнивается медиана ОВ после БВ с медианами ОВ из 40 исследований после других видов лечения (2518 пациентов с р/р ЛХ) [9]. Только в 11 из 40 исследований всем пациентам была проведена аутоТГСК.

В результате сравнения медиана ОВ оказалась статистически значимо больше при терапии БВ, чем при других видах терапии (40,5 и 26,4 мес. соответственно,  $p < 0,0001$ ).

Разница между медианой ОВ БВ и ХТ, аллоТГСК, другими видами терапии в пользу БВ составила 17,7 мес. ( $p < 0,0001$ ), 12,5 мес. ( $p < 0,0001$ ), 15,2 месяцев ( $p = 0,0037$ ) соответственно.

При анализе только 11 исследований, где все пациенты (662) перенесли аутоТГСК, медиана ОВ была также статистически значимо больше после терапии БВ, чем после других видов терапии (40,5 мес. по сравнению с 28,1 мес.,  $p < 0,0001$ ). Разница между медианой ОВ БВ и ХТ, аллоТГСК, другими видами терапии в пользу БВ составила 19,0 мес. ( $p < 0,0001$ ), 9,4 мес. ( $p > 0,05$ ), 6,8 мес. ( $p = 0,0018$ ).

### Популяция 2: взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после как минимум 2 линий предшествующей терапии в случаях, когда аутоТГСК и комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант терапии

В данный раздел включены публикации, в которых эффективность БВ исследуется отдельно у пациентов с р/р CD30-положительной ЛХ после как минимум 2 линий предшествующей терапии в случаях, когда аутоТГСК и комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант терапии. Публикации по смешанной первой и второй популяциям представлены в следующем разделе.

В обзоре Европейского агентства по лекарственным средствам приведены данные об эффективности БВ у 59 пациентов из второй популяции [27]. Они были полу-

чены из исследований I фазы SGN35-0001 [28], SGN35-0002 [29], японского исследования ТВ-BC010088 [30] и программы дорегистрационного использования препарата по запросу врача (Named Patient Program, NPP).

Показатели эффективности БВ у второй популяции пациентов из обзора Европейского агентства по лекарственным средствам, представлены в табл. 3.

Таким образом, в обзоре Европейского агентства по лекарственным средствам общая частота ответа и полного ответа составила 54% и 22% соответственно.

Исследования по отдельности не были включены в обзор, так как все они содержат менее 20 пациентов с ЛХ, получивших БВ в дозе 1,8 мг/кг (в японском исследовании – 12 пациентов [30], в исследовании SGN35-0001 с эскалацией дозы – 12 пациентов [28], в исследовании SGN35-0002 – 0 пациентов [29]).

В обзор включена одна публикация (Zinzani et al.), удовлетворяющая критериям поиска [24]. Проведенное ретроспективное наблюдательное исследование включает в себя 30 пациентов с р/р ЛХ после терапии спасения в отсутствие возможности выполнения аутоТГСК.

В исследовании ключевым показателем считался переход статуса пациента на ПЭТ с позитивного на негативный. Пациенты получили в среднем 4 цикла БВ в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели. У всех пациентов в качестве первой линии терапии был использован режим химиотерапии АВВД (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). Среднее число предшествующих линий лечения – 3 (от 2 до 11).

Частота объективного ответа составила 40% (12 из 30 пациентов). Семнадцать пациентов остались рефрактерными к терапии БВ. У 9 (30%) пациентов наблюдался полный ответ, и их ПЭТ-статус изменился на негативный. Все 9 пациентов после этого были направлены на аутоТГСК, восемь из них так и остались с полным ответом при медиане наблюдения 18 мес.

Исследование имеет уровень доказательности C, так как оно является ретроспективным и несравнительным.

Это исследование показывает, что пациенты, оставшиеся рефрактерными после терапии спасения, могут перейти в полную ремиссию и ПЭТ-негативный статус после терапии БВ.

**Таблица 3.** Показатели эффективности БВ у пациентов с р/р CD30-положительной ЛХ после как минимум 2 линий предшествующей терапии в случаях, когда аутоТГСК и комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант терапии, из обзора Европейского агентства по лекарственным средствам [27]

Показатели	Все пациенты (n=59), чел. (%)	Пациенты, получавшие 1,8 мг/кг БВ каждые 3 недели (n=41), чел. (%)
Общая частота ответа	27 (46)	22 (54)
Частота полного ответа	10 (17)	9 (22)
Частота частичного ответа	17 (29)	13 (32)
Количество пациентов, которым была проведена трансплантация после БВ	10 (17)	8 (19)

### Смешанная популяция 1+2: взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК или после как минимум 2 линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК и комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения

Наибольшее число публикаций было найдено для смешанной популяции – 13 публикаций: 10 из них о программе дорегистрационного использования препарата по запросу врача (Named Patient Program, NPP) в разных странах: Франция [16, 23, 25], Италия [19], Германия [21], Турция [20], Азия [26], Греция [18], в том числе 2 систематических обзора [11, 12], 2 публикации по применению БВ в Италии после окончания NPP [17, 22], а также 1 систематический обзор и мета-анализ [10]. Все исследования, кроме систематических обзоров, имеют уровень доказательности С как ретроспективные несравнительные исследования.

После одобрения применения БВ в США в 2011 г. NPP программа была запущена примерно в 60 странах, где препарат еще не был зарегистрирован. Лечение БВ осуществлялось на благотворительной основе у пациентов с ЛХ, которые соответствовали показаниям к применению препарата в США на тот момент. Таким образом, в программу NPP включались пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК или после как минимум 2 линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК не применима.

Результаты программы NPP интересны тем, что они дают возможность сравнить эффективность препарата в рамках клинических исследований и в реальной клинической практике. Однако популяция пациентов в большинстве NPP публикаций несколько шире, чем в базовом клиническом исследовании SGN35–0003 [6], поскольку пациенты, помимо аутоТГСК, могли иметь в анамнезе еще аллоТСК.

После окончания NPP в Италии (2012–2014 гг.) препарат остался доступен для пациентов на основе распоряжения Итальянского агентства по лекарственным средствам в соответствии с законом № 648/96. В его рамках вначале было проведено наблюдательное ретроспективное исследование на 43 пациентах с ЛХ, позже – широкое исследование на 234 пациентах с ЛХ.

В систематический обзор и мета-анализ были включены исследования, где пациенты получали терапию БВ не только после трансплантации и в случае, если трансплантация не применима, но и до трансплантации [10]. Это означает, что популяция пациентов в данной публикации несколько шире, чем третья популяция.

Характеристика включенных пациентов и подробные результаты эффективности БВ у взрослых пациентов с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК или после как минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК и комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения, из 13 публикаций представлены в табл. 4.

В десять отдельных публикаций по странам включено суммарно 858 пациентов с р/р ЛХ. Три обзора не входят в это число, так как часть пациентов в них дублируется. Наиболее масштабные исследования были проведены во Франции (240 пациентов) [16] и Италии (234 пациента) [17]. Следует отметить, что во французском исследовании 15,4% пациентов перенесли аллоТСК перед терапией БВ, а в итальянском такие пациенты отсутствуют.

Частота объективного ответа (ЧОО) среди публикаций варьируется от 56 до 80%, а частота полного ответа (ПО) – от 10 до 46,5%. Обобщенная ЧОО и ПО в обзоре Zinzani et al. составила 67% и 26% соответственно [11]. Таким образом, частота ответа и полного ответа из основного исследования SG035–0003 [6] (ЧОО – 75%, ПО – 34%) и результаты программы NPP сопоставимы. Следует учесть, что оценка ответа в исследованиях NPP проводилась исследователями, без независимой оценки.

Среднее число предшествующих линий терапии – 2–4. Предшествующая терапии БВ аутоТГСК была проведена у 41,7–100% пациентов, а аллоТСК – у 2–17% пациентов (в 2 публикациях пациенты с аллоТСК отсутствуют). Число пациентов, рефрактерных к первой линии терапии, – от 31 до 88%. Медиана длительности ответа (ДО) составила от 4 до 9,3 мес. во всех исследованиях, кроме итальянского с 31,5 мес. [22]. Таким образом, медианы длительности ответа из программы NPP сопоставимы с исследованием SG035–0003, где она составила 6,7 мес.

Медиана ВВП составила от 5 до 11 мес. Медиана ОВ была достигнута только в греческом исследовании и составила 26,5 мес. [18]. Среднее число циклов БВ составило от 4,5 до 10,5. Годовая ОВ лежит в диапазоне от 67 до 83%, двухлетняя ОВ – от 57,8 до 67%, 3-летняя ОВ в итальянском исследовании [22] достигла 74,6%.

## Частота ответа

В масштабных итальянском и французском исследованиях лучший ответ наблюдался после 4 циклов БВ и составил 59,8% и 60,4%, из них полных ответов – 31,6% и 33,8% соответственно [16, 17]. Однако ближе к концу исследований частота ответа снизилась до 48,3% и 33,5% соответственно. Аналогичное снижение частоты ответа произошло в других исследованиях [19, 20, 22].

В другом итальянском исследовании 70,7% пациентов ответили на терапию после 3 циклов БВ (21,5% полных ответов), а итоговая частота ответа составила 29,2% (21,5% полных ответов) [19]. Еще в одном итальянском исследовании лучшая частота ответа составила 69,8% (46,5% полных ответов) с медианой времени до объективного ответа 12,3 недели (около 4 циклов БВ), а в конце исследования – 53,4% (44,2% полных ответов) [22].

В турецком исследовании частота ответа на ранней стадии лечения (2–5 циклов БВ) составила 63,5% (26,5%

**Таблица 4.** Характеристика пациентов и результаты эффективности брентуксимаба у взрослых пациентов с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК или после как минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК и комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения, из 13 публикаций

Характеристика	Perrot et al. [16]	Pellegrini et al. [17]	Angelopoulou et al. [18]	Zinzani et al. [19]	Salihoglu et al. [20]	Rothe et al. [21]	Gandolfi et al. [22]	Monjanel et al. [23]	Garciaz et al. [25]	Yang et al. [26]	Zinzani et al. [11]	Zinzani et al. [12]	Dada et al. [10]
Пациентов с ЛХ, чел.	240	234	95	65	58	45	43	32	24	22	207	480	903
Рефрактерны к 1 линии терапии, %	48,7	50,8	57	69,2	49	62	67,4	88	41,7	54,5	62–87	31–75	HP
Имели аутоТГСК, %	59,2	69,6	70	87,7	79,6	87 <sup>1</sup>	60,5	88	41,7	77,3 <sup>1</sup>	71	61–100	84 <sup>1</sup>
Имели аллоТГСК, %	15,4	0	2,1	4,6	15,5 <sup>2</sup>		0	15	16,7 <sup>2</sup>		13	0–17	
Среднее число пред. линий лечения	3	3	4	4	4	4	3	4	2	HP	4	4	≥3
Среднее число циклов БВ	6	6	8	8	7	7	8	7	5	5	4,5–10,5	5–8	≥5
Частота ответа, %	60,4	59,8	60	70,7	63,5	60	69,8	56	66,6	72,7	67	58–80	62,7
Частота ПО, %	33,8	31,6	23	21,5	26,5	22	46,5	34	45,8	18,2	26	10–40	31,8
Медиана ВБП, мес.	6,8	11	8	6,8	7	8	10,2	6,6	HP	5,7	6,8–9,0	5–10,5	HP
Медиана ОВ, мес.	НД	НД	26,5	НД	HP	НД	НД	HP	HP	НД	НД	НД	HP
Медиана ДО, мес.	8,4	HP	HP	HP	9	8	31,5	9,3	HP	4,4	8–9,3	4–9	HP
1-летняя ОВ, %	76,4	4,5 л 59,8	HP	20 мес. 73,8	70,6	83	3 л 74,6	HP	80	67,2	69–83	67–76	79,5
2-летняя ОВ, %	57,8		67		HP	HP		HP	HP	HP	58–67	HP	
1-летняя ВБП, %	31,7	4,5 л 31,9	HP	20 мес. 24,2	32,8	43	3 л 36,7	18	67 <sup>3</sup>	50	43	HP	47,6

<sup>1</sup> ауто и/или аллоТГСК; <sup>2</sup> алло и аутоТГСК; <sup>3</sup> при медиане наблюдения 13 мес.

HP – не репортируется; НД – не достигнута; 3л – трехлетняя; 4,5л – 4,5-летняя

полных ответов у 49 пациентов), после 6 циклов БВ – только 32,4% среди 37 пациентов (21,6% полных ответа) [20].

Информация о быстром ответе на терапию БВ (после 3–4 циклов) есть также в двух обзорах по NPP публикациям [11, 12].

В масштабном итальянском исследовании было выявлено, что вероятность достижения ответа пациентами, у которых после 4 циклов БВ наблюдалось стабильное заболевание или прогрессия, близка к нулю [17]. Таких пациентов следует переводить сразу на другое лечение (только 1 из 84 пациентов перешел в полный ответ). Напротив, пациентам, у которых после 4 циклов БВ наблюдался частичный ответ, может быть важно продолжить терапию БВ (15 пациентов перешли в полный ответ при последующем лечении БВ). Аналогично в другом итальянском исследовании у 8 пациентов после 4 циклов БВ наблюдался частичный ответ, после дополнительных 4 циклов БВ они перешли в полный ответ [22].

После лечения БВ от 3 до 13,95% пациентов с полным ответом (до 7 пациентов в разных публикациях) оста-

ются в ремиссии с последующей трансплантацией [17, 19, 20, 22], от 3 до 20,9% пациентов (до 9 пациентов) – без последующей трансплантации [19, 22]. До 5% пациентов с полным ответом (от 5 до 11 пациентов) остаются в ремиссии без какого-либо последующего лечения [17, 18]. В базовом исследовании сообщается о 9 таких пациентах [6].

Пожилой возраст был отмечен как важный фактор, влияющий на ответ на терапию БВ, во французском, и итальянском исследованиях [16, 17]. В итальянском исследовании ответ на терапию был лучше у пожилых людей (> 60 лет,  $p < 0,05$ ), а во французском, наоборот, у пожилых людей частота ответа была ниже. Также во французском исследовании возраст оказался прогностическим фактором для ВБП после БВ: медиана ВБП значительно короче у пациентов > 60 лет – 4,4 мес. против 7,1 мес. ( $p < 0,021$ ). В греческом исследовании сообщается, что чувствительность к лечению перед БВ увеличивает возможность ответа на терапию ( $p = 0,005$ ) [18].

## Безопасность

В целом во всех публикациях отмечается, что лечение брентуксимабом было хорошо переносимо, а частота и виды токсичности сравнимы с тем, что сообщалось в более ранних публикациях.

Основными видами НЯ оказались неврологическая и гематологическая токсичности. Частота неврологической токсичности варьировалась от 21,5 до 41,5% [12, 16, 19–23], а частота нейропатии 3/4 степени – до 9,4% [11, 12, 16, 17, 19, 20, 22]. Эти данные соотносятся с базовым исследованием (у 42% пациентов наблюдалась периферическая сенсорная нейропатия и у 8% – нейропатия 3/4 степени) [6].

В двух исследованиях не было ни одного случая нейропатии 3/4 степени [21, 26]. В других двух исследованиях у 90% пациентов наблюдалось разрешение или снижение симптомов периферической нейропатии в среднем через 12 недель [17, 19], в другом исследовании неврологические симптомы у пациентов исчезли полностью после окончания лечения [22]. Аналогично в базовом исследовании у 80% пациентов с периферической нейропатией наблюдались разрешения или улучшения симптомов со средним временем в 13,2 недели [6].

В большом французском исследовании гематологическая токсичность любой степени включала анемию (39%), тромбоцитопению (28%) и нейтропению (23%) [16], в большом итальянском исследовании нейтропении 3/4 степени была у 3% пациентов, тромбоцитопения 3/4 степени – у 0,4% пациентов [17]. В турецком исследовании частота нейтропении составила 27,6% [20], в систематическом обзоре частота гематологической токсичности 3/4 степени – 12% (нейтропении – 8%, тромбоцитопении – 3%) [11]. В итальянском исследовании не было обнаружено значительной гематологической или инфекционной токсичности [22].

Другие наиболее частые НЯ любой степени (> 10% пациентов) включали утомляемость, тошноту, рвоту, запор, миалгию, лихорадку, зуд, алопецию, боль в конечностях, спазм мышц, диарею, инфекции и сепсис. Аналогичные данные представлены в базовом исследовании [6].

Снижение дозы требовалось в основном от 5,6 до 11% пациентов [11, 12, 19–21, 23], в самом маленьком исследовании (n=22, [26]) снижение дозы потребовалось у 18,2% пациентов, в большом французском исследовании снижение дозы по меньшей мере один раз было у 17% пациентов (у 11 пациентов – из-за нейропатии и у 2 – из-за печеночного цитолиза [16]).

Во французском исследовании у 229 (95,4%) пациентов основными причинами прекращения лечения БВ были прогрессирование заболевания (55%), планируемая трансплантация (25,3%) и токсичность (7,4%) [16]. В большом итальянском исследовании 44,8% пациентов прекратили прием БВ, 4% из них – из-за негематологической токсичности [17]. В других исследованиях лечение прекратили до 5% пациентов [11, 19], а в двух – ни одного [12, 21].

В одном из исследований сообщается о смерти пациента, получившего инфузию донорских лимфоцитов во время лечения БВ после развития реакции IV степени «трансплантат против хозяина» [12]. В другом исследовании есть данные о смерти 1 пациента с пневмонией после одного цикла БВ [26]. В трех публикациях смертельных случаев, связанных с препаратом, не было [12, 16, 22].

Таким образом, сведения о безопасности БВ показывают, что он хорошо переносится и его токсичность управляема. Общая частота и интенсивность токсичности в программе NPP схожа с базовым исследованием.

### Популяция 3: взрослые пациенты с CD30-положительной ЛХ при повышенном риске рецидива или прогрессии после аутоТГСК

Для данной группы больных было найдено одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы (AETHERA), описанное в публикации Moskowitz et al. [1].

Это исследование оценивает эффективность БВ у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания после ВДХТ и аутоТГСК. Критерием включения в исследование было наличие одного из следующих факторов риска:

- ЛХ, резистентная к первой линии терапии;
- рецидив или прогрессирование ЛХ в течение 12 месяцев после окончания первой линии терапии;
- наличие экстранодального поражения, включая распространение нодальных масс в жизненно важные органы, при рецидиве до аутоТГСК.

В исследование было включено 329 пациентов старше 18 лет, которые получали БВ в дозе 1,8 мг/кг или плацебо (165 пациентов в группе БВ и 164 – плацебо). Было показано, что при медиане времени наблюдения в 30 мес. ВВП значительно увеличилась в группе БВ по сравнению с группой плацебо (отношение рисков 0,57, 95% ДИ: 0,40–0,81; p=0,0013). Медиана ВВП составила 42,9 мес. и 24,1 мес. в группе БВ и плацебо соответственно. Двухлетняя ВВП по независимой оценке составила 63% в группе БВ и 51% в группе плацебо.

Анализ ОВ не показал значительной разницы между группами лечения. За время исследования умерло 17% (28) больных в группе БВ и 16% (25) в группе плацебо. 72 (85%) пациента из группы плацебо, которые рецидивировали, получили последующую терапию и БВ вне клинического исследования.

Наиболее частым НЯ в группе БВ была периферическая сенсорная нейропатия (56% пациентов в группе БВ и 16% пациентов в группе плацебо) и нейтропении (35% и 12% пациентов соответственно). Снижение дозы из-за НЯ потребовалось у 32% пациентов в группе БВ и у 3% – в группе плацебо. НЯ стали причиной пропуска 9% доз в группе БВ и 3% доз – в группе плацебо. Периферическая нейропатия привела к прекращению приема БВ у 23% пациентов

Таблица 5. Исходы применения различных вариантов лечения ЛХ [31]

Показатель	Число лет сохраненной жизни (LY)	Число дополнительных лет с поправкой на качество (QALY)
БВ	4,80	2,93
ХТ±ЛТ	3,81	1,65
ХТ±ЛТ+аллоТСК	4,07	2,3

и к корректировке дозы (пропуск цикла или снижение дозы) у 31% пациентов. Тяжелые инфекции (3 и выше степени) наблюдались у 7% пациентов в группе БВ и у 6% в группе плацебо.

Согласно обновленным данным 2016 г. у пациентов из группы БВ 3-летняя ВВП составила 61% по сравнению с 43% в группе плацебо [13]. Медиана ВВП по мнению исследователей в группе БВ не была достигнута, а в группе плацебо составила 15,8 мес. У 88% пациентов из тех, у кого наблюдалась периферическая нейропатия в группе БВ, произошло снижение (23%) или полное исчезновение (65%) симптомов.

Это КИ имеет уровень доказательности В и демонстрирует, что консолидация БВ у пациентов с ЛХ при повышенном риске рецидива или прогрессии значительно улучшает ВВП в группе БВ по сравнению с плацебо.

### Фармакоэкономические исследования

При поиске литературы было выявлено 4 фармакоэкономических исследования. Три исследования оценивают применение БВ у пациентов с р/р ЛХ после аутоТГСК [31–33], одно – у пациентов с риском рецидива ЛХ после аутоТГСК [34].

В клинико-экономическом исследовании применения БВ в работе Хачатрян и др. была построена Марковская модель на основе результатов 11 когортных проспективных и ретроспективных несравнительных исследований и опроса клинических экспертов [31]. Были оценены исходы и затраты на ведение 2 групп пациентов с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК: пациенты, для которых возможно лечение аллоТСК, и пациенты, для которых оно невозможно по медицинским показаниям. Модель прогнозирует переход между состоянием без прогрессирования, прогрессирование и смерть на фоне 3 методов лечения: ХТ±лучевая терапия (ЛТ), ХТ±ЛТ с дальнейшей аллоТСК, БВ.

Исходы применения различных вариантов лечения ЛХ представлены в табл. 5.

Пациенты пребывают в состоянии без прогрессирования 2,16 дополнительных лет жизни с поправкой на качество при лечении БВ, 0,44 года при ХТ±ЛТ, 1,53 года при ХТ±ЛТ+аллоТСК.

У пациентов, для которых применение аллоТСК является возможным, показатель приращения эффективности затрат (ICER) на один год сохраненной жизни/жизни с поправкой на качество (LY/QALY) составил:

- при сравнении БВ с ХТ±ЛТ – 5,8 млн руб./6,7 млн руб. соответственно;
- при сравнении ХТ±ЛТ+аллоТСК с ХТ±ЛТ – 6,4 млн руб./2,5 млн руб. соответственно.

Для пациентов, у которых применение аллоТСК не является возможным, ICER на один год сохраненной жизни/жизни с поправкой на качество при сравнении БВ с ХТ±ЛТ составил 5,9 млн руб./4,6 млн руб. соответственно.

Авторы отмечают, что терапия и БВ, и ХЛ±ЛТ+аллоТСК характеризуются величиной ICER, превышающей «порог готовности платить» в России (условно равный 3-кратному ВВП на душу населения).

При описании следующих 3 публикаций был произведен пересчет долларов США и фунтов стерлингов в рубли по среднему курсу центрального банка на август 2017 г. (курс доллара равен 59,6127 руб., курс фунта стерлинга равен 77,3673 руб.).

В публикации Parker et al. оценивалась экономическая эффективность БВ у пациентов с р/р ЛХ после аутоТГСК с точки зрения шотландского плательщика [32].

В качестве метода была использована разделенная модель выживания на основе программы Microsoft Excel, состоящая из трех состояний: ВВП, выживаемость после прогрессирования и смерть. В качестве сравнения были взяты БВ, ХТ±ЛТ и ХТ±ЛТ с намерением проведения аллоТСК. Данные об эффективности БВ были взяты из исследования SG035–0003 [14, 15].

Установлено, что ICER/QALY составил 3 млн руб. для БВ по сравнению с ХТ±ЛТ, тогда как ICER для ХТ±ЛТ с намерением проведения аллоТСК преобладает над БВ. Детерминированный анализ показал, что ICER/QALY для БВ составляет от 2,47 до 4,17 млн руб.

В публикации Babashov et al. был проведен анализ экономической эффективности терапии БВ для лечения р/р ЛХ после аутоТГСК с точки зрения канадского плательщика [33]. Для этого была построена аналитическая модель принятия решений (на основе Марковских моделей) для расчета затрат на БВ по сравнению с поддерживающей терапией (монотерапия гемцитабином).

Данные были взяты из исследования SG035–0003 [6] и из онкологического регистра Онтарио. Из регистра были включены 77 пациентов, которые получили ХТ, ЛТ, вторую аутоТГСК или аллоТСК при рецидиве после аутоТГСК и ВДХТ.

Было обнаружено, что лечение БВ увеличивает число дополнительных лет жизни с поправкой на качество на 0,544, а расходы – на 5,33 млн руб. на одного пациента, что соответствует ICER/QALY в размере 9,79 млн руб.

Авторы отмечают, что соглашения о разделении рисков или схемы доступа пациентов могли бы снизить затраты со стороны системы здравоохранения и обеспечить надлежащее медицинское обслуживание. Варианты схем разделения рисков, используемых в Европейском союзе, представлены в публикации Борковски и др. [35]

В публикации Hui et al. была построена Марковская модель для сравнения консолидационной терапии БВ и активного наблюдения в когорте пациентов в возрасте 33 лет с риском рецидива ЛХ после аутоТГСК [34].

Консолидация БВ увеличивает число лет сохраненной жизни на 2,1 года, а число дополнительных лет жизни с поправкой на качество – на 1,07 по сравнению с активным наблюдением. Однако консолидация БВ приводит к значительно большим расходам на здравоохранение по сравнению с активным наблюдением (22,6 млн руб. против 13,1 млн руб.). ICER/QALY для БВ по сравнению с активным наблюдением составил 8,86 млн руб.

Применение скидки 18% и 38% на препарат приведет к тому, что ICER/QALY составит 5,96 млн руб. и 2,98 млн руб. соответственно.

В публикации отмечено, что консолидация БВ при текущих ценах США экономически невыгодна при «пороге готовности платить» в 5,96 млн руб. за дополнительный год жизни с поправкой на качество.

## Выводы

Обнаруженные в ходе поиска исследования проводились на четырех разных популяциях больных: взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК; взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после как минимум 2 линий предшествующей терапии, в случае когда аутоТГСК не рассматривается как вариант терапии; аутоТГСК; смешанная популяция двух первых групп пациентов (взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК или после как минимум 2 линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК и комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения), а также взрослые пациенты с CD30-положительной ЛХ при повышенном риске рецидива или прогрессии после аутоТГСК. В зависимости от выбранной популяции пациентов разница между частичным и полным ответом отличалась; отличались также другие показатели эффективности. В первой популяции больных наблюдалась разница в пользу БВ, во второй популяции процентное соотношение пациентов, которые полным или частичным образом ответили на терапию, также отличалось в пользу терапии БВ. В смешанной популяции пациентов исследовались частота полного ответа после определенного количества курсов терапии БВ и безопасность. Во всех найденных публикациях отмечалось,

что БВ хорошо переносим и его токсичность управляема. Для последней популяции пациентов найдено одно исследование, в котором ВВП для группы БВ была выше, чем для плацебо, однако не найдено отличий между ОВ в обеих группах.

Среди найденных фармакоэкономических исследований в трех оценивалось применение БВ у пациентов с р/р после аутоТГСК и в одном – у пациентов с риском рецидива после аутоТГСК. Результаты найденных исследований отличались в зависимости от условий моделирования и рассчитываемых показателей; в данных работах указывается на улучшение фармакоэкономических показателей в случае возможного снижения затрат на терапию.

## Обсуждение

В этой обзорной статье были рассмотрены данные по эффективности БВ у трех популяций пациентов. Базовое исследование SGN035–0003 продемонстрировало эффективность БВ среди взрослых пациентов с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК с частотой объективного ответа, равной 75%, и полного ответа – 34% [6, 14, 15]. Полученные в клиническом исследовании результаты подтвердились в реальной клинической практике в программе NPP в разных странах. В обзоре публикаций NPP обобщенная частота ответа и полного ответа составила 67% и 26% соответственно [12]. Среди 13 публикаций по смешанной популяции пациентов частота ответа составила от 56 до 80%, а частота полного ответа – от 10 до 46,5%.

В программе NPP было выявлено, что лучший ответ на терапию БВ появляется быстро, после 3–4 циклов, и это соотносится с 12,3 неделями до полного ответа в базовом исследовании [6]. Однако частота ответа снижается к концу исследований, и это следует иметь в виду при планировании последующей терапии. При полном ответе на терапию БВ целесообразно последующее проведение аллоТГСК.

Предварительная терапия БВ может позволить проведение аутоТГСК у рефрактерных пациентов с CD30-положительной ЛХ после как минимум 2 линий предшествующей терапии, у которых аутоТГСК и комбинированная химиотерапия до этого не рассматривались как вариант лечения. Это было доказано в исследовании Zinzani et al. [25], в обзоре Европейского агентства по лекарственным средствам [27] и исследованиях NPP.

После лечения БВ небольшая часть пациентов с полным ответом (до 7 пациентов в разных публикациях [17, 19, 20, 22]) остаются в ремиссии с последующей трансплантацией, часть пациентов (до 9 пациентов [19, 22]) – без последующей трансплантации. До 5% пациентов с полным ответом после терапии БВ (от 5 до 11 пациентов [17, 18])

остаются в ремиссии без какого-либо последующего лечения. В базовом исследовании сообщается о 9 (9%) таких пациентах [6].

Эффективность терапии БВ в качестве поддерживающей терапии у пациентов с повышенным риском рецидива ЛХ после аутоТГСК была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы (AETHERA), которое имеет высокий уровень доказательности. При этом ВВП значительно увеличилась в группе БВ по сравнению с группой плацебо, а ОВ оказалась схожей.

Наиболее частыми НЯ были неврологическая и гематологическая токсичности. Сведения о частоте и степени

токсичности указывают, что БВ хорошо переносится и его токсичность управляема.

При анализе пациентов с р/р ЛХ после аутоТГСК показатель приращения эффективности затрат за дополнительный год жизни с поправкой на качество (ICER/QALY) для БВ по сравнению ХТ±ЛТ составил 6,7 млн руб. и 3 млн руб. с точки зрения российского и шотландского плательщика соответственно [31, 32]. ICER/QALY при сравнении терапии БВ с поддерживающей терапией составил 9,79 млн руб. У пациентов с риском рецидива после аутоТГСК было проведено сравнение консолидационной терапии БВ и активного наблюдения, ICER/QALY составил 8,86 млн руб.

## Информация об авторах

**Виктория Н. Степанова**, младший научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ», e-mail: stepanova.victoria.nikolaevna@gmail.com

**Мальвина Э. Холownia-Волоскова**, научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ», e-mail: malwina.holownia@gmail.com

**Дмитрий А. Андреев**, к. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Государственного бюджетного учреждения города Москвы ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ», e-mail: dmitry\_email08@gmail.com

**Алина Д. Ермолаева**, научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ», e-mail: ermolaeva\_alina93@mail.ru

**Мария В. Давыдовская**, д. м. н., заместитель директора по научной работе ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ», профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинского генетики Федерального бюджетного образовательного учреждения «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России», e-mail: mdavydovskaya@gmail.com

**Константин А. Кокушкин**, директор ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ», e-mail: kokushkina@mos.ru.

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-63-76

**For citation:** Stepanova V. N., Holownia-Voloskova M. E., Andreev D. A., Ermolaeva A. D., Davydovskaya M. V., Kokushkin K. A. Targeted drug brentuximab vedotin for treatment of relapsed or refractory CD30- positive Hodgkin's lymphoma. Malignant Tumours 2017; 4: 63–76. (In Russ.)

# Targeted drug brentuximab vedotin for treatment of relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma

V. N. Stepanova, M. E. Holownia-Voloskova, D. A. Andreev, A. D. Ermolaeva, M. V. Davydovskaya, K. A. Kokushkin

Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation

**Objective.** To perform literature review of clinical trials reporting on the use of single-agent brentuximab vedotin (BV) 1.8 mg/kg therapy in adult patients with relapsed/refractory (R/R) CD30-positive Hodgkin lymphoma (HL).

**Methods.** A literature search was performed in Pubmed and eLIBRARY. RU databases to identify all studies published from 1 July 2007 until 1 July 2017. We used the key words "brentuximab vedotin" and "Hodgkin lymphoma" simultaneously. The inclusion criteria

required that study population included  $\geq 20$  adult patients with R/R HL. We included clinical trials, systematic reviews, meta-analysis, pharmacoeconomic studies: total 25 publications met inclusion criteria. Publications were grouped by 3 BV indications in instruction for use: adult patient with relapsed/refractory CD30-positive Hodgkin lymphoma post-autologous stem cell transplantation (post-ASCT), adult patient with refractory CD30-positive HL after failure of at least 2 prior multiagent chemotherapy regimens in patients who are not candidates for ASCT, adult patient with classical HL at high risk of relapse or progression post-ASCT.

**Results.** Overall response rate (ORR) and complete rate (CR) were 75% and 34% respectively in adult patients with R/R CD30-positive HL post-ASCT in SGN35–0003 study. In patients with refractory HL after failure of at least 2 prior multiagent chemotherapy regimens who are not candidates for auto-SCT ORR and CR were 40% and 30% respectively. In mixed population ORR were 56–80%, CR – 10–46.5%. In patients with CD30-positive Hodgkin lymphoma at increased risk of relapse or progression following ASCT ORR was not evaluated, median progression-free survival was improved in patients in BV group compared with those in placebo group (42.9 and 24.1 months respectively). Overall survival in both group was similar.

In patients with R/R CD30-positive HL the incremental cost-effectiveness ratio per quality-adjusted life year (ICER/QALY) was 6.7 million rub. и 3 million rub. from a Russian and a Scottish healthcare payer respectively. ICER/QALY when BV compared with best supportive care was 9.79 million rubles. In patients who were at risk for HL relapse after ASCT if BV consolidation compared with active surveillance ICER/QALY was 8.86 million rub.

**Conclusion.** As a result of the literature review, it was found that the response rate, the complete response to BV therapy, and the overall survival and progression-free survival with use of BV in different patient populations differ; in most cases, the result of effectiveness favors BV. The found safety data indicated a good tolerability of the drug. The results of the found pharmacoeconomic studies differ depending on the comparison therapy and the accepted pharmacoeconomic indicator.

**Keywords:** brentuximab vedotin, relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma, relapse, clinical trial

## Information about the authors

**Victoria N. Stepanova**, MPharm, Junior Researcher, Department of Clinical Research, SBI "CTHTAC MDH", e-mail: stepanova.victoria.nikolaevna@gmail.com

**Malwina E. Holownia-Voloskova**, MPharm, Research Scientist, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis, SBI "CTHTAC MDH", e-mail: malwina.holownia@gmail.com

**Dmitriy A. Andreev**, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Research, SBI "CTHTAC MDH", e-mail: dmitry\_email08@gmail.com

**Alina D. Ermolaeva**, MPharm, Research Scientist, Department of Clinical Research, SBI "CTHTAC MDH", e-mail: ermolaeva\_alina93@mail.ru

**Maria V. Davydovskaya**, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Science, e-mail: mdavydovskaya@gmail.com

**Konstantin A. Kokushkin**, MD, Director, SBI "CTHTAC MDH", e-mail: kokushkinka@mos.ru.

## Литература • References

1. Инструкция на брентуксимаб ведотин (Электронный ресурс): офиц. сайт государственного реестра лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 20.08.2017). [Instructions to Brentuximab vedotin (Electronic resource): Offic. site of the state register of medicines, URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (August 20, 2017) (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2014. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases, 2014 (In Russ.)].
3. Демина Е. А. Брентуксимаб ведотин: новые возможности лечения рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина // Клиническая онкогематология. 2016. Т. 9. № 4. С. 398–405. [Demina E. A. Brentuximab vedotin: new possibilities of treatment of relapses and refractory forms of Hodgkin", s lymphoma, Clinical oncohematology, 2016, Vol. 9, No. 4, pp. 398–405 (In Russ.)].
4. Sirohi B., Cunningham D., Powles R. et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin", s lymphoma, Annals of Oncology, 2008, Vol. 19, Nol. 7, pp. 1312–1319.
5. Eichenauer D. A., Engert A., Andre M. et al. Hodgkin"s lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, 2014, Vol. 25, Suppl 3, pp. iii70–75.
6. Younes A., Gopal A. K., Smith S. E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin"s lymphoma, Journal of Clinical Oncology, 2012, Vol. 30, № 18, pp. 2183–2189.

7. Moskowitz C. H, Nademanee A., Masszi T. et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet*, 2015, Vol. 385, No. 9980, pp. 1853-1862.
8. Bonthapally V., Wu E., Macalalad A., Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data, *Current Medical Research Opinion*, 2015, Vol. 31, No. 5, pp. 993-1001.
9. Bonthapally V., Yang H., Ayyagari R. et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis, *Current Medical Research Opinion*, 2015, Vol. 31, No. 7, pp. 1377-1389.
10. Dada R., Zekri J., Al Saadi R. Brentuximab vedotin in pretreated Hodgkin lymphoma patients: a systematic review and meta-analysis, *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2016., Vol. 16, No. 6, pp. 739-745.
11. Zinzani P. L. et al. Experience of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and relapsed/refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma in the Named Patient Program: Review of the, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2015, Vol. 95, No. 3, pp. 359-369.
12. Zinzani P. L. et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: An updated review of published data from the named patient program, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2016, Vol. 104, pp. 65-70.
13. Sweetenham J. et al. Updated Efficacy and Safety Data From the AETHERA Trial of Consolidation With Brentuximab Vedotin After Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse, *Blood*, 2016, Vol. 126, No. 23, p. 3172.
14. Gopal A. K. et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma, *Blood*, 2015, Vol. 125, No. 8, pp. 1236-43.
15. Chen R. et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma, *Blood*, 2016, Vol. 128, No. 12, pp. 1562-1566.
16. Perrot A. et al. Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program, *Haematologica*, 2016, Vol. 101, No. 4, pp. 466-473.
17. Pellegrini C. et al. Italian real life experience with brentuximab vedotin: results of a large observational study on 234 relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma, *Oncotarget*, 2017.
18. Angelopoulou M. K. et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. The Hellenic experience, *Hematological Oncology*, 2017, pp. 1-8.
19. Zinzani P. L. et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials, *Haematologica*, 2013, Vol. 98, No. 8, pp. 1232-1236.
20. Salihoglu A. et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey, *Ann. Hematol.*, 2015, Vol. 94, No. 3, pp. 415-420.
21. Rothe A. et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience, *Blood*, 2012, Vol. 120, No. 7, pp. 1470-1472.
22. Gandolfi L. et al. Long-Term Responders After Brentuximab Vedotin: Single-Center Experience on Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma Patients, *Oncologist*, 2016, Vol. 21, No. 12, pp. 1436-1441.
23. Monjanel H. et al. Brentuximab vedotin in heavily treated Hodgkin and anaplastic large-cell lymphoma, a single centre study on 45 patients, *Br. J. Haematol.*, 2014, Vol. 166, No. 2, pp. 306-308.
24. Zinzani P. L. et al. Brentuximab Vedotin in Transplant-Naive Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: Experience in 30 Patients, *Oncologist*, 2015, Vol. 20, No. 12, pp. 1413-1416.
25. Garciaz S., Coso D., Peyrade F. Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma, *Hematol. Oncol.*, 2014, Vol. 32, No. 4, pp. 187-191.
26. Yang Q. M. et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma: a multicenter analysis from Asia, *OncoTargets and Therapy*, 2014, Vol. 7, pp. 1717-1722.
27. Gravanis I. et al. The European Medicines Agency Review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use, *Oncologist*, 2016, Vol. 21, No. 1, pp. 102-109.
28. Younes A. et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas, *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 363, No. 19, pp. 1812-1821.
29. Fanale M. A. et al. A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies, *Clin. Cancer Res.*, 2012, Vol. 18, No. 1, pp. 248-255.

30. Ogura M. et al. Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma, *Cancer Science*, 2014, Vol. 105, No. 7, pp. 840–846.
31. Хачатрян Г. Р. Клинико-экономическое исследование применения брентуксимаба ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина // *Фармакоэкономика*. 2016. [Khachatryan G. R. Kliniko-ekonomicheskoe issledovanie primeneniya brentuksimaba vedotina u vzroslykh patsientov s retsidiviruyushchei ili refrakternoi limfomoi Khodzhkina, *Farmakoeconomika*, 2016 (In Russ.)].
32. Parker C. et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous stem cell transplant: a cost-effectiveness analysis in Scotland, *Journal of Medical Economics*, 2017, Vol. 20, No. 1, pp. 8–18.
33. Babashov V. et al. Economic evaluation of brentuximab vedotin for persistent Hodgkin lymphoma, *Current Oncology*, 2017, Vol. 24, No. 1, pp. e6-e14.
34. Hui L. et al. Cost-effectiveness analysis of consolidation with brentuximab vedotin for high-risk Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation, *Cancer*, 2017, pp. 1–9.
35. Борковски Л. Использование инструментов разделения рисков и процедур раннего доступа к лечению в Европейском союзе // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2016. Т. 9. №9. С. 3–8. [Borkovski L. Ispol'zovanie instrumentov razdeleniya riskov i protsedur rannego dostupa k lecheniyu v Evropeiskom soyuze, *Problemy standartizatsii v zdravoookhranении*, 2016, Vol. 9, No. 9, pp. 3–8 (In Russ.)].

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-77-87

## Молекулярные основы современной таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами

А. А. Льянова, Л. Ю. Владимирова, Е. М. Франциянц, Д. С. Кутилин, М. А. Енгигарян

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

**Резюме:** В обзоре представлен анализ современных данных о молекулярных механизмах действия таргетных препаратов на основе моноклональных антител, нацеленных на основные сигнальные пути, изменяющие свою активность при плоскоклеточном раке языка и слизистой дна полости рта.

Подробно описаны основные клеточные сигнальные пути и нарушения в их функционировании, вовлеченные в патогенез данной группы заболеваний, а также механизмы действия моноклональных антител на рецепторы ERBB 1 и 2 (цетуксимаб, матузумаб, трастузумаб), VEGF-лиганды (бевацизумаб, афлиберцепт), IGF-рецепторы (фигитумумаб) и лиганды MET-рецепторов (AV299 и AMG102). Анализ литературы показал, что терапевтический потенциал моноклональных антител к ERBB-, VEGF-, IGF- и MET-рецепторам еще далеко не исчерпан, а эффективность подобной терапии может быть повышена при комбинированном воздействии нескольких антител.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак полости рта, ERBB-рецепторы, VEGF-рецепторы, IGF- и MET-рецепторы, моноклональные антитела

### Введение

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, входящий в группу плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), составляет до 95% всех злокачественных новообразований полости рта [1]. Основную долю злокачественных новообразований полости рта занимают опухоли языка и дна ротовой полости. На протяжении последних 10 лет рак полости рта и языка сохраняет лидирующие позиции в общей структуре заболеваемости злокачественными опухолями головы и шеи в мире, приводя ежегодно к более чем 135000 смертельных случаев [2]. В России заболеваемость раком полости рта составляет 26 случаев на 100000 населения, а летальность в течение первого года после установления диагноза – 32,6% [3]. В 2010 г. в Ростовской области заболеваемость данной локализацией достигла 7,9 на 100 тысяч населения [4].

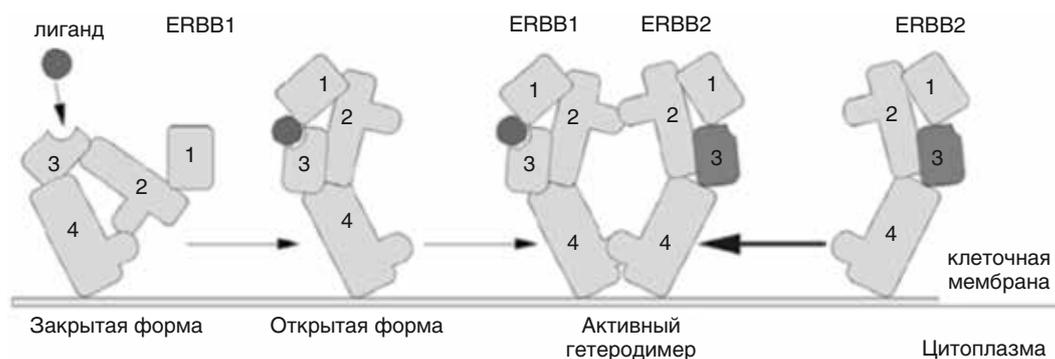
Заболеваемость данной патологией в Ростовской области за последнее десятилетие увеличилась более чем в 3 раза и в настоящее время продолжает расти, составив в 2006 г. – 6,5; в 2007 г. – 7,2; в 2008 г. – 7,5; 2009 г. – 7,9 на 100 тыс. населения.

За последние 20 лет оптимизм исследователей в отношении применения моноклональных антител для терапии рака не раз сменялся пессимистическими настроениями. В настоящее время моноклональные противоопухолевые антитела не излечивают рак, а их применение способно продлить жизнь больного лишь на несколько месяцев. Поэтому стратегическим направлением в терапии рака стало определение индивидуального молекулярного профиля

заболевания каждого конкретного пациента и интегральный подход к воздействию на опухоли [4, 5, 6]. Понимание тонких молекулярных эффектов действия антител позволит более эффективно использовать все аспекты множественного воздействия этих мультифункциональных молекул на опухолевую клетку. Однако это невозможно без понимания сигнальных путей, вовлеченных в патогенез заболевания.

### Основные клеточные сигнальные пути, вовлеченные в патогенез плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта

Координация ключевых процессов в эукариотических клетках осуществляется при помощи фосфорилирования-дефосфорилирования белков ферментами протеинкиназами и протеинфосфатазами, благодаря чему реализуется передача сигнала от мембраны клетки к ядру. У млекопитающих известно 58 рецепторных тирозинкиназ (РТК), разделенных на 20 семейств, которые имеют схожее строение: внутриклеточная часть представлена достаточно консервативными субдоменами тирозинкиназы, которые отделены трансмембранным доменом от собственно рецепторной экстрацеллюлярной части молекулы [7]. Первым трансмембранным белком, у которого были открыты тирозинкиназные свойства, был



**Рисунок 1.** Схема образования активного гетеродимера [11]

рецептор эпидермального ростового фактора EGFR (ERBB1, HER1) [8].

**1. Сигнальные каскады ERBB-рецепторов.** В норме ERBB-рецепторы участвуют в процессах роста, дифференцировки, миграции и апоптоза эпидермальных клеток. Нарушение регуляции ERBB-рецепторов приводит к неконтролируемому росту клеток и характерно для целого ряда эпидермальных опухолей. Гиперэкспрессия ERBB-рецепторов у целого ряда опухолевых клеток по сравнению с клетками нормальных тканей позволяет успешно использовать эти рецепторы в качестве мишеней для диагностики заболевания и селективного воздействия на опухоль с помощью моноклональных антител (мкАТ) [8].

Сложная сеть передачи внутриклеточных сигналов, опосредованных рецепторами ERBB1–4 (EGFR/HER2/neu/HER1–4), состоит из нескольких уровней.

Первый уровень включает в себя разнообразные природные полипептидные лиганды, которые взаимодействуют с ERBB-рецепторами и активируют их киназную активность. Активированные гомо- и гетеродимеры рецепторов взаимодействуют с адапторными белками, локализованными в цитоплазме, которые, в свою очередь, инициируют каскады переноса сигналов. Каскады, включающие в себя множество белков, объединены в сложную сеть. Это второй уровень. На третьем уровне сигналы достигают факторов транскрипции и репрессоров, участвующих в регуляции экспрессии генов, ответственных за реализацию основных жизненных процессов клетки. Эта сложная система передачи сигналов способна осуществлять свои функции независимо от внешних и внутренних отклонений [9].

В нормальных клетках активация тирозин-киназной функции ERBB строго регулируется природными лигандами (EGF, неурегулины). В отсутствие лигандов ERBB-рецепторы не обладают киназной активностью. Следует отметить, что ERBB2 и ERBB3 не являются автономно действующими РТК, но образуют функционально активные гетеродимеры [10].

Внеклеточные домены ERBB-рецепторов, кроме HER2/neu, в отсутствие лиганда находятся в закрытой конформации и не обладают киназной активностью. Присоединение лиганда к субдоменам I и III индуцирует

значительные конформационные перестройки во внеклеточном домене рецептора, который переходит в открытое состояние и димеризуется за счет межмолекулярного взаимодействия одноименных субдоменов II/II и IV/IV [11].

Интересно отметить, что внеклеточный домен ERBB2 (HER2/neu), в отличие от соответствующих доменов ERBB1, 3 и 4, имеет открытую конформацию (рис. 1) и в норме способен без предварительного связывания с лигандом образовывать функционально активные гетеродимеры с другими ERBB-рецепторами, усиливая сигнал. При некоторых видах карцином наблюдается суперэкспрессия ERBB2, в результате чего концентрация этого рецептора на поверхности раковых клеток резко возрастает, что способствует образованию функционально активных гомодимеров и гетеродимеров ERBB2 и неконтролируемой передаче сигнала [12].

Первым субстратом активированных РТК являются внутриклеточные С-концевые домены самих рецепторов. В результате аутофосфорилирования остатков тирозина на С-конце тирозинкиназных доменов ERBB-рецепторов образуются якорные участки (docking sites), с которыми взаимодействуют адапторные и сигнальные молекулы. Взаимодействие рецепторов с адапторными белками Grb<sup>2</sup> и Shc и сигнальными белками фосфолипаза С<sub>γ</sub> (PLC<sub>γ</sub>), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), STAT (signal transduction and activators of transcription) запускает последующие каскады сигнальных путей [13, 14].

Так, гомодимер ERBB1 после аутофосфорилирования тирозиновых остатков на С-конце молекулы взаимодействует с адапторными фосфотирозинсвязывающими белками Grb<sup>2</sup> и Shc и активирует их путем фосфорилирования. Эти белки, отвечающие за фосфорилирование белка Ras, далее запускают реакции каскада митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK). Другим прямым субстратом ERBB1 является передатчик сигнала и активатор транскрипции STAT5. ERBB1 не способен напрямую активировать сигнальный путь PI3K/Akt, но может влиять на него, запуская сигнальный каскад Ras/MAPK. Показано, что EGFR/ERBB1 играет ключевую роль в развитии эпителиальных клеток различных тканей. По своим функциям ERBB1 сходен с ERBB4, который ассоциируется

с процессами дифференцировки эпителиальных клеток. В активированном димерном состоянии этот рецептор взаимодействует с адапторными белками Grb<sup>2</sup> и Shc, активатором транскрипции STAT5 и в отличие от ERBB1 способен активировать сигнальный каскад PI3K/Akt [15]. Рецептор ERBB3 не является автономным членом семейства, но способен самоассоциироваться в неактивные олигомеры, которые разрушаются при соединении рецептора с лигандом (неурегулином) [16]. ERBB2 не связывается ни с одним лигандом, но является партнером для образования гетеродимеров с остальными членами ERBB [17].

**Сигнальный путь Akt/PI3K** начинается с взаимодействия фосфорилированных тирозиновых остатков ERBB с регуляторным доменом р85 киназы PI3K. Затем киназа PI3K катализирует превращение фосфатидилинозитолдифосфата (PIP<sub>2</sub>) в трифосфат (PIP<sub>3</sub>), необходимый для последующих реакций фосфорилирования Akt с участием протеинкиназ PDK и S6K [18].

Ключевую роль в регуляции Akt-каскада играет фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homolog), которая дефосфорилирует избыточный фосфоинозитол-3-фосфат в дифосфат, ингибируя фосфорилирование Akt и останавливая передачу сигнала. Киназа PI3K может быть активирована также белками Ras и посредством других сигнальных путей (VEGFR, цитокины, инсулин) [18]. Белки Akt, PI3K, PTEN являются важными мишенями терапевтического воздействия [19].

**Сигнальный путь Ras/ERK/MAPK.** Киназы MAPK (mitogen-activated protein kinases) относятся к классу серинтреониновых протеинкиназ; они активируются в ответ на многочисленные внешние воздействия и передают сигналы от поверхности клеток к клеточному ядру. Киназы MAPK подразделяются на три основных семейства: ERK (extracellular signal-regulated kinases), JNK (c-Jun N-terminal protein kinases) и киназы p38. ERK1 и ERK2 являются центральным компонентом сигнального каскада Ras/ERK/MAPK, отвечающего за клеточный рост и дифференцировку. Помимо рецепторов семейства ERBB этот каскад может быть активирован рецепторами GPCR (G-protein coupled receptors – рецепторы, связанные с G-белками). Процесс активации ERK запускается в результате взаимодействия активированного ERBB-рецептора с адапторными белками Shc и Grb2, которые, в свою очередь, вовлекают в дальнейшие события белок SOS (son of sevenless protein). Образованный комплекс обеспечивает замену GDP, связанного с белком Ras, на GTP и активацию киназы Raf, функция которой состоит в активации трехступенчатого каскада последовательных реакций фосфорилирования киназ MAP3K/MEKK, MAP2K/MEK и MAPK. В свою очередь, киназа MAPK активирует ERK1 и ERK2. Белки семейств Ras и Raf являются важными прогностическими маркерами опухолевых заболеваний и мишенями для терапевтического воздействия на них [20].

Сигнал от активированных лигандами тирозинкиназных рецепторов передается не только посредством каскадных процессов, но и путем переноса рецепторов или их фрагментов в ядро. Например, ERBB1 после активации EGF через 5 мин обнаруживается в ядре. Все четыре ERBB-рецептора содержат в трансмембранном домене NLS-последовательности аминокислот (nuclear localization signal), что обеспечивает ядерную локализацию данных белков [21].

Неконтролируемый рост клеток, характерный для целого ряда опухолей, часто является результатом нарушения структуры и регуляции ERBB-рецепторов.

Так, локус 7p12, где расположен ген ERBB1, часто амплифицирован в опухолевых клетках, что сопряжено с гиперэкспрессией рецептора и характерно для ПРГШ, колоректального рака, карцином молочной железы и немелкоклеточного рака легких. Информация о статусе генов ERBB3 (12q13) и ERBB4 (2q33) в опухолях и ее прогностическая ценность противоречива. ERBB-рецепторы могут приобретать свойства онкогенов также вследствие соматических мутаций (во внеклеточном, околомембранном и в протеинкиназном внутриклеточном домене), возникающих в опухолевых клетках [22]. Протяженная делеция внеклеточного домена EGFR vIII (del-7) ведет к независимой от лигандов активации рецептора. К увеличению аффинности связывания с EGF и TGF $\alpha$  и спонтанной димеризации ведут мутации, нарушающие контакт между субдоменами II и IV [11]. Активирующие мутации ERBB1 и ERBB2 в киназном домене вызывают лиганд-независимое увеличение сигнальной активности и резистентность к лечению тирозинкиназными ингибиторами [23]. Показано, что экспрессия мутантного ERBB2 в эпителиальных клетках не только усиливает передачу сигнала, но также меняет микроокружение опухоли, активируя эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) [24].

**2. Сигнальный путь VEGF-рецепторов.** Ангиогенез – образование новых сосудов из предсуществующих – имеет первостепенное значение в развитии и прогрессировании солидных опухолей [25].

Ключевым регулятором ангиогенеза является VEGF-A (васкулоэндотелиальный фактор роста типа A) – гомодимерный высокогликозилированный сигнальный белок, экспрессия которого запускается действием различных проангиогенных факторов (EGF, PDGF, FGF, интерлейкин 1b) и условиями окружающей клетку среды (концентрация кислорода в ткани, pH). Различают 2 изоформы VEGF-A, диаметрально отличающиеся друг от друга по влиянию на ангиогенез: проангиогенные свойства характерны только для изоформ типа a, в то время как b-изоформы проявляют антиангиогенный эффект. Кроме VEGF-A, в организме человека присутствуют еще 4 вида VEGF (-B, -C, -D, -E), кодируемые разными генами и отличающиеся выполняемыми функциями [26].

Проявление биологического эффекта зависит как от вида VEGF-лиганда, так и от того, с каким рецептором

VEGF (-R1, -R2 и -R3) он взаимодействует. Различные типы VEGF-R связываются с определенными лигандами с неодинаковой аффинностью (рис. 2).

После связывания лиганда с соответствующим рецептором происходит его димеризация с дальнейшим межмолекулярным трансфосфорилированием, что стимулирует Ras- и PI3K/Akt/mTORC1-пути, в результате чего усиливается биосинтез белка, пролиферация и выживание эффекторных клеток (рис. 3).

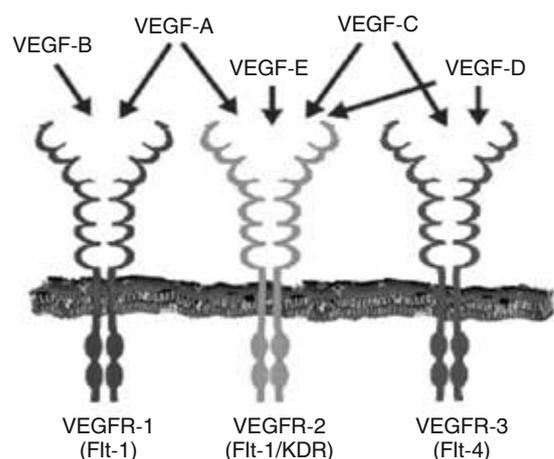
Традиционно считалось, что основной вклад в развитие сосудистой сети неоплазмы вносит VEGF-опосредованная стимуляция на эндотелиоцитах рецептора второго типа. Однако данные некоторых работ заставляют признать первостепенную роль VEGF-R1 в злокачественной прогрессии [27].

Связывание VEGF с рецептором VEGFR2 приводит к димеризации и аутофосфорилированию каталитического домена рецептора, запускающего сигнальный путь PI3K/v-akt (Phosphoinositide 3-kinase, также известный как Akt), а также Raf и MAP2K, которые далее фосфорилируют MAPK (Erk) [28]. В результате запускается экспрессия антиапоптотических белков Bcl2, XIAP, Bcl-A1, сурвивина, активация циклинов и циклин-зависимых протеинкиназ Cdk, что приводит к выходу эндотелиоцитов из G0-фазы и вступлению в клеточный цикл; также происходит активация интегринов, стимулирующих клеточную адгезию, миграцию и рост эндотелиальных клеток [29].

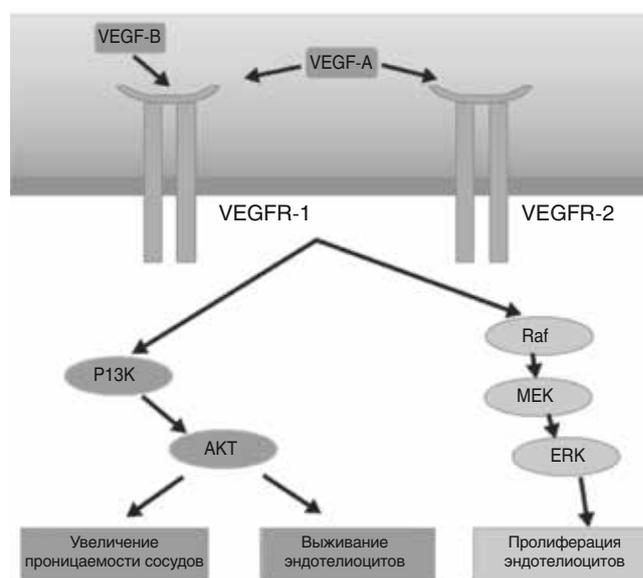
Транскрипция гена VEGF активируется в условиях гипоксии фактором HIF1a (Hypoxia-inducible factor 1a), который стабилизируется и димеризуется с HIF2a, что приводит к активации промотора VEGF-A. Гипоксия – одна из главных причин активации VEGF-сигнализации в тканях. Условия гипоксии характерны для солидных опухолей с высокой плотностью клеток [29]. Нарушение функционирования гена супрессии опухолей p53, активация онкогенов Ras, v-src и HER2 также затрагивают процессы регуляции экспрессии VEGF [30].

VEGF по принципу положительной обратной связи увеличивает уровень экспрессии рецептора VEGFR2 эндотелиоцитами опухолевых микрососудов, что стимулирует клеточный рост и пролиферацию эндотелиальных клеток [31]. Уровень VEGF в низкодифференцированных формах в 10 раз превышает таковой в более дифференцированных. Повышение экспрессии VEGF увеличивает резистентность опухоли к химио- или гормональной терапии [32].

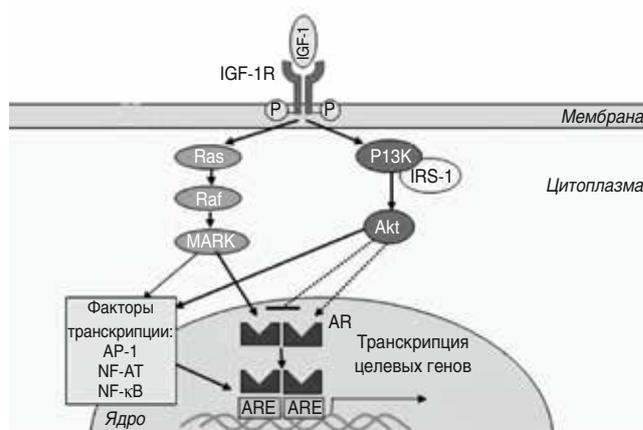
**3. Сигнальный путь IGF1/IGF-1R.** IGF-1 оказывает биологический эффект через активацию рецептора IGF-1R, который является рецепторной тирозинкиназой, гетеротетрамером, состоящим из 2 внеклеточных  $\alpha$ -субъединиц, связывающихся с IGF-1, и 2 внутриклеточных  $\beta$ -субъединиц, содержащих тирозинкиназный домен. Связывание IGF-1 с IGF-1R приводит к аутофосфорилированию тирозинов внутриклеточной  $\beta$ -субъединицы,



**Рисунок 2.** Взаимодействие факторов роста семейства VEGF со своими рецепторами [26]



**Рисунок 3.** Сигнальные пути, активирующиеся при взаимодействии VEGF с рецепторами (из работы [26] с нашими модификациями)



**Рисунок 4.** Сигнальный путь IGF1/IGF-1R [33]

включая околочелюстную тирозин в положении 950. Этот тирозин служит сайтом связывания для субстратов IGF-1R, которые после связывания и последующего

фосфорилирования инициируют передачу сигналов от IGF-1R внутрь клетки посредством активации целого ряда нижележащих эффекторов [32]. IGF-1 через свой рецептор запускает каскад реакций, приводящих к ингибированию факторов транскрипции (FOXO1). Активация рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 типа (IGF-1R) приводит к активации Ras/Raf/MAPK и PI3K/Akt путей (рис. 4), что способствует пролиферации клеток, изменению клеточной адгезии, усилению подвижности и нарушению апоптических процессов [33].

**4. Сигнальный путь HGF/MET.** С-Met (тирозин-протеинкиназа Met или рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR)) представляет собой белок, обладающий тирозинкиназной активностью, необходимый для эмбрионального развития, органогенеза и заживления ран, у человека кодируется геном MET. Гепатоцитарный фактор роста (HGF) и его сплайсинг-изоформы (NK1, NK2) являются единственными известными лигандами рецептора MET. MET обычно экспрессируется клетками эпителиального происхождения, а экспрессия HGF ограничена клетками мезенхимального происхождения. Когда HGF связывает рецептор MET, он индуцирует его димеризацию, ведущую к активации рецептора. Аномальная активация MET при раке коррелирует с плохим прогнозом: aberrантно активный MET инициирует рост опухоли, образование новых кровеносных сосудов. Регуляция экспрессии MET нарушена во многих типах злокачественных опухолей человека, включая ПРГШ [34].

Итак, лиганд HGF индуцирует каталитическую активность MET киназы, которая запускает фосфорилирование GAB1 по нескольким остаткам тирозина, которые активируют сигнальные эффекторы (PI3K, SHP2 и PLC- $\gamma$ ) и большое количество нижележащих сигнальных путей [35]: RAS, PI3K, STAT, бета-катенина, Notch посредством активации Delta-лиганда.

Регуляция сигнального пути MET может быть нарушена двумя способами: в результате мутации/амплификации MET и за счет увеличения экспрессии лиганда, что в результате приводит к постоянной активации PI3K/Akt сигнального пути [36]. Приблизительно 80% первичных опухолей ПРГШ экспрессирует лиганд HGF и Met, таким образом активируя важные сигнальные каскады, перекрывающиеся с сигнальным путем EGFR [37]. Met мутации и амплификации наблюдаются более чем в 13% опухолей ПРГШ [38].

### Современные таргетные препараты на основе моноклональных антител

В настоящее время для клинического применения принято порядка 30 препаратов, мкАТ специфичных к поверхностным клеточным рецепторам (ERBB, IGF-1R и др.) и их лигандам [8].

### 1. Моноклональные антитела, специфичные к ERBB.

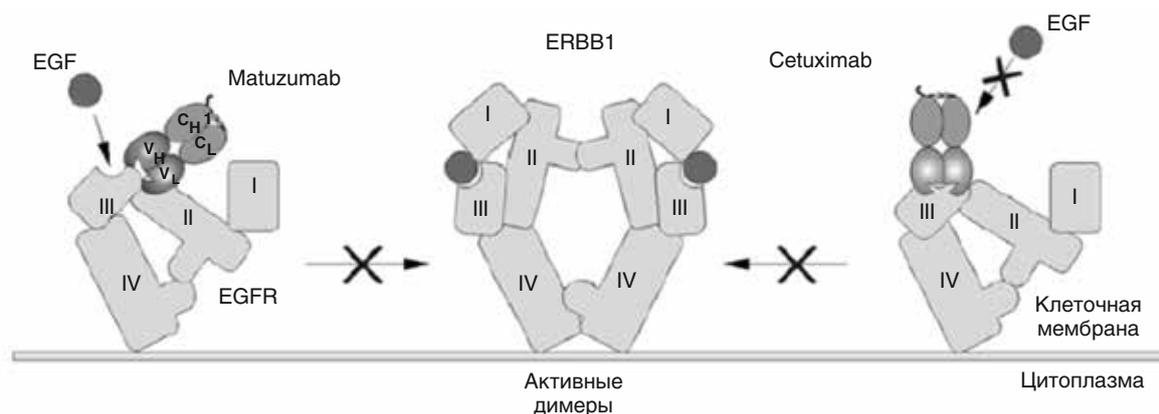
Основные терапевтические стратегии блокирования сигнальной сети ERBB на уровне рецепторов включают в себя: избирательное блокирование аутокринных лигандов ERBB-рецепторов (TGF $\alpha$  и HB-EGF) с помощью моноклональных антител (мкАТ) и избирательное блокирование ERBB-рецепторов с помощью мкАТ [8].

Избирательное воздействие мкАТ на раковые клетки основано на нескольких различных механизмах: 1) привлечение к опухоли клеток иммунной системы (антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ)); 2) прямое нарушение сигнала путем конкурентного связывания с рецептором; 3) нарушение димеризации рецептора; 4) направленная доставка токсинов или других действующих агентов [39].

Для лечения больных с ПРГШ, в частности с плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта, применяют анти-ERBB1-антитела цетуксимаб и панитумумаб. Цетуксимаб (Cetuximab) – химерный (мышь/человек) иммуноглобулин G1, производное мышинового мкАТ C225, аффинность связывания которого на 2 порядка выше аффинности связывания природных лигандов ERBB1. Связывание цетуксимаба с субдоменом III внеклеточной части ERBB1 вызывает интернализацию и последующую деградацию рецептора без его фосфорилирования и активации, что приводит к уменьшению числа рецепторов на клеточной поверхности и препятствует активации последующих сигнальных путей [40]. Цетуксимаб взаимодействует также с мутантным рецептором EGFRvIII (del27), вызывая интернализацию 50% лигандорецепторных комплексов и на 80% снижая фосфорилирование EGFRvIII. Цетуксимаб ингибирует связывание ERBB1 с эндогенными ростовыми факторами, подавляет клеточную подвижность и образование метастазов, индуцирует апоптоз раковых клеток, а также подавляет образование проангиогенных факторов VEGF и интерлейкина 8.

Панитумумаб (Panitumumab) – первое человеческое антитело, разрешенное для клинического применения, – имеет высокую аффинность к рецептору, связывается с субдоменом III внеклеточной части ERBB1 и нарушает взаимодействие этого рецептора с лигандами, препятствуя активации киназного домена рецептора и прерывая передачу сигнала. Панитумумаб относится к изотипу IgG2 и, в отличие от цетуксимаба, не индуцирует механизмы АЗКЦ [41].

Закончены клинические испытания следующего поколения мкАТ, специфичных к рецептору ERBB1. К ним относятся препараты матузумаб (matuzumab) и нимотузумаб (nimotuzumab), представляющие собой гуманизированные IgG, взаимодействующие с субдоменом III внеклеточного фрагмента рецептора ERBB1. Эпитоп матузумаба (производное мышинового мкАТ 425) отличается от эпитопа цетуксимаба (рис. 5).



**Рисунок 5.** Схема механизмов ингибирования димеризации рецепторов антителами, специфичными к различным эпитопам ERBB1 [11]

Клинические испытания нимотузумаба на больных ПРГШ свидетельствуют о значительном увеличении продолжительности жизни этих больных при введении высоких доз антитела в сочетании с радиотерапией [42].

Третье поколение мкАТ, специфичных к рецептору ERBB1, представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела IgG, связывающиеся с субдоменом III. Препараты на их основе, залутумумаб (zalutumumab) и нецитумумаб (necitumumab), проходят начальные стадии клинических испытаний. В 2009 г. начаты клинические испытания препарата MDX447 – биспецифического антитела формата (Fab) 2 с высоким сродством к ERBB1 и к Fc-рецепторам цитотоксических клеток [43].

Гуманизированное моноклональное анти-ERBB2-антитело трастузумаб (trastuzumab, Herceptin®) было первым препаратом мкАТ, разрешенным FDA для терапии рака. Гуманизированное моноклональное анти-ERBB2-антитело пертузумаб (pertuzumab, Omnitarg®) связывается с димеризационным плечом субдомена II внеклеточной части ERBB2. Трастузумаб эффективно ингибирует образование гетеродимера ERBB2 с ERBB1, но не препятствует его взаимодействию с ERBB3 [44]. В отличие от трастузумаба, который взаимодействует с эпитопом ERBB2, локализованным в субдомене IV, пертузумаб стерически препятствует образованию гетеродимеров ERBB2/ERBB1 и ERBB2/ERBB3 [45].

Механизмы действия трастузумаба и цетуксимаба исследованы достаточно детально [46]. Человеческие антитела формата IgG1 способны индуцировать механизмы АЗКЦ для уничтожения раковых клеток. Константный домен IgG2 имеет низкую аффинность связывания с Fc-рецепторами киллерных клеток, поэтому антитела такого формата (panitumumab, pertuzumab) не способны индуцировать АЗКЦ. Наоборот, при конструировании трифункциональных химерных антител эртумакомаб (ertumaxomab) были использованы константные домены иммуноглобулинов мыши и крысы, способные связы-

ваться с рецепторами FcγRI и FcγRIII. Благодаря специфичности к CD3 эртумакомаб перенацеливает (CD3+) – Т-клетки иммунной системы на опухоль и стимулирует выделение провоспалительных цитокинов (IL-6, IFNγ, TNFα). За счет химерного константного домена эртумакомаб может также одновременно привлекать к опухоли и активировать FcγRI и FcγRIII положительные клетки иммунной системы.

Другой мощный механизм уничтожения патогенных клеток, комплемент-зависимая цитотоксичность (КЗЦ), не характерен при применении отдельных терапевтических антител, однако может проявляться при совместном применении антител, специфичных к разным эпитопам ERBB1 (например, cetuximab + matuzumab) [47].

**2. Моноклональные антитела к VEGF-рецепторам и их лигандам.** В настоящее время разрабатываются и проходят клинические испытания высокоспецифичные препараты, направленные на селективное подавление ангиогенеза; из них наиболее широкое применение получил бевацизумаб (Авастин, Авегра, Б-Маб) [48] – препарат гуманизированных моноклональных антител к VEGF, одобренный FDA для использования в комплексной терапии рака [49]. Ингибиторы VEGF предотвращают активацию рецепторов и дальнейшую трансдукцию проангиогенного сигнала, подавляя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, препятствуя формированию сосудистой сети [50].

Клинические испытания проходят и другие анти-VEGF-препараты. Один из них – афлиберцепт – растворимый VEGFR, конъюгированный с константной областью иммуноглобулина. Аффинность афлиберцепта к VEGF-A по сравнению с бевацизумабом приблизительно на два порядка выше, к тому же афлиберцепт связывает VEGF-B и плацентарный фактор роста (PlGF), которые также участвуют в ангиогенезе [51].

**3. Моноклональные антитела, специфичные к IGF и MET-рецепторам и их лигандам.** МкАТ, нацеленные на IGF-1R, находятся на стадии клинических испытаний.

Так, эффективность и токсичность анти-IGF-1R антитела фижитумумаба (figitumumab) была исследована у 17 больных при ПРГШ. При использовании фижитумумаба в качестве единственного агента у пациентов с ПРГШ никаких клинически значимых эффектов не было обнаружено. Сочетание цетуксимаба и анти-IGF-1R антитела A12 в настоящее время оценивается в клинических испытаниях фазы II у больных ПРГШ. Лечение цетуксимаб-резистентных больных ПРГШ IGF-1R ингибитором AMG-479 дало в результате конверсию профиля экспрессии генов, связанных с резистентностью к цетуксимабу на профиль, связанный с чувствительностью к цетуксимабу [52]. Недавно началось исследование фазы II, где будет оцениваться выживаемость без прогрессирования больных ПРГШ, леченых цетуксимабом плюс ингибиторами двух киназ IGF-1R и рецептора инсулина, OSI-906.

Создано два полностью человеческих антитела против MET (R13 и R28), которые синергически ингибируют связывание HGF с MET и вызывают зависимую от антител клеточную цитотоксичность. R13 и R28 аннулируют вызванную HGF активацию MET, AKT1 и ERK1/2, а также миграцию и пролиферацию клеток. Ингибирующий эффект реализуется путем блокировки R13 состояния рецептора MET, что повышает avidность R28 для внеклеточного домена MET, таким образом блокируя связывание HGF без активации рецептора [53].

В ходе серии исследований показано, что для предотвращения активации тирозинкиназы MET необходимы по крайней мере три антитела, действующие на разные эпитопы HGF [54]. В настоящее время доступны два антитела против HGF: AV299 (AVEO) и AMG102 (Amgen) [55].

## Заключение

Моноклональные антитела по-прежнему являются основной создаваемых соединений для таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта, а также являются важным компонентом терапевтического регламента при комплексном лечении многих видов опухолевых заболеваний. Одной из основных проблем, которые выявляются при терапевтическом применении антител, оказалась их недостаточная эффективность. Для решения этой проблемы применяются разные подходы, в частности, антитела конъюгируют с токсинами различной природы или же используют комбинированное воздействия на опухолевые клетки нескольких антител, специфичных к разным эпитопам рецептора-мишени. Все это показывает, что терапевтический потенциал моноклональных антител к ERBB-, VEGF-, IGF- и MET-рецепторам еще далеко не исчерпан и, безусловно, будет играть важную роль в персонализированной медицине в ближайшее десятилетие.

## Информация об авторах

**Аза А. Льянова**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: blackswan-11@mail.ru

**Любовь Ю. Владимирова**, д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: vlu@aaanet.ru

**Елена М. Франциянц**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

**Денис С. Кутилин**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: fired2007@rambler.ru

**Марина А. Енгибарян**, к.м.н., руководитель отделения опухолей головы и шеи, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: mar457@yandex.ru

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-77-87

**For citation:** Lyanova A. A., Vladimirova L. Yu., Frantsiyants E. M., Kutilin D. S., Engibaryan M. A. Molecular basis of modern targeted therapy for squamous cell carcinoma of the tongue and oral mucosa with monoclonal antibodies. *Malignant Tumours* 2017; 4: 77–87. (In Russ.)

## Molecular basis of modern targeted therapy for squamous cell carcinoma of the tongue and oral mucosa with monoclonal antibodies

A. A. Lyanova, L. Yu. Vladimirova, E. M. Frantsiyants, D. S. Kutilin, M. A. Engibaryan

Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

**Abstract:** The review presents an analysis of current data on the molecular mechanisms of targeted drugs action based on monoclonal antibodies aimed at main signaling pathways that change their activity in squamous cell carcinoma of the tongue and mucosa of the oral cavity. The main cellular signaling pathways and disturbances in their functioning, involved in the pathogenesis of this group of diseases, as well as the mechanisms of action of monoclonal antibodies on the ERBB 1 and 2 receptors (cetuximab, matuzumab, trastuzumab), VEGF ligands (bevacizumab, aflibercept), IGF- receptors (fazitumumab) and MET-receptor ligands (AV299 and AMG102) described in detail. The literature analysis showed that the therapeutic potential of monoclonal antibodies to ERBB-, VEGF-, IGF and MET receptors is far from exhausted, and the effectiveness of such therapy can be improved by the combined action of several antibodies.

**Keywords:** squamous cell carcinoma of the oral cavity, ERBB receptors, VEGF receptors, IGF and MET receptors, monoclonal antibodies

### Information about the authors

**Aza A. Lyanova**, MD, Oncologist, Tumor Drug Therapy Department No.1, Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: blackswan-11@mail.ru

**Liubov Yu. Vladimirova**, MD, DSc Med, Professor, Head of the Tumor Drug Therapy Department No.1, Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: vlu@aaanet.ru

**Elena M. Frantsiyants**, DSc Biol, Professor, Head of the Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: super.gormon@yandex.ru.

**Denis S. Kutilin**, PhD Biol, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: fired2007@rambler.ru

**Marina A. Engibaryan**, MD, PhD Med, Head of the Department of Head and Neck Tumors, Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: mar457@yandex.ru

### Литература • References

1. Гельфанд И. М., Романов И. С., Минкин А. У. Тактика лечения плоскоклеточного рака полости рта стадий cT1-2cN0M0. Опухоли головы и шеи. 2014. №2. С. 33–36. [Gelfand I. M., Romanov I. S., Minkin A. U., Treatment policy for stages cT1-2cN0M10 oral squamous carcinoma, Опухohли golovy i shei, 2014, No. 2, pp. 33–36 (In Russ.)].
2. GBD 2013 Mortality Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age – sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013, *The Lancet*, 2015, Vol. 385 (9963), pp. 117–171.
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu, Moscow: MNIОI im. P. A. Gertsena, filial FGBU "NMIRTs" Minzdrava Rossii, 2016, 236 p. (In Russ.)].

4. Архипова О. Е., Черногубова Е. А., Лихтанская Н. В., Тарасов В. А., Кит О. И., Еремеева А. А., Матишов Д. Г. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в Ростовской области. Пространственно-временная статистика. Наука Юга России. 2013. Т. 9. №3. С. 7–14. [Arkhipova O. E., Chernogubova E. A., Likhtanskaya N. V., Tarasov V. A., Kit O. I., Eremeeva A. A., Matishov D. G. Analiz vstrechaemosti onkologicheskikh zabolevaniy v Rostovskoy oblasti. Prostranstvenno-vremennaya statistika, Nauka Yuga Rossii, 2013, Vol. 9, No. 3, pp. 7–14 (In Russ.)].
5. Жуков Н. В., Тюляндин С. А. Целевая терапия в лечении солидных опухолей: практика противоречит теории. Биохимия. 2008. № 73. С. 751–768. [Zhukov N. V., Tyulyandin S. A. Tselevaya terapiya v lechenii solidnykh opukholey: praktika protivorechit teorii, Biokhimiya, 2008, No. 73. pp. 751–768 (In Russ.)].
6. Бесова Н. С. Таргетные препараты: рациональный выбор первой линии лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака. Совр. онкология. 2010. №12. С. 43–51. [Besova N. S. Targetnye preparaty: ratsional'nyy vybor pervoy linii lekarstvennoy terapii disseminirovannogo kolorektal'nogo raka, Sovr. Onkologiya, 2010, No. 12. pp. 43–51 (In Russ.)].
7. Blaszcak W., Barczak W., Wegner A., Golusinski W., Suchorska W. M. Clinical value of monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma, Med. Oncol., 2017, Vol. 34 (4), p. 60.
8. Северин Е. С., Саватеева М. В. Молекулярно-физиологические механизмы функционирования мембранных рецепторных систем. Acta Naturae. 2011. Т. 3. №1 (8). С. 20–29. [Severin E. S., Savvateeva M. V. Molecular and Physiological Mechanisms of Membrane Receptor Systems Functioning, Acta Naturae, 2011. Vol. 3, No. 1 (8), pp. 20–29].
9. Поляновский О. Л., Лебеденко Е. Н., Деев С. М. ERBB онкогены – мишени моноклональных антител. Биохимия. 2012. №77 (3). С. 289–311. [Polyanovskiy O. L., Lebedenko E. N., Deev S. M. ERBB onkogeny – misheni monoklonal'nykh antitel, Biokhimiya, 2012, No. 77 (3), pp. 289–311 (In Russ.)].
10. Masunaga H., Sugimoto Y., Magi S., Itasaki R., Okada-Hatakeyama M., Kurata H. Robustness analysis of the detailed kinetic model of an ErbB signaling network by using dynamic sensitivity, PLoS One, 2017, Vol. 12 (5), e0178250.
11. Wilson K. J., Gilmore J. L., Foley J., Lemmon M. A., Riese D. J., 2nd Pharmacol. Ther., 2009, Vol. 122, pp. 1–8.
12. Lemmon M. A. Ligand-induced ErbB receptor dimerization, Exp. Cell Res., 2009, Vol. 315, pp. 638–648.
13. Citri A., Gan J., Mosseson J. et al. Hsp90 restrains ErbB-2/HER2 signalling by limiting heterodimer formation, EMBO Rep., 2004, Vol. 5, p. 3943.
14. Ochoa D., Jonikas M., Lawrence R. T. et al. An atlas of human kinase regulation, Mol. Syst. Biol., 2016, Vol. 12 (12), p. 888.
15. Ohnishi Y., Yasui H., Kakudo K., Nozaki M. Regulation of cell migration via the EGFR signaling pathway in oral squamous cell carcinoma cells, Oncology Letters, 2017, Vol. 13 (2), pp. 930–936.
16. Kaushansky A., Gordus A., Budnik B. A., Lane W. S., Rush J., MacBeath G. System-wide investigation of ErbB4 reveals 19 sites of Tyr phosphorylation that are unusually selective in their recruitment properties, Chem. Biol., 2008, Vol. 15, pp. 808–817.
17. Berger M. B., Mendrola J. M., Lemmon M. A. ErbB3/HER3 does not homodimerize upon neuregulin binding at the cell surface, FEBS Lett., 2004, Vol. 569, pp. 332–336.
18. Austin C. D., De Maziere A. M., Pisacane P. I. et al. Endocytosis and sorting of ErbB2 and the site of action of cancer therapeutics trastuzumab and geldanamycin, Mol. Biol. Cell., 2004, Vol. 15, pp. 5268–5282.
19. Красильников М. А. Сигнальные пути, регулируемые фосфатидилинозит-3-киназой и их значение для роста, выживаемости и злокачественной трансформации клеток // Биохимия. 2000. Т. 65 (1), С. 68–78. [Krasilnikov M. A. Signalnye puti, reguliruemyye fosfatidilinozit-3-kinazoy i ikh znachenie dlya rosta, vyzhivaemosti i zlokachestvennoy transformatsii kletok, Biokhimiya, 2000, Vol. 65 (1), pp. 68–78 (In Russ.)].
20. Wang Y., Kristensen G. B., Helland A. et al. Protein expression and prognostic value of genes in the erb-b signaling pathway in advanced ovarian carcinomas, J. Clin. Pathol., 2005, Vol. 124, pp. 392–401.
21. Subramaniam S., Unsicker K. Extracellular signal-regulated kinase as an inducer of non-apoptotic neuronal death, Neuroscience, 2006, Vol. 138, pp. 1055–1065
22. Hsu S. C., Hung M. C. Characterization of a novel tripartite nuclear localization sequence in the EGFR family, J. Biol. Chem., 2007, Vol. 282, pp. 10432–10440.
23. Zhang Z., Stiegler A. L., Boggon T. J., Kobayashi S., Halmos B. EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology, Oncotarget, 2010, Vol. 1, pp. 497–514.
24. Sharma S. V., Bell D. W., Settleman J., Haber D. A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer, Nat. Rev. Cancer, 2007, Vol. 8, pp. 169–181
25. Wang X., Schneider A. HIF-2-mediated activation of the epidermal growth factor receptor potentiates head and neck cancer cell migration in response to hypoxia, Carcinogenesis, 2010, Vol. 31, pp. 1202–1210.

26. Krajewski K. M., Braschi-Amirfarzan M., DiPiro P. J., Jagannathan J. P., Shinagare A. B. Molecular Targeted Therapy in Modern Oncology: Imaging Assessment of Treatment Response and Toxicities, *Korean J. Radiol.*, 2017, Vol. 18 (1), pp. 28–41.
27. Тырси́на Е. Г., Никулицкий С. И. Роль регуляторной VEGF/VEGF-R1-системы в опухолевом ангиогенезе (обзор литературы) *Онкогинекология*. 2015. №4. С. 4–12. [Tyrsina E. G., Nikulitskiy S. I. Rol' regulatorynoy VEGF/VEGF-R1-sistemy v opukhlevom angiogeneze (obzor literatury), *Onkoginekologiya*, 2015, No. 4, pp. 4–12 (In Russ.)].
28. Wey J. S., Fan F., Gray M. J. et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 promotes migration and invasion in pancreatic carcinoma cell lines, *Cancer*, 2005, Vol. 104, pp. 427–438.
29. Ferrara N., Gerber H. P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors, *Nature Med.*, 2003, Vol. 9 (6), pp. 669–676
30. Miletic H., Niclou S. P., Johansson M., Bjerkvig R. Anti-VEGF therapies for malignant glioma: treatment effects and escape mechanisms, *Expert Opin.*, 2009, Vol. 13 (4), pp. 455–468.
31. Кит О. И., Франциянц Е. М., Никипелова Е. А., Комарова Е. Ф., Козлова Л. С., Таварян И. С., Аверкин М. А., Черярина Н. Д. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. Экспериментальная и клиническая гатсроэнтерология. 2015. № 2. С. 40–45. [Kit O. I., Frantsiyants E. M., Nikipelova E. A., Komarova E. F., Kozlova L. S., Tavaryan I. S., Averkin M. A., Cheryarina N. D. Izmeneniya markerov proliferatsii, neoangiogeneza i sistemy aktivatsii plazminogena v tkani raka pryamoy kishki, *Eksperimental'naya i klinicheskaya gatsroenterologiya*, 2015, No. 2, pp. 40–45 (In Russ.)].
32. Rak J., Yu J. L., Klement G. et al. Oncogenes and angiogenesis: signaling three-dimensional tumor growth, *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*, 2000, Vol. 5 (1), pp. 24–33.
33. Чехонин В. П., Шеин С. А., Корчагина А. А., Гурина О. И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. Вестник РАМН, 2012. №2. С. 23–34. [Chekhonin V. P., Shein S. A., Korchagina A. A., Gurina O. I. Rol' VEGF v razvitii neoplasticheskogo angiogenezam *Vestnik RAMN*, 2012, No. 2. pp. 23–34 (In Russ.)].
34. Шушанов С. С., Кравцова Т. А., Черных Ю. Б. Влияние инсулиноподобного фактора роста 1 типа (IGF-1) на выживаемость клеток множественной миеломы человек. Российский биотерапевтический журнал. 2013. Т. 12. №3. С. 29–38. [Shushanov S. S., Kravtsova T. A., Chernykh Yu. B. Vliyaniye insulinopodobnogo faktora rosta 1 tipa (IGF-1) na vyzhivaemost' kletok mnozhestvennoy mielomy chelovek, *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*, 2013, Vol. 12, No. 3, pp. 29–38 (In Russ.)].
35. Brahmkhatri V. P., Prasanna C., Atreya H. S. Insulin-Like Growth Factor System in Cancer: Novel Targeted Therapies, *BioMed Research International*, 2015, Vol. 2015, p. 538019.
36. Liu J., Brown R. E. Immunohistochemical expressions of fatty acid synthase and phosphorylated c-Met in thyroid carcinomas of follicular origin, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2011, Vol. 4 (8), pp. 755–764.
37. Gual P., Giordano S., Anguissola S., Parker P. J., Comoglio P. M. Gab1 phosphorylation: a novel mechanism for negative regulation of HGF receptor signaling, *Oncogene*, 2001, Vol. 20 (2), pp. 156–166.
38. Sierra J. R., Tsao M. S. c-MET as a potential therapeutic target and biomarker in cancer, *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 2011, Vol. 3, pp. S21 – S35.
39. Knowles L. M., Stabile L. P., Egloff A. M. et al. HGF and c-Met participate in paracrine tumorigenic pathways in head and neck squamous cell cancer, *Clin. Cancer Res.*, 2009, Vol. 15, pp. 3740–3750.
40. Seiwert T. Y., Jagadeeswaran R., Faoro L. et al. The met receptor tyrosine kinase is a potential novel therapeutic target for head and neck squamous cell carcinoma, *Cancer Res.*, 2009, Vol. 69, pp. 3021–3031.
41. Деев С. М., Лебеденко Е. Н. Современные технологии создания неприродных антител для клинического применения. *Acta Naturae*. 2009. №1, pp. 32–50. [Deev S. M., Lebedenko E. N. Sovremennyye tekhnologii sozdaniya neprirodnikh antitel dlya klinicheskogo primeneniya, *Acta Naturae*, 2009, No. 1, pp. 32–50 (In Russ.)].
42. Martinelli E., De Palma R., Orditura M., De Vita F., Ciardiello F. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, Vol. 158, pp. 1–9.
43. Socinski M. A. Antibodies to the Epidermal Growth Factor Receptor in Non – Small Cell Lung Cancer: Current Status of Matuzumab and Panitumumab, *Clin. Cancer Res.*, 2007, Vol. 13, pp. 4597–4601.
44. Xu S, Ramos-Suzarte M, Bai X, Xu B. Treatment outcome of nimotuzumab plus chemotherapy in advanced cancer patients: a single institute experience, *Oncotarget*, 2016, Vol. 7 (22), pp. 33391–33407.
45. Argyriou A. A., Kalofonos H. P. Recent advances relating to the clinical application of naked monoclonal antibodies in solid tumors, *Mol. Med.*, 2009, Vol. 15, pp. 183–191.
46. Wehrman T. S., Raab W. J., Casipit C. L., Doyonnas R., Pomerantz J. H., Blau H. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, Vol. 103, pp. 19063–19068.
47. Nahta R., Esteva F. J. Herceptin: mechanisms of action and resistance, *Cancer Lett.*, 2006, Vol. 232, pp. 123–138.
48. Hopper-Borge E. A., Nasto R. E., Ratushny V., Weiner L. M., Golemis E. A., Astsaturov I. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2009, Vol. 13, pp. 339–362.

49. de Jong R. N., Beurskens F. J., Verploegen S., Strumane K., van Kampen M. D., Voorhorst M., Horstman W., Engelberts P. J., Oostindie S. C., Wang G., Heck A. J., Schuurman J., Parren P. W. A Novel Platform for the Potentiation of Therapeutic Antibodies Based on Antigen-Dependent Formation of IgG Hexamers at the Cell Surface, *PLoS Biol.*, 2016, Vol. 14 (1), e1002344.
50. Орлов С. В., Фогт С. Н., Шустова М. С. Успешная регистрация отечественного биоаналога бевацизумаба – новые возможности эффективной терапии больных неплакоклеточным немелкоклеточным раком легкого. Исследования и практика в медицине. 2015. №2 (4), С. 132–136. [Orlov S. V., Fogt S. N., Shustova M. S. Successful registration of domestic bioanalogue of bevacizumab – new opportunities for effective treatment of patients with non-squamous cell non-small cell lung cancer, *Research'n Practical Medicine Journal*, 2015, No. 2 (4), pp. 132–136 (In Russ.)].
51. Norden A. D., Drappatz J., Wen P. Y. Antiangiogenic therapies for high-grade glioma, *Nature Rev. Neurol.*, 2009, Vol. 5 (11), pp. 610–620.
52. Lee C. G., Heijn M., di Tomaso E. et al. Anti-Vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions, *Cancer Res.*, 2000, Vol. 60 (19), pp. 5565–5570.
53. Gomez-Manzano C., Holash J., Fueyo J. et al. VEGF Trap induces antiglioma effect at different stages of disease, *Neuro Oncol.*, 2008, Vol. 10 (6), pp. 940–945.
54. Chung C. H., Pohlmann P. R., Rothenberg M. L. et al. Insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor, AMG-479, in cetuximab-refractory head and neck squamous cell carcinoma, *Head Neck*, 2011, Vol. 33, pp. 1804–1808.
55. van der Horst E. H., Chinn L., Wang M., Velilla T., Tran H., Madrona Y., Lam A., Ji M., Hoey T. C., Sato A. K. Discovery of Fully Human Anti-MET Monoclonal Antibodies with Antitumor Activity against Colon Cancer Tumor Models In Vivo, *Neoplasia*, 2009, Vol. 11, pp. 355–364.
56. Cao B., Su Y., Oskarsson M., Zhao P., Kort E. J., Fisher R. J., Wang L. M., Vande Woude G. F. Neutralizing monoclonal antibodies to hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) display antitumor activity in animal models, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2001, Vol. 98 (13), pp. 7443–7448.
57. Burgess T., Coxon A., Meyer S., Sun J., Rex K. et al. Fully human monoclonal antibodies to hepatocyte growth factor with therapeutic potential against hepatocyte growth factor/c-Met-dependent human tumors. *Cancer Res.* 2006, Vol. 66 (3), pp. 1721–1729.

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

### Уважаемые авторы!

Представляем Вашему вниманию требования, которым должны соответствовать направляемые нам материалы. Полностью правила представления рукописей к публикации размещены на сайте журнала <http://www.malignanttumours.org>

#### Общие положения

1. Статьи должны отвечать тематике журнала «Злокачественные опухоли» и соответствовать принятым в журнале требованиям. Типы статей: оригинальная статья (фундаментальные и клинические исследования), обзор литературы, лекция, клинический случай.
2. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. Не допускается направление в редакцию работ, которые отправлены в другие издания. Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат».
3. Все научные статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование.
4. Научные статьи для публикации в журнале «Злокачественные опухоли», оформленные надлежащим образом, следует направлять через специальный сервис «Подать статью» на сайте журнала.
5. Редакция оставляет за собой право редактирования и отбора материала для публикации.
6. Плата с аспирантов и соискателей за публикацию статей не взимается.
7. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, не рассматриваются.
8. Присланные рукописи обратно не возвращаются.

#### Оформление статей

1. Статья печатается шрифтом Times New Roman, кегль 14, через 1,5 интервала, 60–62 знака в строке, 30 строк на страницу. Страницы должны быть пронумерованы.
2. Формат документа при отправке в редакцию .doc или .docx, единицы измерения даются в системе СИ, употребление в статье не общепринятых сокращений не допускается.
3. Объем статей не должен превышать 12 стр., редакция оставляет за собой право сокращать статьи.
4. Статьи должны быть четко структурированными, актуальными, обладать научной новизной, содержать постановку задач (проблем), описание методики и основных результатов исследования, полученных автором.
5. На первой странице статьи пишут название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором выполнена работа, город, страну. Следует указать места работы всех авторов статьи.
6. На первой странице также размещают резюме (объем 500–1000 знаков) и ключевые слова (не более 5).
7. Авторское резюме должно быть четко структурировано (цель исследования, материал и методы, результаты, заключение). Рубрики в резюме отделяются абзацем, названия рубрик выделяются жирным шрифтом. При написании резюме следует использовать приведенные ниже ключевые слова.
8. В разделе информации об авторах должны быть представлены данные о каждом из авторов: имя (полностью), отчество (сокращенно) и фамилия (полностью); ученая степень и звание; должность; название учреждения, в котором работает автор (полностью и сокращенный вариант); адрес электронной почты. Для связи с редакцией дополнительно указывают телефон отвечающего за это автора.
9. Название статьи, информация об авторах, аннотация и ключевые слова должны быть переведены на английский язык.
10. Основная часть статьи должна иметь следующие разделы: введение, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, заключение (выводы).

## Частные положения

1. Все аббревиатуры должны быть расшифрованы при первом упоминании, далее по тексту используется только аббревиатура; малоупотребляемые и узкоспецифические термины должны быть расшифрованы.
2. При описании лекарственных средств при первом их упоминании должна быть указана активная субстанция (международное непатентованное название – МНН) и фирма-производитель.
3. Иллюстрированный материал прилагается по тексту и отдельным файлом. В статье может содержаться не более 5 рисунков и/или 3 таблиц. Редакция оставляет за собой право сокращать количество иллюстративного материала в статье.
4. Фотографии, рисунки, схемы, диаграммы в виде изображений (черно-белых или цветных) предоставляются только в электронном виде в форматах: TIFF, JPG, PDF с разрешением не менее 300 dpi.
5. Местоположение иллюстрации указывается в тексте статьи путем ссылки на таблицу или рисунок. Нумерация иллюстративного материала ведется в порядке упоминания.
6. Таблицы должны иметь номер и название; единицы измерения каждого показателя указываются в системе СИ.
7. Рисунки, диаграммы, графики должны быть легко читаемыми, иметь подписи всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.
8. Библиографические ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования автором в строгом соответствии с пристатейным списком литературы.
9. Список литературы составляют по правилам оформления пристатейных списков литературы (библиографии) с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).
10. В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте, а не по алфавиту). В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 50, в лекциях и других материалах – до 15.
11. Автор несет полную ответственность за точность данных списках литературы.

## Соблюдение этических норм и регулирование спорных ситуаций

1. Статья должна иметь официальное направление (сопроводительное письмо) в адрес главного редактора журнала от учреждения, в котором выполнена работа, и визу руководителя на первой странице, заверенную круглой печатью.
2. Автор полностью берет на себя ответственность за возможный плагиат текста, рисунков и др. Информация об этом в сопроводительном письме в обязательном порядке заверяется подписью автора. Ставя свою подпись, автор тем самым передает редакции право на издание статьи.
3. Коллективная статья должна быть подписана всеми авторами.
4. Необходимо заявить о наличии или отсутствии потенциального конфликта интересов (например, конкурирующие интересы, которые, по мнению автора, могут иметь прямое или опосредованное влияние на публикационный процесс) согласно рекомендации Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICJME).
5. Авторам рекомендуется предоставлять ссылку на свой цифровой профиль в ORCID или других системах идентификации.



# ЗАДУМАЙТЕСЬ ДВАЖДЫ

ПРИ ВЫБОРЕ II ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО  
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (МКРР)

## ЗАЛТРАП® + FOLFIRI<sup>1</sup> достоверно увеличивает<sup>2</sup>:

- **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: афлиберцент. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (МКРР) у взрослых пациентов, резистентный к оксалиплатин-содержащей химиотерапии или прогрессирующий после ее применения препарат Залтрап® в комбинации с режимом, включающим иринотекан, флуорацил, кальций-фолиат (FOLFIRI). Противопоказания: гиперчувствительность к иринотекану или любому из вспомогательных веществ препарата Залтрап®, тяжелые нарушения артериальной гемодинамики, не поддающиеся медикаментозной коррекции хроническая сердечная недостаточность III-IV класса (по классификации NYHA), тяжелая степень печеночной недостаточности, офтальмологические применения или введение в стекловидное тело; беременность; период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Побочные действия. Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции (НР) всех степеней тяжести, с частотой ≥ 20 %, наблюдавшиеся, по крайней мере, на 2 % пациентов (на фоне применения химиотерапевтической смеси Залтрап®/FOLFIRI, или при применении химиотерапевтической смеси FOLFIRI). Среди следующих НР в порядке снижения частоты возникновения: лейкопения, диарея, нейтропения, проктит/проктитоподобные явления, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), стоматит, утомляемость, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение АД, снижение массы тела, уменьшение аппетита, носовые кровотечения, абдоминальные боли, дисфония, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и головная боль. Частота побочных реакций нежелательных реакций определяется в соответствии с классификацией ВОЗ следующим образом: очень часто – ≥10%, часто – ≥1% и <10%, иногда – ≥0,1% и <1%, редко – ≥0,01% и <0,1%, очень редко – <0,001%, неизвестная частота – невозможно определить по имеющимся данным. Нежелательные реакции со степенью тяжести ≥ 3: Очень часто – инфекция, лейкопения, нейтропения, угнетенная диарея, стоматит, астения. Часто – нейтропениез, лейкоцитоз, фибриллярная нейтропения, обострение астмы, снижение аппетита, головная боль, абдоминальные тромбоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, кровянистый стул, боль в животе, боль в верхней части живота, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), проктит/проктитоподобные явления, увеличение АСТ, АЛТ, потеря веса. Иногда – гиперчувствительность, запор/запороподобные явления, носовое кровотечение, дисфония, боль в области ротоглотки, перфорация слизистой ЖКТ, дистальное кровотечение, проктит/проктитоподобные явления, раковые заболевания, нефритический синдром, тромбоцитозная макроцитозия. Нежелательные реакции со степенью тяжести ≥ 3: часто – набор/прирост, диарея, головная боль, зуд, сыпь, зудящая сыпь, гипергидроз, зудящая сыпь.

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

<sup>1</sup> По сравнению с химиотерапией режимом FOLFIRI в группе пациентов с индексом оценочного статуса 0 и любым количеством метастазов или с индексом оценочного статуса 1 и менее чем 2 метастазами. Из группы были исключены пациенты с быстрым прогрессированием заболевания на адъювантной терапии.  
<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап® ЛП-002534-102717, © Sanofi и/или BMS, Санкт-Петербург, 2014-14-609.