

THE JOURNAL MALIGNANT TUMOURS

РУССКОЯЗЫЧНОЕ ИЗДАНИЕ ЖУРНАЛА «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ»

РАК ЛЕГКОГО

Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста у больных немелкоклеточным раком легкого: 10 лет спустя

С.А. Тюлядин, Д.А. Носов

ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Роль хирургического лечения эпителиального рака яичников

H. Narendra

Органосохраняющее лечение злокачественных герминогенных опухолей яичников: анализ двух клинических случаев

*О.Н. Стрельцова, И.Ю. Давыдова, К.И. Жордания,
В.В. Кузнецов, С.А. Тюлядин*

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Роль исключения функции яичников в адъювантной терапии больных раком молочной железы, позитивным по рецепторам эстрогенов. Есть ли она?

Н.В. Жуков

ПУБЛИКАЦИЯ WEB-RUSSCO

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с вирусом Эпштейна-Барр

M. Gopal, N. Abdulla, M. Elghetany, A. Markowitz, K. McClain

Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

The Journal MALIGNANT TUMOURS

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии
Основан в августе 2010 г. — ISSN 2224-5057

Том 01, №2 Русскоязычное издание
Март 2012 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ:

Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Н.В. Жуков, Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ и СР РФ (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

С.А. Тюляндин, председатель редакционного совета, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Л.В. Болотина, МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва)

М.Ю. Бяхов, Онкологический центр ОАО «РЖД» (Москва)

В.А. Горбунова, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Е.Н. Имянитов, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)

М.В. Копп, Самарский областной клинический онкологический диспансер (Самара)

В.М. Моисеенко, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина (Санкт-Петербург)

Д.А. Носов, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Р.В. Орлова, Санкт-Петербургский Государственный Университет (Санкт-Петербург)

И.В. Поддубная, Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития РФ (Москва)

А.Г. Румянцев, Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (Москва)

Д.Л. Строяковский, Городская онкологическая больница №62 (Москва)

И.В. Тимофеев, Общество онкологов-химиотерапевтов, Бюро по изучению рака почки (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Н.С. Бесова, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

В.В. Бредер, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Н.В. Деньгина, Ульяновский областной клинический онкологический диспансер (Ульяновск)

А.Э. Протасова, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования (Санкт-Петербург)

Г.А. Раскин, Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер (Санкт-Петербург)

И.В. Рыков, Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова ФМБА России (Санкт-Петербург)

А.В. Снеговой, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Электронная версия русскоязычного издания журнала: www.rosoncowsweb.ru

Электронная версия англоязычного издания журнала: www.malignanttumors.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере

связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Свидетельство ПИ № ФС77-41459 13.08.2010

Распространяется среди членов Общества онкологов-химиотерапевтов бесплатно. Цена в розничной торговле договорная.

Ответственный за подготовку и издание А.А. Калачев

Адрес редакции: 119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16/3, офис 316-318

Тел.: (499) 245 50 78. E-mail: editorial@malignanttumors.org Вебсайт www.malignanttumors.org

Подписано в печать 31.01.2012. Формат 60 Ч 90/8. Усл. печ. л. 9,2.

Тираж 1000 экз. Заказ 500.

© Межрегиональное общество онкологов-химиотерапевтов

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно.

THE JOURNAL MALIGNANT TUMOURS

РУССКОЯЗЫЧНОЕ ИЗДАНИЕ ЖУРНАЛА «ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ»

Как подать статью в журнал?

Подать статью в журнал «Злокачественные опухоли» просто. Необходимо заполнить электронную форму на сайте **www.malignanttumors.org**

Официальный язык журнала — английский.
Другие языки: русский и китайский.

Автор может подать статью на любом языке. Принятые статьи специалисты Общества онкологов-химиотерапевтов переводят с русского и китайского языков на официальный язык журнала бесплатно.

Типы статей: *оригинальная статья* (эпидемиологические, фундаментальные и клинические исследования), *обзор литературы (лекция), клинический случай*

Статьи должны быть подготовлены согласно «Единым требованиям к публикации статей в Биомедицинских журналах», утвержденным Международным Комитетом Редакторов Медицинских Журналов (февраль 2007; www.icmje.org).

Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

The Journal MALIGNANT TUMOURS

Том 01, №2 Русскоязычное издание
Март 2012 г.

Содержание

РАК ЛЕГКОГО

Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста
у больных немелкоклеточным раком легкого: 10 лет спустя

С.А. Тюляндин, Д.А. Носов 6

ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

Роль хирургического лечения эпителиального рака яичников

H. Narendra 15

Органосохраняющее лечение злокачественных герминогенных
опухолей яичников: анализ двух клинических случаев

*О.Н. Стрельцова, И.Ю. Давыдова, К.И. Жордания,
В.В. Кузнецов, С.А. Тюляндин* 22

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Роль исключения функции яичников в адъювантной терапии больных
раком молочной железы, позитивным по рецепторам эстрогенов. Есть ли она?

Н.В. Жуков 29

ПУБЛИКАЦИЯ WEB-RUSSCO

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с вирусом Эпштейна-Барр

M. Gopal, N. Abdulla, M. Elghetany, A. Markowitz, K. McClain

www.malignanttumors.org

Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста у больных немелкоклеточным раком легкого: 10 лет спустя

ТЮЛЯНДИН СЕРГЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ, НОСОВ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

Опыт применения ингибиторов тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) насчитывает около 10 лет. За это время произошла серьезная эволюция наших представлений о месте и показаниях к назначению ингибиторов EGFR при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Эти лекарства были в первом ряду таргетных препаратов, идеология применения которых подразумевала точечное поражение мишени, имеющее важное значение для жизнедеятельности опухолевой клетки. Назначение таргетных препаратов показано только тем больным, у которых в опухоли содержится мишень поражения. Обнаружение активирующих мутаций в гене EGFR или мутаций, повышающих связывающую способность ингибиторов тирозинкиназы EGFR, позволило выделить тех (не более 10% от общего числа больных НМРЛ) больных, у которых наблюдается выраженный эффект от назначения этих препаратов. Таким образом, терапия ингибиторами EGFR стала таргетной не только по определению, но и по смыслу.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, рецептор эпидермального фактора роста, гиперэкспрессия, мутация, эрлотиниб, gefитиниб

Malign Tumours 2011;1:41-48. © 2011 Kalachev Publishing Group

Цитирование: Tjulandin S, Nosov D. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Ten Years Later. Malign Tumours 2011;1:41-48.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого занимает первое место по заболеваемости и смертности среди всех злокачественных опухолей. Широкое распространение курения способствует ежегодному росту заболеваемости в России, которая в 2008 году достигла 57000 новых случаев [1]. За этот же период времени около 52000 больных раком легкого умерли от прогрессирования заболевания. В России 70% больных на момент постановки диагноза имеют III-IV стадии заболевания, которые ассоциируются с крайне неблагоприятным прогнозом. Медиана продолжительности жизни больных

с метастатическим процессом при проведении симптоматической терапии составляет всего 4 месяца. При использовании современной химиотерапии медиана продолжительности жизни не превышает 8-10 месяцев. При этом последние 10 лет наблюдается стагнация результатов лечения при использовании классической химиотерапии.

Таргетная терапия показала свою перспективность при лечении больных злокачественными лимфомами, гастроинтестинальными стромальными опухолями, раком молочной железы и т.д. Аналогичный подход был использован и при лечении больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В качестве мишени был выбран рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который с высокой частотой (до 90%) экспрессируется на мембране клеток НМРЛ [2]. Одновременно у 30-60% больных отмечается амплификация гена, кодирующего EGFR. Взаимодействие эпидермального фактора роста и рецептора приводит к активации двух важнейших сигнальных путей - PI3K/AKT/mTOR и RAS/RAF/MEK/MAPK.

Место работы авторов: Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

Контактная информация: С.А. Тюляндин, отделение клинической фармакологии,

ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Каширское ш. 24, Москва, Россия 115478 Тел. (499) 324 98 44.

Статья получена 15 июня 2011; утверждена в печать 01 июля 2011; опубликована в электронном виде 01 июля 2011

Эти сигнальные пути участвуют в регуляции клеточного деления, апоптоза, ангиогенеза, инвазии, метаболизма опухолевой клетки. Передача сигнала от рецептора к внутриклеточным белкам переносчикам и далее к факторам трансляции опухолевой ДНК происходит за счет фосфорилирования внутриклеточной части рецептора, которая представлена ферментом тирозинкиназой. Экспериментальные данные о важности EGFR, а также ассоциированных с ним внутриклеточных сигнальных путей в регулировании жизнедеятельности опухолевой клетки, стимулировали проведение клинических исследований по изучению противоопухолевой активности препаратов блокирующих EGFR. В настоящее время для клинического применения при НМРЛ разрешены два ингибитора тирозинкиназы EGFR - гефитиниб (Иресса) и эрлотиниб (Тарцева). Данный обзор посвящен роли ингибиторов EGFR в лечении больных НМРЛ.

Клинические исследования ингибиторов EGFR

III фазы клинического изучения эффективности ингибиторов EGFR в сравнении с плацебо у ранее леченных больных НМРЛ

Первоначально гефитиниб в рамках II фазы продемонстрировал высокую активность в качестве терапии второй-третьей линии у больных НМРЛ [3,4]. Частота объективного эффекта составила 9-19%, медиана времени до прогрессирования 2,7-2,8 мес., медиана продолжительности жизни 6-8 мес. (таблица 1). Эффективность гефитиниба была сопоставима с эффективностью доцетаксела, стандартного препарата для проведения второй линии химиотерапии НМРЛ [5].

В рамках рандомизированных исследований гефитиниб и эрлотиниб сравнивали с плацебо у больных НМРЛ с прогрессированием после двух линий химиотерапии. В исследовании BR.21 эрлотиниб увеличил медиану продолжительности жизни больных на 2 месяца по сравнению с группой плацебо (относительный риск смерти (HR) 0,70, $p < 0,001$) [6]. На основании этого исследования эрлотиниб был рекомендован для проведения лекарственной терапии третьей линии у больных с прогрессированием болезни после стандартной химиотерапии. В ретроспективном анализе было показано, что эрлотиниб был более эффективен в подгруппах больных женского пола, никогда не куривших, с морфологическим диагнозом аденокарцинома. Но даже у мужчин-курильщиков с наличием плоскоклеточного рака прием эрлотиниба давал прибавку в продолжительности

жизни 2,1 мес. в сравнении с плацебо. С целью поиска молекулярных факторов, предсказывающих эффективность ингибиторов тирозинкиназы EGFR и, в частности эрлотиниба, ретроспективно была определена эффективность препарата в зависимости от экспрессии EGFR, числа копий гена кодирующего EGFR, наличия мутаций гена EGFR [7]. При анализе продолжительности жизни больных, которым проводилась терапия эрлотинибом, данный показатель был существенно выше в подгруппе пациентов с наличием экспрессии EGFR в опухолевой ткани, определяемой иммуногистохимическим методом, или при большем числе копий гена EGFR, определяемых методом FISH. Больные, в опухолях которых была обнаружена активирующая мутация гена EGFR, также демонстрировали существенное увеличение продолжительности жизни. Однако в связи с небольшим числом наблюдений эта разница не достигла статистической достоверности.

В то же время аналогичное исследование ISEL с назначением гефитиниба не привело к достоверному увеличению продолжительности жизни больных НМРЛ по сравнению с плацебо (5,6 мес. в группе гефитиниба и 5, 1 мес. в группе плацебо, $p = 0,087$), несмотря на достоверное увеличение времени до прогрессирования (3 мес. и 2,6 мес. соответственно, $p = 0,0006$) [8]. Запланированный анализ показал увеличение продолжительности жизни при приеме гефитиниба у больных ранее некуривших в сравнении с курильщиками (8,9 мес. и 6,1 мес., $p = 0,012$) и у больных азиатской расы в сравнении с европейцами (9,5 мес. и 5,5 мес., $p = 0,001$) (таблица 1).

Почему эти два схожих по дизайну и составу больных исследования показали разные результаты остается неясным. Наиболее простым объяснением является более высокая эффективность эрлотиниба по сравнению с гефитинибом, однако в отсутствии прямого сравнения такое утверждение не имеет серьезных оснований. Частота объективного противоопухолевого ответа и медиана времени до прогрессирования при использовании гефитиниба в исследовании ISEL не отличаются от эффективности эрлотиниба в исследовании BR.21. Возможно, на показатели общей выживаемости оказали свое влияние различия в прогностических характеристиках больных и виды последующей терапии.

Ингибиторы EGFR в сравнении с химиотерапией у больных НМРЛ

В двух рандомизированных исследованиях сравнивали эффективность гефитиниба и доце-

Таблица 1

Результаты применения ингибиторов тирозинкиназы EGFR у ранее леченных больных НМРЛ.

Исследование	Режим	Число б-ных	ОЭ (%)	ВДП (мес.)	ОПЖ (мес.)
Фаза II					
IDEAL I [3]	Гефитиниб 250 мг	104	18,4	2,7	7,6
	Гефитиниб 500 мг	106	19	2,8	8,0
IDEAL II [4]	Гефитиниб 250 мг	102	-	-	7,0
	Гефитиниб 500 мг	114			6,0
Фаза III					
BR.21 [6]	Эрлотиниб 150 мг	488	8,2	2,2	6,7
	Плацебо	243	0,7	1,8	4,7
ISEL [7]	Гефитиниб 250 мг	1129	8,0	3,0	5,6
	Плацебо	563	1,3	2,6	5,1

Прим. ОЭ - общая эффективность, ВДП - выживаемость до прогрессирования, ОПЖ - общая продолжительность жизни

таксела в качестве второй-третьей линии лекарственной терапии (таблица 2). В исследовании, проведенном в Японии, больные, получавшие гефитиниб, чаще демонстрировали объективный противоопухолевый эффект чем в группе доцетаксела (22,5% и 12,8% соответственно) при равном времени до прогрессирования и статистически недостоверном увеличении общей продолжительности жизни в группе доцетаксела (14 мес. и 11,5 мес.) [9]. В другом исследовании, куда были включены больные из Северной, Южной Америки и Европы, назначение доцетаксела и гефитиниба обладало равной эффективностью с точки зрения общей продолжительности жизни (8 мес. и 7,6 мес. соответственно), времени до прогрессирования (2,7 мес. и 2,2 мес.) и частоты достижения противоопухолевого эффекта (7,6% и 9,1%) [10]. В этом исследовании у 25% больных были доступны образцы опухолевой ткани для проведения анализа биомаркеров. Экспрессия EGFR и число копий гена EGFR не влияло на результаты лечения как гефитинибом, так и доцетакселом. Несмотря на то, что у больных с мутацией EGFR при приеме гефитиниба в сравнении с доцетакселом достоверно чаще наблюдался противоопухолевый эффект (42,1% и 21,1% соответственно) и отмечалось увеличение медианы времени до прогрессирования болезни, достоверных различий в продолжительности жизни достигнуто не было (14 мес. и 16,6 мес. соответственно). С учетом лучшей переносимости гефитиниба в сравнении с химиотерапией, был сделан вывод о целесообразности использования гефитиниба в качестве лекарственной

терапии второй-третьей линии у больных НМРЛ с прогрессированием без какой-либо селекции по биомаркерам.

В рамках рандомизированного исследования II фазы проведено сравнение эффективности гефитиниба и винорельбина в качестве терапии первой линии у больных НМРЛ старше 70 лет, ранее не получавших химиотерапию [11]. Большинство включенных в исследование больных были мужчины (75%), ранее курившие (82%) и имеющие плоскоклеточный вариант рака (46%). Несмотря на это, оба препарата продемонстрировали примерно равную эффективность при существенно меньшей частоте побочных эффектов 3-4 степени в группе гефитиниба (12,8% и 41,7% соответственно). Авторы сделали вывод, что гефитиниб может назначаться пожилым больным с противопоказаниями к проведению химиотерапии производными платины.

Разочаровывающие результаты были получены в 4 рандомизированных исследованиях, которые оценивали целесообразность добавления ингибиторов тирозинкиназы EGFR к химиотерапии у ранее нелеченных больных НМРЛ [12-15]. Гефитиниб и эрлотиниб добавляли к комбинациям цисплатина с паклитакселом или гемцитабином (таблица 3). Во всех четырех исследованиях добавление ингибиторов тирозинкиназы не привело к повышению эффективности химиотерапии и улучшению результатов лечения. Существует несколько гипотез, объясняющих данную неудачу. Вполне возможно, что при лечении НМРЛ применение платиносодержащих комбинаций является одним из оптимальных лекарственных

подходов, который действует в отношении той же популяции клеток, что и низкомолекулярные ингибиторы EGFR. По другой версии нельзя полностью исключить антагонизм ингибиторов тирозинкиназ и классических цитотоксических агентов, используемых в исследованиях INTACT и TRIBUTE, хотя предклинические исследования доказывали обратное.

В этой связи напрашивается аналогия с обнаружением антагонизма между тамоксифеном и

миотерапии, что должно негативно сказаться на ее эффективности. Другой возможной причиной негативных результатов исследований INTACT и TRIBUTE является отсутствие клинических и молекулярных факторов отбора больных, которые в наибольшей степени могли бы выиграть от совместного применения низкомолекулярных ингибиторов EGFR и химиотерапии. В ситуации, когда не определены факторы, способствующие максимальной реализации их противоопухоле-

Таблица 2

Результаты сравнения ингибиторов тирозинкиназы EGFR и химиотерапии у больных НМРЛ.

Исследование	Режим	Число б-ных	ОЭ (%)	ВДП (мес.)	ОПЖ (мес.)
Фаза II					
INVITE [11]	Гефитиниб Винорельбин	97 99	3,1 5,1	2,7 2,9	5,9 8
Фаза III					
V-15-32 [9]	Гефитиниб Доцетаксел	245 244	22,5 12,8	2 2	11,5 14
INTEREST [10]	Гефитиниб Доцетаксел	733 733	9,1 7,6	2,2 2,7	7,6 8
IPASS [23]	Гефитиниб Карбоплатин+паклитаксел	609 608	43 32	5,7 5,8	18,6 17,3
Lee et al. [24]	Гефитиниб Цисплатин+гемцитабин	159 150	8,0 45,3	6,1 6,6	21,3 23,3

Прим. ОЭ - общая эффективность, ВДП - выживаемость до прогрессирования, ОПЖ - общая продолжительность жизни

комбинацией CAF (циклофосфан, доксорубицин, циклофосфан) при их совместном применении в качестве адъювантной химиотерапии больных операбельным раком молочной железы. Одновременное назначение, как химиотерапии, так и тамоксифена приводило к ухудшению отдаленных результатов по сравнению с их последовательным назначением. Подобная ситуация могла иметь место и в исследованиях при НМРЛ. Гефитиниб и эрлотиниб обладает антипролиферативным эффектом, заключающимся в прерывании клеточного деления в G1 фазе клеточного цикла. Подобный эффект оказывает и тамоксифен. В соответствии с гипотезой, предложенной L.Norton и R.Simon применительно к раку молочной железы, скорость регрессии опухоли в результате химиотерапии прямо пропорциональна скорости ее изначального роста. Уменьшение числа пролиферирующих клеток за счет их ареста в фазе G1 снижает число мишеней для хи-

вой активности, проведение комбинированного лечения всем больным НМРЛ «растворит» этот возможный клинический выигрыш у определенной группы пациентов и даст ложно-негативный общий результат, как это и случилось в данных исследованиях. Например, в исследовании TRIBUTE в популяции некурящих пациентов добавление эрлотиниба к стандартной химиотерапии (паклитаксел+карбоплатин) способствовало увеличению медианы продолжительности жизни с 10,0 мес. до 22,0 мес.

Таким образом, на основании результатов клинических исследований был сделан вывод, прежде всего, об эффективности монотерапии гефитинибом и эрлотинибом у больных НМРЛ, а также о необходимости выделения той популяции больных, у которых данный подход будет обладать максимальной эффективностью и, соответственно, может использоваться на более ранних этапах системного лечения.

Таблица 3

Результаты рандомизированных исследований по использованию химиотерапии совместно с ингибиторами EGFR у больных НМРЛ.

Исследование	Режим	Число б-ных	ОЭ (%)	ВДП (мес.)	ОПЖ (мес.)
INTACT I [12]	Цисплатин+гемцитабин+гефитиниб 500 мг	1093	50,3	5,5	9,9
	Цисплатин+гемцитабин+гефитиниб 250 мг		51,2	5,8	9,9
	Цисплатин+гемцитабин+плацебо		47,2	6	10,9
INTACT II [13]	Карбоплатин+паклитаксел+гефитиниб 500 мг	1037	30	4,6	8,7
	Карбоплатин+паклитаксел+гефитиниб 250 мг		30,4	5,3	9,8
	Карбоплатин+паклитаксел+плацебо		28,7	5,5	9,9
TALENT [14]	Цисплатин+гемцитабин+эрлотиниб	1172	31,5	5,5	10
	Цисплатин+гемцитабин+плацебо		29,9	5,7	10,3
TRIBUTE [15]	Карбоплатин+паклитаксел+эрлотиниб	1059	21,5	5,1	10,6
	Карбоплатин+паклитаксел+плацебо		19,3	4,9	10,5
FLEX [25]	Цисплатин+винорельбин+цетуксимаб	1125	35	4,8	11,3
	Цисплатин+винорельбин		28	4,8	10,1
Lynch et al. [26]	Карбоплатин + таксаны	676	17,2	4,24	8,4
	Карбоплатин + таксаны + цетуксимаб		25,7	4,4	9,7

Прим. ОЭ - общая эффективность, ВДП - выживаемость до прогрессирования, ОПЖ - общая продолжительность жизни

Клинические и молекулярные факторы, предсказывающие чувствительность к гефитинибу и эрлотинибу

Как уже упоминалось, при анализе клинических исследований были выделены подгруппы пациентов НМРЛ, у которых непосредственные и отдаленные результаты лечения низкомолекулярными ингибиторами EGFR были достоверно лучше. В исследованиях IDEAL противоопухолевый эффект при приеме гефитиниба в монорежиме чаще ($p < 0.05$) наблюдался у женщин, чем у мужчин (25% vs 8%), ранее некурящих пациентов по сравнению с курящими (31% vs 8%), у японцев по сравнению с европейцами или американцами европейского происхождения (27% vs 11%), у больных с аденокарциномой по сравнению с плоскоклеточным раком (19% vs 7%) [3,4]. Особенно чувствительными к проводимой терапии оказались пациенты с бронхоалоальвеолярным раком (БАР) или аденокарциномой с преобладанием бронхоалоальвеолярного компонента. Что же может лежать в основе повышенной чувствительности к низкомолекулярным ингибиторам EGFR у больных с этими клиническими параметрами?

В 2004 году сразу несколько исследователей сообщили, что у больных с выраженным противоопухолевым эффектом при приеме гефитиниба или эрлотиниба обнаружены мутации гена EGFR, следствием которых является изменение

пространственной структуры центров связывания тирозинкиназной части рецептора [16-18]. В общей популяции больных НМРЛ частота обнаружения EGFR-мутаций не превышает 10%, а 90% данных мутаций при НМРЛ наблюдается в 19 или 21 экзонах. Наличие соматических мутаций EGFR, с одной стороны, может являться одним из ключевых механизмов опухолевой прогрессии, т.к. приводит к избыточной активности рецептора-мутанта после его связывания с лигандом, а с другой стороны, может способствовать эффективному и более длительному связыванию препаратов с тирозинкиназой рецептора-мишени. Соответственно, в этих случаях гефитиниб и эрлотиниб в большей степени блокируют активность рецептора-мутанта, чем немутированного EGFR. Именно высокая частота обнаружения мутированных рецепторов EGFR у больных НМРЛ женщин, японцев, ранее некурящих и имеющих аденокарциному частично объясняет повышенную чувствительность этих пациентов к гефитинибу и эрлотинибу.

Наличие мутаций EGFR имеет также прогностическое значение и указывает на более благоприятное течение НМРЛ. В группе больных, получавших только химиотерапию в исследованиях INTACT, преимущество в общей выживаемости отмечено у пациентов с мутированным рецептором. Медиана выживаемости в этой подгруппе достигла 19 мес., а у пациентов без EGFR-мутации – всего 9 мес.[19]. Аналогичные данные

получены в исследованиях TALENT и TRIBUTE, в которых продолжительность жизни больных с EGFR-мутацией была выше вне зависимости от используемого лечебного подхода. В то же время, в исследовании BR.21 мутация рецептора не являлась фактором, достоверно коррелирующим с выживаемостью больных.

Результаты исследований ингибиторов тирозинкиназы у больных с мутацией гена EGFR.

Гипотеза, что ингибиторы тирозинкиназы эффективны лишь у небольшой группы больных НМРЛ с наличием мутации EGFR, нашла свое подтверждение в результатах ряда исследований II фазы. В одно из таких исследований было включено 30 больных с наличием мутации, 22 из которых имели оценку 3-4 по шкале общего состояния ECOG и являлись кандидатами для симптоматического лечения [20]. Частота объективного ответа составила 66%, а улучшение общего состояния было отмечено у 79% больных. Медиана времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни составила 6,5 мес. и 17,8 мес. соответственно. У всех больных за исключением одного опухоль по своей морфологической природе относилась к аденокарциноме, 22 больных ранее никогда не курили. Учитывая, что ожидаемая продолжительность жизни для больных со статусом ECOG 3-4 составляет не более 3 мес., полученные результаты выходят за рамки обычной клинической практики. В другом исследовании у 31 больного НМРЛ с наличием мутации частота объективного эффекта составила 55%, медиана времени до прогрессирования и общей продолжительности достигли 9,2 мес. и 17,5 мес. соответственно [21]. Испанская группа по лечению рака легкого скринировала 2105 больных с метастатическим НМРЛ на наличие мутации EGFR, которая была обнаружена у 350 (16,6 %) пациентов [22]. Из них 217 больных получили лечение эрлотинибом, что позволило зарегистрировать объективный противоопухолевый эффект у 153 (70,6 %), медиану времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни 14 мес. и 27 мес. соответственно.

Полученные данные свидетельствовали о том, что у больных с диссеминированным НМРЛ и наличием мутации EGFR назначение ингибиторов тирозинкиназы EGFR приводит к существенному увеличению частоты объективных эффектов, времени до прогрессирования и улучшению общей выживаемости, в сравнении с результата-

ми химиотерапии в общей популяции больных НМРЛ. Однако оставалось неясным, является ли наличие мутации EGFR в опухолевой ткани фактором благоприятного прогноза, указывающим на индолентное течение заболевания вне зависимости от вида терапии. Ответ на этот вопрос могли дать результаты рандомизированных исследований по сравнению эффективности ингибиторов тирозинкиназы и химиотерапии у больных НМРЛ с наличием мутации.

Первым таким исследованием было исследование IPASS, проведенное в Азии [23]. В исследование включено 1200 ранее не получавших химиотерапию больных азиатской расы, с наличием аденокарциномы и никогда некуривших, т.е. пациентов, у которых наиболее часто встречаются мутации гена EGFR. Всем больным назначали гефитиниб 250 мг ежедневно или комбинацию карбоплатина и паклитаксела. Назначение гефитиниба достоверно увеличило частоту объективного эффекта по сравнению с химиотерапией (43% и 32% соответственно); продолжительность времени до прогрессирования и жизни были одинаковы при лучшем качестве жизни в группе гефитиниба. Образцы опухолевой ткани для генетического тестирования были доступны у 56% больных, из них мутация гена EGFR обнаружена у 59,7 % пациентов. У больных с мутацией назначение гефитиниба в сравнении с химиотерапией привело не только к достоверному увеличению частоты объективных эффектов (71% и 47% соответственно), но и к увеличению медианы времени до прогрессирования (9,5 мес. и 6,3 мес. соответственно). У больных с отсутствием мутации химиотерапия была эффективнее гефитиниба по частоте объективного эффекта (23,5% и 1,1% соответственно) и медиане времени до прогрессирования (5,5 мес. и 1,6 мес. соответственно). На основании результатов этого исследования гефитиниб был разрешен для использования в Европе в качестве первой линии лекарственной терапии у больных НМРЛ с наличием мутации EGFR.

В меньшем по своим размерам рандомизированном исследовании сравнивали эффективность гефитиниба и комбинации цисплатина с гемцитабином у 309 ранее нелеченных больных НМРЛ с морфологическим диагнозом аденокарцинома и никогда не куривших [24]. Эффективность гефитиниба и химиотерапии была примерно одинаковой по частоте объективного противоопухолевого эффекта, медиане времени до прогрессирования и жизни. Образцы опухоли для проведения генетического анализа были доступны у 31% больных, из них мутация гена EGFR определялась в 43,8% случаев. Как и в IPASS при

наличии мутации объективный противоопухолевый эффект и медиана времени до прогрессирования были лучше в группе гефитиниба в сравнении с химиотерапией, и, наоборот, при отсутствии мутации химиотерапия демонстрировала лучшие результаты по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы.

Проведенные исследования указывают, что больные НМРЛ с наличием мутации EGFR имеют лучший прогноз и демонстрируют лучшую продолжительность жизни независимо от того, какой вид лекарственной терапии они получают. Наличие мутации предсказывает более высокую в сравнении с химиотерапией частоту объективного эффекта и увеличение медианы времени до прогрессирования при лучшем качестве жизни больных при назначении ингибиторов тирозинкиназы EGFR.

Моноклональные антитела к EGFR

Нарушить работу EGFR можно и с помощью моноклональных антител, которые блокируют активацию соответствующего рецептора, прикрепляясь к его внеклеточному домену и конкурируя при этом с естественными факторами роста (EGF, TGF- α и др.). В результате, факторы роста оказываются неспособными стимулировать рецептор и инициировать дальнейшую передачу сигнала внутрь клетки, а рецептор при этом подвергается деградации. Цетуксимаб (Эрбитукс) — химерное моноклональное антитело, специфичное к EGFR. Данный препарат уже одобрен к клиническому использованию у больных метастатическим колоректальным раком, а также у пациентов с опухолями головы и шеи при резистентности к платиносодержащим режимам.

Обнадёживающие данные, полученные при добавлении цетуксимаба к первой линии химиотерапии больных НМРЛ в рамках II фазы, послужили основанием для проведения рандомизированного исследования FLEX [25]. В этом исследовании оценивали эффективность добавления цетуксимаба к первой линии химиотерапии препаратами цисплатин и винорельбин при лечении 1125 больных НМРЛ с наличием экспрессии EGFR по данным иммуногистохимии. Добавление цетуксимаба к химиотерапии достоверно увеличило продолжительность жизни больных на 1,2 мес. (с 10,1 мес. до 11,3 мес.) при незначительно большей частоте объективных эффектов и равной медиане времени до прогрессирования. Больные, у которых на фоне введения цетуксимаба отмечено появление кож-

ной сыпи в течение первых 3 недель лечения, демонстрировали медиану продолжительности жизни 15 мес. в сравнении с 8,8 мес. у больных без кожной сыпи. Пользу от добавления цетуксимаба наблюдали у всех больных независимо от гистологического строения опухоли. Анализ биомаркеров не выявил прогностического значения мутации K-RAS или амплификации гена EGFR по данным FISH.

Подобное исследование, в которое было включено 676 больных, было проведено и в США [26]. Цетуксимаб был добавлен к химиотерапии первой линии с включением таксанов и карбоплатина. Однако в этом исследовании добавление цетуксимаба существенно не улучшило результаты лечения больных НМРЛ в первой линии. Частота объективного эффекта составила 17,2% в группе химиотерапии и 25,7% в группе с добавлением цетуксимаба, медиана времени до прогрессирования 4,2 мес. и 4,4 мес., медиана продолжительности жизни 8,4 мес. и 9,7 мес. соответственно.

На основании проведенных исследований цетуксимаб разрешен для клинического применения в качестве добавления к первой линии химиотерапии у больных НМРЛ в Европе. В США цетуксимаб для лечения больных НМРЛ не используется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт применения ингибиторов EGFR насчитывает около 10 лет. За это время произошла серьезная эволюция наших представлений о месте и показаниях к назначению ингибиторов EGFR при НМРЛ. Эти лекарства были в первом ряду таргетных препаратов, идеология применения которых подразумевала точечное поражение мишени, имеющее важное значение для жизнедеятельности опухолевой клетки. Назначение таргетных препаратов показано только тем больным, у которых в опухоли содержится мишень поражения. Обнаружение активирующих мутаций в гене EGFR или мутаций, повышающих связывающую способность ингибиторов тирозинкиназы EGFR, позволило выделить тех (не более 10% от общего числа больных НМРЛ) больных, у которых наблюдается выраженный эффект от назначения этих препаратов. Таким образом, терапия ингибиторами EGFR стала таргетной не только по определению, но и по смыслу.

В то же время, активное клиническое изучение ингибиторов EGFR вскрыло много общих проблем, связанных с изучением таргетного лекарственного подхода в онкологии. Оказалось, что, во-первых, страдает сама концепция поиска но-

вых мишеней для противоопухолевого воздействия, которые одновременно должны являться биологическими маркерами для выбора того или иного метода таргетной терапии. Во-вторых, были обнаружены серьезные недостатки в дизайне проводимых клинических исследований, когда таргетные препараты начинают изучаться в «нетаргетной» популяции больных. Первоначальная недооценка роли мутаций EGFR и применение ингибиторов EGFR в плохо отобранной популяции больных НМРЛ привели к искажению наших представлений об эффективности данных препаратов. Ингибиторы тирозинкиназы EGFR назначались всем больным НМРЛ на основании того, что рецепторы EGFR имеются на поверхности всех опухолевых клеток. В результате их эффективность оказалась довольно скромной. То же самое могло произойти и при другом заболевании - раке молочной железы. Если бы противоопухолевая активность трастузумаба (Герцептина) изучалась у всех больных раком молочной железы вне зависимости от уровня экспрессии HER2/neu опухолевыми клетками, результаты исследований были бы ложноотрицательными.

Еще одна серьезная проблема связана с тем, что современная гистологическая классификация при НМРЛ не отражает всего многообразия молекулярных нарушений даже в пределах отдельных гистологических вариантов. И хотя ей пока нет достойной альтернативы, становится очевидным, что сделан первый шаг на пути классификации опухолей по типу их молекулярных нарушений. Скрининг опухолевого материала у больных НМРЛ на наличие активирующих и других мутаций в гене EGFR уже сейчас позволяет максимально индивидуализировать лекарственный подход и назначать ингибиторы EGFR в первой линии терапии, добиваясь выраженного противоопухолевого эффекта при минимальной токсичности. Все это говорит о том, что алгоритм лекарственного лечения больных существенно усложняется и уже не может существовать какого-либо одного универсального стандартного подхода или подходов, который был бы в равной степени эффективен для всех больных НМРЛ.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, т. 21, приложение №1, 2010.
2. Rusch, V. et al. Differential expression of the epidermal growth factor receptor and its ligands in primary non-small cell lung cancers and adjacent benign lung. *Cancer Res.* 53, 2379–2385 (1993).
3. Fukuoka, M. et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J. Clin. Oncol.* 21, 2237–2246 (2003).
4. Kris, M. G. et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 290, 2149–2158 (2003).
5. Shepherd, F. A. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 18, 2095–2103 (2000).
6. Shepherd, F. A. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 353, 123–132 (2005).
7. Tsao, M. S. et al. Erlotinib in lung cancer— molecular and clinical predictors of outcome. *N. Engl. J. Med.* 353, 133–144 (2005).
8. Thatcher, N. et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366, 1527–1537 (2005).
9. Kim, E. S. et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 372, 1809–1818 (2008).
10. Maruyama, R. et al. Phase III study, v-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 26, 4244–4252 (2008).
11. Crinò, L. et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. *J. Clin. Oncol.* 26, 4253–4260 (2008).
12. Giaccone, G. et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial— INTACT 1. *J. Clin. Oncol.* 22, 777–784 (2004).
13. Herbst, R. S. et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial— INTACT 2. *J. Clin. Oncol.* 22, 785–794 (2004).
14. Gatzemeier, U. et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J. Clin. Oncol.* 25, 1545–1552 (2007).
15. Herbst, R. S. et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 23, 5892–5899 (2005).
16. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2129–2139.
17. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497–1500.
18. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al: Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer:

Biological and clinical implications. *Cancer Res* 64:8919-8923, 2004.

19. Hirsch, F. R. et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo- controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 24, 5034–5042 (2006).

20. Inoue, A. et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 27, 1394–1400 (2009).

21. Sequist, L. v. et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.* 26, 2442–2449 (2008).

22. Rosell, R. et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 361, 958–967 (2009).

23. Mok, T. S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 361, 947–957 (2009).

24. Lee, J. S. et al. A randomized phase III study of gefitinib (IRESSATM) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung [abstract]. *J. Thorac. Oncol.* 4 (Suppl. 1), PRS.4 (2009).

25. Pirker, R. et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 373, 1525–1531 (2009).

26. Lynch, T. J. et al. Cetuximab and first-line taxane/ carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J. Clin. Oncol.* 28, 911–917 (2010).

Роль хирургического лечения эпителиального рака яичников

NARENDRA HULIKAL

Хирургический подход используется у больных эпителиальным раком яичников с целью диагностики и стадирования, радикального и паллиативного лечения. Эта статья посвящена роли хирургии в профилактике, диагностике, стадировании и лечении ранних и распространенных форм заболевания. В статье также кратко освещено паллиативное хирургическое лечение.

Ключевые слова: эпителиальный рак яичников, хирургическое лечение

Malign Tumours 2011;1:49-54. © 2011 Kalachev Publishing Group

Цитирование: Narendra H. Role of Surgery in Epithelial Ovarian Cancer. Malign Tumours 2011;1:49-54.

Введение

Эпителиальный рак яичников (ЭРЯ) составляет до 80-90% злокачественных опухолей яичников. Он занимает 6 место среди самых распространенных опухолей у женщин и лидирующую позицию по смертности среди опухолей женской репродуктивной системы [1,2]. ЭРЯ распространен среди женщин пери- и постменопаузального периода; средний возраст при постановке диагноза составляет 54 года. Самая высокая заболеваемость зарегистрирована в развитых странах, таких как США, Канада, а также европейских странах, в то время как заболеваемость в странах Африки, Латинской Америки и Азии относительно низка. По данным одного исследования, в 2002 году в Индии было зарегистрировано 16000 смертей от ЭРЯ и 21150 новых случаев этого заболевания [1]. 5-летняя выживаемость для всех стадий ЭРЯ составляет от 35 до 45%. Большинство случаев ЭРЯ (70%) выявляется на поздних стадиях в связи с неспецифической симптоматикой и внутренней локализацией. Симптомы, которые должны насторожить клинициста - это вздутие живота, боли в малом тазу, раннее насыщение, частые мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию у женщин в пери-

или постменопаузальном периоде, при этом симптомы отмечаются в течение 12 и более дней в месяце [3]. Эффективные методы скрининга до настоящего времени не разработаны, но потенциально скрининг может включать регулярный гинекологический осмотр, определение уровня сывороточного маркера СА125 и трансвагинальное УЗИ (ТВУЗИ), а также их комбинации. Такие клинические исследования как UKSTOCS и UK FOCSS, проводимые в настоящее время, могут помочь в оценке эффективности и преимуществ подобного скрининга [4].

Статья посвящена роли хирургии в профилактике, диагностике, стадировании и лечении ранних и распространенных форм ЭРЯ. Кратко освещено паллиативное хирургическое лечение. Риск развития ЭРЯ значительно повышен у носителей генов BRCA1 и BRCA2 (до 60%) и генов наследственного неполипозного рака толстой кишки (ННПТК, синдром Линча). У носителей генов BRCA1 и BRCA2 также высок риск развития рака молочной железы, маточных труб и брюшины. У женщин носителей гена BRCA1 ЭРЯ развивается в относительно молодом возрасте по сравнению со sporadическим ЭРЯ и ЭРЯ при носительстве мутации гена BRCA2 (медиана 40 лет по сравнению с 50-60 годами соответственно).

Пациенты должны пройти генетическое обследование на носительство генов BRCA1 и BRCA2 в случаях семейного анамнеза, как по линии отца, так и по линии матери, билатерального рака молочной железы, рака молочной железы в пременопаузальном периоде, при наличии нескольких

Место работы авторов: Department of surgical oncology, Kasturba Medical College, Manipal University, Manipal, India

Контактная информация: Dr. Narendra H, Department of surgical oncology, Kasturba Medical College, Manipal University, Manipal, India 576104, Email: drnarendrah@yahoo.co.in

Статья получена 11 марта 2011; утверждена в печать 10 апреля 2011; опубликована в электронном виде 01 июля 2011

случаев рака молочной железы и рака яичников в семье или у одного человека, а также при развитии рака молочной железы у мужчин. Носителям этих генов должно быть рекомендовано выполнение профилактической сальпингоофорэктомии. Профилактическая сальпингоофорэктомия снижает риск развития рака яичников и маточных труб на 90%, однако не влияет на риск возникновения первичного рака брюшины [5]. При желании пациентки предпочтительным является лапароскопический подход. Для носительниц гена BRCA1 рекомендованный возраст выполнения профилактической сальпингоофорэктомии составляет 35-40 лет или сразу после рождения ребенка. У носительниц гена BRCA2 это вмешательство может быть отложено до менопаузы [6]. На текущий момент заместительная гормональная терапия после профилактической сальпингоофорэктомии является предметом дискуссий. Альтернативой профилактической сальпингоофорэктомии являются периодические гинекологические осмотры, определение уровня маркера СА125 и ТВУЗИ или прием оральных контрацептивов в течение 5 или более лет [7].

Диагностика

В связи с тем, что большинство случаев ЭРЯ выявляются на III-IV стадиях по классификации FIGO и у женщин в постменопаузе, диагностика обычно не представляет трудностей и основывается на выявлении повышенного уровня маркера СА-125 вкупе с объемным образованием придатка, асцита или плеврита, а также утолщения большого сальника. Цитологическое исследование целесообразно при сомнительном уровне маркера СА125. Сложности при диагностике возникают у женщин репродуктивного возраста при выявлении объемного образования в придатке, которое ограничено малым тазом. Уровень маркера СА125 является ненадежным критерием, так как он может быть повышен при некоторых доброкачественных заболеваниях, например, эндометриозе, воспалении органов малого таза и ряде других заболеваний. В подобных ситуациях может быть предпринята тонкоигольная биопсия под контролем ТВУЗИ с последующим цитологическим исследованием. Данная манипуляция не несет риска изменения стадии FIGO. В некоторых случаях лапароскопическое или лапаротомическое хирургическое вмешательство может помочь в постановке диагноза и получении опухолевого материала для гистологического исследования перед неоадьювантной химиотерапией при распространенных опухолях (таблица 1).

Таблица 1

Показания к операции при объемном образовании в придатке

- Киста яичника размерами > 5 см, без регрессии на протяжении 6-8 недель
- Солидное образование яичника
- Любое образование яичника с папиллярными вегетациями на стенке кисты (ТВУЗИ)
- Любое образование яичника размерами > 10 см
- Асцит
- Пальпируемое образование яичника у пациентки препубертатного/ постменопаузального возраста
- Подозрение на перекрут/разрыв

Для женщин репродуктивного возраста:

- Размеры образования <10 см, смещаемое, кистозное, одностороннее поражение, без асцита:
 - Наблюдение на протяжении 4-6 недель
 - При исчезновении/уменьшении: наблюдение
 - При сохранении/увеличении: эксплоративное хирургическое вмешательство
- Размеры образования >10 см, несмещаемое, солидное, двустороннее поражение, асцит:
 - Эксплоративное хирургическое вмешательство

Стадирование, лечение и циторедуктивные вмешательства

Зачем выполнять стадирование при помощи лапаротомии?

Даже использование современных технологий не позволяет проводить точное дооперационное стадирование ЭРЯ. В 10-25% случаев предположительно раннего ЭРЯ обнаруживаются метастазы по брюшине и в лимфатические узлы (таблица 2) [8-12]. Стадирование представляет собой тщательный поиск и выявление микроскопических очагов. ЭРЯ метастазирует главным образом по брюшине и лимфогенным путем. Гематогенное метастазирование в печень и легкие отмечается редко. Цитологически подтвержденный опухолевый плеврит возникает вследствие проникновения опухолевых клеток через отверстия диафрагмы. Ранний ЭРЯ, ограниченный яичником или при поражении только тазовых органов, например, при I и II стадии по классификации FIGO, характеризуется относительно благоприятным прогнозом после появления адьювантной химиотерапии на основе препаратов платины. При разрыве капсулы яичника клетки ЭРЯ беспрепятственно распространяются на органы таза, брюшной полости и забрюшин-

ные лимфатические узлы. Неправильная оценка стадии приводит к нерадикальному лечению и раннему рецидиву.

Таблица 2

Микрометастазы при «раннем» раке яичников

Локализация	Частота
Лимфатические узлы	20%
Большой сальник	7-8%
Диафрагма	7-8%
Положительный результат цитологического исследования	15-20%

Алгоритм предоперационных обследований представлен в таблице 3. Рутинное обследование включает общий и биохимический анализы крови, маркер СА125 и группу крови. Достаточное количество крови должно быть запасено перед циторедуктивным хирургическим вмешательством, особенно при распространенной III стадии заболевания.

Этой группе пациентов может потребоваться резекция нескольких внутренних органов, а также деперитонизация диафрагмальной поверхности для достижения оптимальной циторедукции. Минимальное обследование перед лапаротомией должно включать рентгенографию органов грудной клетки, так как у 10% пациенток с распространенным раком яичников выявляется опухолевый плеврит, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и таза, ТВУЗИ при раннем ЭРЯ, а также компьютерную томографию органов брюшной полости и таза. При выявлении на КТ узлов размерами более 2 см в воротах печени, парааортально, в борозде серповидной связки, паренхиме печени или легких оптимальное циторедуктивное вмешательство невозможно. Этим пациентам, а также пациентам пожилого возраста или при высоком хирургическом риске (например, плохой нутритивный статус) на первом этапе рекомендовано проведение химиотерапии на основе препаратов платины с последующим циторедуктивным хирургическим вмешательством.

Специальные методы обследования, такие как, гастроскопия, колоноскопия, цистоскопия, показаны при наличии симптомов, свидетельствующих о поражении этих органов. Всем больным, подвергнутым хирургическому вмешательству,

необходимо проводить профилактику тромбоза глубоких вен в виде подкожных инъекций одного из современных низкомолекулярных гепаринов [13].

Таблица 3

Предоперационное обследование и подготовка

- Полный физикальный осмотр
- Цитологический мазок со слизистой шейки матки
- Биопсия эндометрия при наличии кровотечения
- Общий и биохимический анализы крови, маркер СА125, определение группы крови и тест на совместимость
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза
- Рентгенография органов грудной клетки/ экскреторная урография
- КТ/МРТ/Гастро-/Колоно-/Цистоскопия
- Цитология/Эвакуация асцита
- Тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием
- Спирометрия
- Подготовка кишечника
- Профилактика тромбоза глубоких вен: низкомолекулярные гепарины
- Эпидуральный катетер, трехпросветный центральный венозный катетер

Для лапаротомии с целью стадирования разрез должен быть выполнен по срединной линии живота от лобкового симфиза до пупка, иногда до мечевидного отростка, особенно у пациенток с поражением диафрагмы (таблица 4). В случае асцита после проникновения в брюшную полость должна быть собрана для цитологического исследования асцитическая жидкость и произведено минимум 4 перитонеальных смыва (таз, оба латеральных канала брюшной полости и диафрагма). Перед выполнением хирургических манипуляций должен быть произведен тщательный осмотр брюшной полости для установления стадии заболевания по классификации FIGO. Одной из рекомендаций является выполнение биопсии любых подозрительных участков брюшины со спайками, которые необходимо рассечь. Если опухоль ограничена органами таза, должна быть выполнена биопсия случайных участков брюшины, покрывающей мочевого пузыря, латеральные каналы брюшной полости и диафрагмы, а затем выполнена гистерэктомия и двухсторонняя сальпингоофорэктомия. Этапы лапаротомии со стадированием представлены в таблице 4.

Если опухоль больших размеров и есть риск разрыва капсулы, возможно в самом начале удаление пораженного яичника, а потом матки и противо-

Таблица 4
Лапаротомия с целью стадирования 6 (8)

Этапы лапаротомии
Разрез: по срединной линии живота
Цитология/смывы
Осмотр и пальпация
Биопсия подозрительных областей/образований
Осмотр опухоли и ее удаление без повреждения капсулы
Экстирпация матки с придатками
Иссечение метастазов
Оментэктомия
Лимфаденэктомия
Установка внутрибрюшного катетера

положного яичника. Удаление матки производят у большинства пациенток постменопаузального возраста. В 10-15% случаев рака яичников, особенно при эндометриоидном гистологическом варианте, отмечается синхронный рак эндометрия. Кроме того, перитонеальная поверхность матки у этих пациенток является зоной возможного метастазирования рака яичников. После удаления матки также облегчается дальнейшее наблюдение по выявлению рецидива. У отдельных пациенток молодого возраста с ранним дифференцированным ЭРЯ IA и IB стадий с целью сохранения фертильности матка может быть сохранена. Противоположный яичник также должен быть удален, так как в 10-46% случаев наблюдается двухстороннее поражение яичников, а большинство пациенток относятся к постменопаузальному возрасту. Сохранение яичника возможно только при раке IA стадии 1 степени злокачественности у молодых пациенток, желающих родить ребенка. После хирургического этапа на органах таза в отсутствии видимого поражения большого сальника должна быть выполнена его резекция. При распространенном раке яичников с асцитом и утолщением большого сальника необходимо удалить большой сальник максимально обширно. Аппендектомия выполняется пациенткам со слизистыми опухолями или при наличии узловых образований на серозной оболочке.

Роль тазовой и парааортальной лимфаденэктомии

Лимфатический отток от яичников осуществляется преимущественно по ходу сосудов яичника

в направлении ворот почки, а также вдоль широкой связки к лимфатическим узлам таза. Также дренирование осуществляется по ходу круглых связок в паховые лимфатические узлы. Таким образом, очевидно, что систематическая тазовая и парааортальная лимфаденэктомия с захватом ворот почки с двух сторон очень важна для выявления скрытых метастазов. При распространенном ЭРЯ подобная лимфаденэктомия необходима для достижения оптимальной циторедукции, хотя по данным современных исследований, систематическая парааортальная лимфаденэктомия увеличивает безрецидивную выживаемость без влияния на общую выживаемость [14,15]. Роль биопсии сторожевого лимфатического узла не установлена. Граница тазовой лимфаденэктомии идет от бифуркации общих подвздошных сосудов до ответвления нижней эпигастриальной артерии и от генитофеморального нерва латерально до облитерированной пупочной артерии медиально; также требуется удаление клетчатки запирающей ямки впереди от запирающего нерва.

Оптимальная циторедукция

Целью хирургического вмешательства является оптимальная циторедукция, которая заключается в удалении всех видимых опухолей, таким образом, чтобы не оставалось ни видимых, ни минимальных резидуальных опухолей (опухолей размером > 1 см в диаметре) [16]. Для достижения оптимальной циторедукции может потребоваться иссечение опухолей, расположенных в тазу, резекция кишки, иссечение имплантационных метастазов по брюшине, спленэктомия, резекция желудка, удаление сигмовидной кишки или передняя резекция, резекция мочевых путей, фиксированных узлов, иссечение опухолей, вовлекающих диафрагму. Объем остаточной опухоли или резидуальной опухоли является важным прогностическим фактором эффективности платиносодержащей химиотерапии и исхода заболевания в целом. По данным нескольких исследований, адекватность циторедукции зависит от опыта оперирующего хирурга, поэтому подобные вмешательства должны выполняться опытными хирургами-гинекологами [17,18]. Даже в случае, если оптимальная циторедукция невозможна, экстирпация матки и двухсторонняя сальпингоофорэктомия, а также оментэктомия могут значительно улучшить состояние пациентки (таблица 5). После оптимальной циторедукции, особенно при IIIC стадии заболевания, необходимо рассмотреть возможность установ-

ки порта для интраперитонеальной химиотерапии, предварительно обсудив это с пациенткой и получив согласие на процедуру [16,19].

Таблица 5

Первичное циторедуктивное хирургическое вмешательство при распространенном раке яичников

Цель	Максимально уменьшить массу опухоли (<= 1 см)
Обоснование	В опухолях больших размеров больше клеток находятся в фазе покоя В опухолях больших размеров есть плохо кровоснабжаемые участки Гипотеза фракционной гибели опухолевых клеток Эвакуация асцитической жидкости и облегчение симптомов

Зачастую циторедуктивные вмешательства, особенно при распространенном ЭРЯ, сопровождаются серьезными осложнениями, при этом летальность может достигать 2%. Большинство осложнений затрагивают дыхательную систему, также возможна кишечная непроходимость и кровопотеря в объеме 500-1500 мл. В связи с этим, проводятся клинические исследования по оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии с последующим циторедуктивным хирургическим вмешательством при распространенном ЭРЯ. Подобный подход значительно облегчает задачу хирурга, не влияя при этом на безрецидивную и общую выживаемость. Преимущества неоадьювантной химиотерапии с последующей циторедукцией включают: менее интенсивную кровопотерю, более экономный объем резекций, улучшение переносимости, более высокую частоту оптимальных циторедукций по сравнению с чисто хирургическим вмешательством. Однако на текущий момент данный подход еще не включен в стандарты лечения пациенток ЭРЯ III стадии [6,20].

Неполноценное стадирование

При лечении больных, направленных в онкологические центры на лекарственное лечение после неполноценного стадирования заболевания, необходимо учесть возможную токсичность химиотерапии и риски при выполнении рестадирования. Всем пациенткам должна быть объяснена возможность, необходимость и целесообразность выполнения рестадирования. При

стадии IA или IB 1 степени злокачественности рестадирование обязательно должно проводиться. Возможность резекции остаточной опухоли оценивается по результатам КТ. Пациенткам с резектабельной опухолью необходимо выполнение рестадирования с оптимальной циторедукцией. Больным с неудалимой остаточной опухолью можно предложить проведение 3-х циклов индукционной химиотерапии с последующей попыткой отсроченной циторедукции и послеоперационной химиотерапией. Тем, кто не согласен на повторную операцию, может быть предложено проведение 6-ти циклов химиотерапии на основе препаратов платины, при этом у пациенток должно быть четкое понимание возможных последствий неполноценного стадирования [6,8,21].

Повторная лапаротомия

Популяризированная Оуэном Вангенштайном в конце 1940-х годов повторная лапаротомия выполняется после окончания химиотерапии с целью оценки эффекта лечения. У 40% пациенток ЭРЯ после химиотерапии будет достигнут полный патоморфологический ответ (пПО). Тем не менее, у 50% из них возникнет рецидив, что ставит под сомнение целесообразность этой процедуры. При обнаружении остаточной опухоли выполняется циторедукция. Однако для больных, не ответивших на лечение, нет второй линии химиотерапии, которая была бы эффективна и влияла на выживаемость.

Таким образом, повторная лапаротомия в большинстве центров рутинно не выполняется. В настоящее время она проводится только в рамках клинических исследований для оценки ответа на исследуемый препарат, при этом лапароскопический подход предпочтителен. Повторная лапаротомия похожа на первичную с систематической оценкой внутрибрюшинных и забрюшинных проявлений заболевания. Повторная циторедукция выполняется для удаления рецидива, персистирующей опухоли или метастазов перед началом второй линии химиотерапии. Вмешательство может быть эффективно только при полном удалении макроскопических опухолевых очагов. Если после операции остаются макроскопические опухолевые очаги, прогноз крайне крайне неблагоприятен. [22].

Сохранение фертильности при ЭРЯ

Органосохраняющие операции сопровождаются повышенным риском рецидива. Тем не

менее, это может быть предложено некоторым молодым пациенткам, желающим сохранить фертильность. Пациенткам с дифференцированным ЭРЯ IA стадии, которые могут адекватно и регулярно наблюдаться, может быть предложено сохранение фертильности после выполнения полноценного хирургического стадирования. Неопределенными остаются сроки для возможной беременности, необходимость биопсии неизмененного контралатерального яичника и завершающей лапаротомии после рождения ребенка или менопаузы. При тщательном отборе, частота беременностей может достигать 60% [23-26].

Лапароскопия при ЭРЯ

Отдельным пациенткам при I стадии выполняется лапароскопическое стадирование. Принципы стадирования схожи с лапаротомическими. При распространенном раке яичников лапароскопический подход может быть использован для получения опухолевого материала для гистологического диагноза перед неоадьювантной химиотерапией [27-31].

Паллиативное хирургическое вмешательство

Хирургическое вмешательство может быть целесообразным при распространенном или рецидивирующем ЭРЯ, рефрактерном к химиотерапии, для контроля асцита, болей, кишечной непроходимости, гидроуретеронефроза и уремии, а также опухолевого плеврита. Возможно выполнение лапаротомии с резекцией опухолевых масс, кишечника, установкой кишечных стентов, гастростомией, колоностомией, парацентезом, торакоцентезом, видео-ассистированной торакоскопией, плевродезом, установкой перитонеального или плеврального катетера, стентированием мочеточника и нефростомией [6].

Литература

1. Chaudhry K. Epidemiology of Cancer of Ovary: Changing Trends. Indian journal of medical & paediatric oncology. 30:suppl 1.2009.8.
2. Permuth-Wey J., Sellers T.A.. Epidemiology of ovarian cancer. Methods in Molecular Biology, 2009;472:413-437.
3. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. Cancer. 2007;109:221-227.
4. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol 2009;10:327-40.
5. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. JAMA. 2006 ;296:185-92.
6. Aletti GD, Gallenberg MM, Cliby WA, Jatoi A, Hartmann LC. Current Management Strategies for Ovarian Cancer. Mayo Clin Proc. 2007;82:751-770.
7. Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. J Clin Oncol. 2007 ;25:2921-7.
8. Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. JAMA. 1983;250:3072-6.
9. Meier WJ. Lymphadenectomy in stage I ovarian cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:1541.
10. Benedetti-Panici P, Greggi S, Maneschi F, et al. Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1993;51:150-4.
11. Petru E, Lahousen M, Tamussino K, et al. Lymphadenectomy in stage I ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1994;170:656-62.
12. Baiocchi G, Raspagliesi F, Grosso G, et al. Early ovarian cancer: Is there a role for systematic pelvis and para-aortic lymphadenectomy? Int J Gynecol Cancer 1998;8:103-108.
13. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer. J Clin Oncol. 2007;25:1-16.
14. Chan JK, Urban R, Hu JM, et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients. Br J Cancer. 2007;96:1817-22.
15. Maggioni A, Panici PB, Dell'Anna T, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. Br J Cancer. 2006;95:699-704.
16. Vergote I. Role of surgery in ovarian cancer: an update. Acta Chir Belg. 2004;104:246-56.
17. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of Surgeon Specialty on Processes of Care and Outcomes for Ovarian Cancer Patients. J Natl Cancer Inst 2006;98:172 - 80.
18. Engelen MJA., Kos HE, Willemse PHB, et al. Surgery by Consultant Gynecologic Oncologists Improves Survival in Patients with Ovarian Carcinoma. Cancer 2006;106:589-98.
19. Martinek IE, Kehoe S. When Should Surgical Cytoreduction in Advanced Ovarian Cancer Take Place? J Oncol. 2010;85:20-28.
20. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Berteloot P, Leunen K, Vergote I. The position of neoadjuvant chemotherapy within the treatment of ovarian cancer. Minerva Ginecol. 2006;58:393-403.
21. Horng HC, Yuan CC, Lai CR, Wang PH. Presumed Stage IA primary epithelial ovarian carcinoma: the role of complete staging surgery. Eur J Gynaecol Oncol. 2007;28:43-4.
22. Bae J, Lim MC, Choi JH, et al. Prognostic factors of secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian cancer. J Gynecol On-

col.2009;20:101-106.

23. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol*. 2008;110:345-53.

24. Schlaerth AC, Chi DS, Poynor EA, Barakat RR, Brown CL. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:1199-204.

25. Kesic V. Fertility after the treatment of gynecologic tumors. *Recent Results Cancer Res*. 2008;178:79-95.

26. Kwon YS, Hahn SH, Kim TJ, et al. Fertility preservation in patients with early epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2009; 20:44-47.

27. Canis M, Jardon K, Niro J, et al. [Endoscopic management of gynecological malignancies: an update. 2007.

Bull Acad Natl Med. 2007;191:1357-65.

28. Jung US, Lee JH, Kyung MS, Choi JS. Feasibility and efficacy of laparoscopic management of ovarian cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Res* 2009;35:113-118.

29. Park JY, Bae J, Lim MC, et al. Laparoscopic and laparotomic staging in stage I epithelial ovarian cancer: a comparison of feasibility and safety. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:1202-9.

30. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2012-9.

31. Liu CS, Nagarsheth NP, Nezhat FR. Laparoscopy and ovarian cancer: a paradigm change in the management of ovarian cancer? *J Minim Invasive Gynecol*. 2009; 16:250-62.

Органосохраняющее лечение злокачественных герминогенных опухолей яичников: анализ двух клинических случаев

СТРЕЛЬЦОВА ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА, ДАВЫДОВА ИРИНА ЮРЬЕВНА,
ЖОРДАНИЯ КИРИЛЛ ИОСИФОВИЧ, КУЗНЕЦОВ ВИКТОР ВАСИЛЬЕВИЧ,
ТЮЛЯНДИН СЕРГЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

Одними из наиболее агрессивных форм злокачественных опухолей женской половой системы принято считать злокачественные герминогенные опухоли яичников (ЗГОЯ).

По сравнению с эпителиальными новообразованиями яичников ЗГОЯ встречаются относительно редко и развиваются преимущественно у молодых женщин и подростков.

С внедрением режимов химиотерапии на основе препаратов платины показатели выживаемости у больных ЗГОЯ стали значительно возрастать, что заставило клиницистов пересмотреть целесообразность агрессивной хирургической тактики. В настоящее время применяемые органосохраняющие объемы хирургических вмешательств у больных ЗГОЯ позволяют избежать многих проблем, связанных как с репродуктивной сферой, так и с последствиями хирургической менопаузы.

В данной статье мы представляем нестандартные объемы хирургических вмешательств, выполненные в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН у двух пациенток злокачественными герминогенными опухолями с поражением обоих яичников.

В первом случае больной была произведена правосторонняя аднексэктомия, клиновидная резекция визуально не измененного контралатерального яичника и удаление большого сальника. При гистологическом исследовании обнаружена дисгерминома обоих яичников. После операции проведено 5 курсов химиотерапии препаратами Этопозид и Карбоплатин. За время наблюдения в течение 45 месяцев признаков прогрессирования заболевания не было выявлено. Менструальная функция у больной восстановилась в течение 5 месяцев.

Во втором случае пациентке была выполнена лапароскопическая резекция правого яичника по поводу кисты. Несмотря на то, что при гистологическом исследовании признаков злокачественной опухоли в удаленном препарате обнаружено не было, через 6 месяцев при УЗИ выявлены опухолевые узлы в малом тазу и послеоперационном рубце. При исследовании биоптата опухоли обнаружена опухоль желточного мешка. Иммунологическое исследование крови определило высокий уровень альфа-фетопротеина (АФП) - 31 800 Ед/мл. На 1 этапе лечения больной было проведено 4 курса химиотерапии с включением препаратов Блеомицин, Этопозид и Цисплатин (ВЕР), после чего отмечена нормализация уровня АФП. На 2 этапе выполнена правосторонняя аднексэктомия, клиновидная биопсия визуально неизмененного контралатерального яичника и удаление большого сальника. Гистологическое исследование установило признаки злокачественной герминогенной опухоли яичников с лечебным патоморфозом IV степени, рубцовую ткань в яичнике и в опухолевых узлах, удаленных из полости малого таза. Менструальная функция у пациентки восстановилась в течение трех месяцев. В настоящее время больная находится под наблюдением, на протяжении 19 месяцев признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Анализируя вышесказанное, мы пришли к определенному заключению. Изложенные нами хирургические подходы, хотя и носят экспериментальный характер, тем не менее, в отдельных случаях цистэктомия или резекция яичников может быть вполне достаточным объемом операции при условии строгого дальнейшего мониторинга.

Ключевые слова: злокачественная герминогенная опухоль яичников, органосохраняющая операция, цистэктомия, дисгерминома, опухоль желточного мешка.

Malign Tumours 2011;1:55-59. © 2011 Kalachev Publishing Group

Цитирование: Streltsova O, Davidova I, Zhordania K, Kuznetsov V, Tjulandin S. Fertility-Sparing Surgical Management of Malignant Ovarian Germ Cell Tumours: Two Case Reports. Malign Tumours 2011;1:55-59.

Место работы авторов: Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

Контактная информация: О.Н. Стрельцова, отделение гинекологии, ГУ Российский онкологический научный центр

им. Н.Н. Блохина РАМН, Каширское ш. 24, Москва, Россия 115478, тел. +7 495 324-2440? Email: yalo31@mali.ru

Статья получена 30 июня 2011; утверждена в печать 06 июля 2011; опубликована в электронном виде 01 августа 2011

Введение

Злокачественные герминогенные опухоли яичников (ЗГОЯ) составляют менее 5% всех злокачественных новообразований яичников и встречаются преимущественно у молодых женщин и подростков (Low, Perrin и соавт., 2000). В отличие от эпителиальных опухолей яичников, характеризуются быстрым ростом и обычно сопровождаются клиническими симптомами, связанными с растяжением капсулы новообразования, кровотечением или некрозом опухоли. В связи с такой яркой клинической симптоматикой, заболевание в большинстве случаев выявляется в начальной стадии болезни. До внедрения в лечение ЗГОЯ химиотерапии прогноз заболевания был крайне неблагоприятным. Однако современная диагностика, своевременное хирургическое лечение, а также внедрение новых режимов химиотерапии позволили значительно улучшить выживаемость больных ЗГОЯ.

При этом частота излечения у больных с ранними стадиями приблизилась к 100%, а в случаях распространенных стадий заболевания стала достигать 75% (Gershenson 2007).

Стандартным подходом в лечении больных ЗГОЯ независимо от стадии заболевания является комбинированное лечение, включающее хирургическое вмешательство с выполнением консервативных операций и последующую химиотерапию на основе препаратов платины (Benedet, Bender и соавт. 2000). Исключение составляют больные дисгерминомой IA стадии и незрелой тератомой IA стадии G1, которым химиотерапию после операции можно не проводить с условием тщательного динамического наблюдения. Всем остальным пациентам ЗГОЯ на 2 этапе проводится адъювантная химиотерапия с включением блеомицина, этопозида и цисплатина (БЕР). Отмечено, что применение данного режима химиотерапии снизило частоту рецидивов заболевания по сравнению со схемами, применяемыми ранее (Slayton, Park и соавт. 1985; Williams, Blessing и соавт., 1994; Homesley, Bundy и соавт. 1999).

Применение современных режимов химиотерапии позволило добиться превосходных результатов в лечении больных ЗГОЯ. Данное обстоятельство заставило поставить под вопрос целесообразность агрессивного хирургического подхода.

В соответствии с практическими хирургическими рекомендациями Международной Федерации Акушеров и Гинекологов (FIGO) больным ЗГОЯ показано выполнение тщательного хирур-

гического стадирования с последующей односторонней аднексэктомией, что позволит сохранить фертильность у больных ЗГОЯ (Benedet, Bender и соавт., 2000). Противоположный яичник необходимо тщательно осмотреть и в случае обнаружения в нем патологических изменений, рекомендовано выполнить его биопсию или цистэктомию и отправить на срочное гистологическое исследование. В случае обнаружения в контралатеральном яичнике элементов злокачественной опухоли, рекомендовано выполнить его удаление. Однако, если контралатеральный яичник не изменен, оофорэктомию проводить нецелесообразно, так как доказано, что выполнение резекции контралатерального яичника не влияет на прогноз заболевания (Low, Perrin и соавт. 2000).

Проводимые в мире современные исследования, целью которых является оценка отдаленных результатов комбинированного лечения и дальнейшей репродуктивной функции больных, играют важную роль. В литературе появляется все больше данных о том, что органосохраняющие операции являются оправданными, позволяя восстановить или сохранить нормальную функцию яичников и способность больных к репродукции (Perrin, Low et al. 1999; Kanazawa, Suzuki et al. 2000; Low, Perrin et al. 2000; Skof, Grasic Kuhar et al. 2004; Boran, Tulunay et al. 2005; Gershenson, Miller et al. 2007; de La Motte Rouge, Pautier et al. 2008).

Альтернативные нестандартные объемы хирургических вмешательств, такие как односторонняя цистэктомия, резекция пораженного яичника, двухсторонняя цистэктомия – в настоящее время изучены мало, но могут в определенных случаях (когда существует единственный яичник, или опухоль развивается в обоих яичниках) рассматриваться как адекватный метод хирургического лечения, при котором сохраняется репродуктивная функция и, таким образом, представляют значительный интерес для клиницистов.

В нашей статье мы представляем вниманию два клинических случая злокачественных герминогенных опухолей яичников с применением альтернативных вариантов хирургического лечения.

Клинический случай 1.

Пациентка М., 19 лет, обратилась к гинекологу с единственной жалобой на умеренные боли внизу живота, которые стали беспокоить ее в течение 1 месяца. Анамнез не отягощен. Бере-

менностей не было. Менструальная функция нормальная: умеренные менструации в течение 5 дней через каждые 28 дней. При физикальном исследовании пальпаторно было выявлено болезненное опухолевидное образование в области малого таза. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза определило солидное опухолевое образование в проекции правого яичника размерами 10,0 x 6,0 см. Другой патологии обнаружено не было. Исследование уровней альфа-фетопroteина (АФП), бета-хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), сывороточных уровней СА-125 и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) не выявило отклонений от нормы. Пациентка поступила в гинекологический стационар в апреле 2004 года, где ей была произведена правосторонняя аднексэктомия, клиновидная биопсия визуально неизмененного контралатерального яичника и удаление большого сальника.

При лапаротомии в малом тазу обнаружена солидная опухоль больших размеров 10,0 x 6,0 см, исходящая из правого яичника с гладкой интактной капсулой. Матка и левый яичник визуально не были изменены. При ревизии брюшной полости увеличенных лимфатических узлов не обнаружено, париетальная и висцеральная брюшина были без признаков опухолевого поражения. Срочное гистологическое исследование установило диагноз дисгерминомы правого яичника. Смывы с брюшной полости и мазки-отпечатки с левого яичника не производились. Плановое гистологическое исследование в обоих яичниках обнаружило дисгерминому, в большом сальнике элементов опухоли обнаружено не было. На втором этапе проведено пять курсов химиотерапии в режиме Этопозидом 100 мг/м²/сут в течение 5 дней и Карбоплатином АUC 5 день 1.

Учитывая, что первоначальное лечение проводилось в другом лечебном учреждении, мы затрудняемся прокомментировать причину выбора нестандартного режима химиотерапии. Лечение было завершено в августе 2004 г.

Однако через месяц больная была направлена в нашу клинику с жалобами на боль в нижних отделах живота слева.

Физикальное исследование и УЗИ малого таза выявило опухолевое образование кистозной структуры левого яичника размерами 7,0 x 4,0 см. Уровень опухолевых маркеров (АФП, СА-125, β -ХГЧ и ЛДГ) были в пределах нормы. Результаты кариотипирования отклонений не зафиксировали. Тем не менее, было принято решение о проведении повторной операции. Во время лапаротомии в малом тазу обнаружено крупное опухолевое образование кистозной структуры,

исходящее из левого яичника размерами 7,0 x 4,5 см. Выполнена левосторонняя цистэктомия в пределах здоровых тканей. При интраоперационном гистологическом исследовании признаков дисгерминомы обнаружено не было. При цитологическом исследовании смывов из брюшной полости и плановом гистологическом исследовании данных о наличии злокачественной опухоли получено не было.

В дальнейшем пациентка наблюдалась в соответствии с клиническим протоколом (в течение первого года каждые 6 недель, в течение второго года каждые 2 месяца, в течение третьего года каждые 3 месяца, в течение четвертого года каждые 4 месяца, в течение пятого года каждые 6 месяцев и затем ежегодно). Через 45 месяцев наблюдения признаков прогрессирования заболевания обнаружено не было. Менструальная функция восстановилась через 5 месяцев после окончания лечения. К сожалению, попытка забеременеть в течение года не привела к ожидаемым результатам. Полагаем, что в данном случае можно рекомендовать применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Клинический случай 2.

Пациентка К., 19 лет, *virgo intacta* с регулярным менструальным циклом, поступила в лечебное учреждение по месту жительства в октябре 2007 года с жалобами на субфебрильную температуру на протяжении 3 месяцев. В анамнезе данных о перенесенных заболеваниях и хирургических вмешательствах нет. При пальпации живота выявлено безболезненное опухолевидное образование в малом тазу. УЗИ выявило однокамерное опухолевидное образование кистозной структуры, исходящее из правого яичника. Опухолевые маркеры АФП, СА-125, β -ХГЧ и ЛДГ не оценивались. Пациентке была произведена лапароскопическая резекция правого яичника. Послеоперационный период протекал без осложнений. При гистологическом исследовании в ткани яичника определялись атретические фолликулы, данных о наличии опухолей в яичнике обнаружено не было. Однако через 6 месяцев больная обнаружила опухолевое образование в рубце околопупочной области. Выполнена биопсия образования, при гистологическом исследовании которого установлен диагноз опухоли желточного мешка.

Больная была госпитализирована в гинекологическое отделение онкологического научного центра в удовлетворительном состоянии. При физикальном обследовании в нижне-правых

отделах живота пальпировалось плотное опухолевидное образование. Ректовагинально - всю правую половину малого таза и дугласово пространство заполняло опухолевое образование плотной консистенции, неподвижное, безболезненное при пальпации. При исследовании опухолевых маркеров в крови выявлен высокий уровень АФП – 31 800 Ед мл, в то время как уровни β -ХГЧ, СА-125 и ЛДГ были в пределах нормы. При ультразвуковой томографии в малом тазу обнаружено крупное многоузловое опухолевое образование гетерогенной структуры размерами 8,0 x 8,0 см, смещающее матку вперед и влево, второй опухолевый узел локализовался в рубце околопупочной области. Учитывая распространенность заболевания, сложность выполнения операции в радикальном объеме, решено было выполнить на 1 этапе лечения 4 курса химиотерапии по схеме ВЕР (Блеомицин 30 мг 1, 3, 5 дни; Этопозид 100 мг/м² 1-5 дни и Цисплатин 20 мг/м² 1-5 дни). После окончания химиотерапии отмечена нормализация уровня АФП. При контрольной ультразвуковой томографии в брюшной полости опухоли обнаружено не было. Тем не менее, на 2 этапе с диагностической и лечебной целью в октябре 2008 года выполнена операция в объеме правосторонней аднексэктомии, клиновидной резекции контралатерального яичника и удаление большого сальника. Интраоперационно на поверхности правого яичника выявлены две кисты и несколько некротических очагов. Три аналогичных образования размерами 0,5-2,0 см обнаружены в дугласовом пространстве справа. Произведено удаление новообразований в дугласовом пространстве и околопупочной области. Резецированный правый яичник исследован интраоперационно, гистологически признаков опухоли желточного мешка в нем не обнаружено. Цитологическое исследование смывов с брюшной полости также не выявило злокачественных клеток. При плановом гистологическом исследовании в обоих яичниках, рубцовой ткани и опухолевых узлах малого таза обнаружены признаки злокачественной опухоли с лечебным патоморфозом IV степени.

Больная была информирована о гистологическом диагнозе, вовлечении в опухолевый процесс обоих яичников и сомнительном прогнозе заболевания. Однако, учитывая пожелания больной сохранить репродуктивную функцию, нормальный сывороточный уровень АПФ и IV степень лечебного патоморфоза в опухолевой ткани, повторная операция не проводилась. Наблюдение за пациенткой в течение 19 месяцев не обнаружило признаков прогрессирования за-

болевания. Менструальная функция восстановилась через 3 месяца.

Обсуждение

Блестящие результаты современного лечения герминогенных опухолей яичников, высокая частота полного излечения, которая была достигнута благодаря применению химиотерапии по схеме ВЕР, позволили несколько отойти от необходимости в проведении обширных радикальных операций. Тем не менее, в настоящее время стандартным объемом операции по-прежнему остается односторонняя аднексэктомия, тщательная ревизия и биопсия всех подозрительных очагов (Benedet, Bender и соавт., 2000). Хотя и нестандартные хирургические объемы, включающие цистэктомию или резекцию опухолевого измененного яичника, изучены недостаточно, тем не менее, их можно рассматривать как альтернативный метод выбора у ряда больных, что позволит сохранить нормальную ткань яичника/яичников.

В нашей статье мы описали 2 клинических случая ЗГОЯ с поражением обоих яичников, при которых проводились операции в нестандартном объеме.

Исходно в обоих случаях хирургическое лечение проводилось в неспециализированных стационарах. В первом случае интраоперационное гистологическое исследование внешне неизмененного контралатерального яичника не выполнялось, что привело к сохранению пораженного органа. Во втором случае – при интраоперационном гистологическом исследовании тканей визуально неизмененного яичника не было выявлено элементов опухоли желточного мешка, что, как и в первом случае, привело к неадекватному объему хирургического лечения.

Пациентки были госпитализированы в нашу клинику. Для сохранения нормальной ткани яичника было принято решение о выполнении нестандартных хирургических объемов. Обе пациентки были проинформированы о тактике лечения и связанных с ней рисках рецидива заболевания. Полученный гистологический результат заставил поставить вопрос о повторной операции. Однако, учитывая высокую чувствительность злокачественных герминогенных опухолей яичников к современным режимам химиотерапии, желание больных сохранить репродуктивную функцию, даже, несмотря на риск прогрессирования заболевания, мы приняли решение воздержаться от повторной операции при условии тщательного наблюдения за больными.

Надо отметить, что эффективность химиотерапии была подтверждена гистологически у обеих пациенток. Период наблюдения составляет 45 и 19 месяцев. В течение этого времени признаков прогрессирования заболевания не выявлено; менструальная функция восстановилась у обеих пациенток через 5 и 3 мес. соответственно. Таким образом, нестандартное решение, принятое нами, позволило двум молодым женщинам избежать хирургической кастрации и сохранить как физиологическое, так и психологическое качество жизни. Кроме того, немаловажным является то, что такой подход позволит данным пациенткам в будущем забеременеть и родить здоровых детей.

Изучив зарубежную и отечественную литературу, мы пришли к выводу, что стали первыми в выполнении органосохранных операций при двухсторонней дисгерминоме и опухоли желточного мешка. Weiner с соавторами описали 8 случаев незрелой тератомы I стадии, включая 4 случая незрелых тератом G2 и G3 степени злокачественности, при которых вместо стандартной односторонней аднексэктомии была выполнена цистэктомия. В послеоперационном периоде 5 больным проводилась адъювантная химиотерапия. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,7 лет, в течение которого рецидива заболевания обнаружено не было. Три женщины родили семерых детей. Авторы пришли к выводу, что цистэктомия с последующей адъювантной терапией может быть адекватным объемом лечения у больных с тератомой яичника ранней стадии при условии тщательного последующего наблюдения (Weiner, Gotlieb и соавт., 2004).

В другом исследовании Perrin с соавт. (1999) описали итоги органосохранных операций у 45 больных злокачественными герминогенными опухолями яичников. Одной пациентке была выполнена односторонняя цистэктомия. К сожалению, данных о гистологическом строении опухоли и послеоперационном лечении в данном материале нет. Однако на момент публикации статьи средняя длительность наблюдения за больной составляла 58,7 мес., при этом признаков рецидива заболевания выявлено не было.

Результаты описанных выше наблюдений подтверждают мнение о целесообразности выполнения у отдельных пациенток щадящих операций, таких как цистэктомия, которые позволят сохранить ткань яичников и гормональный статус больных и, тем самым, избежать таких последствий хирургической кастрации как остеопороз, урогенитальные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания.

К тому же сохранение даже незначительного участка нормальной ткани яичника может быть достаточным для того, чтобы дать пациентке шанс иметь детей в будущем. Следует иметь в виду, что цистэктомия или резекция яичников должны выполняться с большой осторожностью. Данные объемы хирургических вмешательств в силу отсутствия достаточной доказательной базы пока являются экспериментальными. Несмотря на необходимость к стремлению сохранения фертильности у молодых пациенток выбранная тактика не должна быть менее эффективной по отношению к стандартному лечению. Пока на сегодняшний день все еще остается неясным, является ли цистэктомия безопасной по сравнению с односторонней аднексэктомией у больных ЗГОЯ. Несомненно, для качественной оценки подобных щадящих объемов хирургических вмешательств требуются дальнейшие исследования. Применение как лабораторных (определение сывороточных опухолевых маркеров В-ХГЧ, АФП, СА-125, ЛДГ), так и инструментальных (трансвагинального УЗИ, компьютерной томографии и магниторезонансной томографии) методов диагностики, позволяет с большой долей вероятности установить наличие герминогенной опухоли яичника у молодых больных с опухолевыми образованиями в малом тазу. В результате, большинству пациенток можно избежать расширенных гинекологических операций. Изложенные выше успешные результаты нестандартного лечения отчасти получили право на жизнь «благодаря» неправильным подходам, проводимым врачами по месту жительства. И по сей день в неспециализированных клиниках многие молодые пациентки с опухолевыми образованиями яичников подвергаются неадекватному хирургическому лечению. Выполняются такие объемы операций, как овариэктомия, резекция яичников, без соблюдения правил хирургического стадирования. В ряде случаев производится необоснованная кастрация. Гистологическое заключение «злокачественные герминогенные опухоли яичников» часто вынуждает врачей-онкологов выполнять повторную операцию с целью выполнения хирургического стадирования и возможного удаления контралатерального яичника. Однако, как показывают данные современных публикаций, в отдельных случаях повторного хирургического лечения можно избежать поскольку, как правило, в большинстве случаев необходимо проводить адъювантную химиотерапию, которая может стать вполне достаточным этапом лечения. Мы считаем, что подобные тонкие вопросы должны решаться специалистами крупных цен-

тров, в которых врачи-онкологи обладают достаточным клиническим опытом ведения таких больных.

В целом, выбор тактики у молодых женщин с диагнозом злокачественной герминогенной опухоли яичников должен осуществляться индивидуально с учетом риска консервативного и недостатков радикального лечения. Врач должен подробно рассказать больной и ее семье о стандартных подходах к лечению данных новообразований, а также о других возможностях, позволяющих минимизировать объем операции и рисках, связанных с этим. Также пациенток следует предупредить о недостаточно существующих в мире данных, свидетельствующих в пользу консервативных хирургических операций, таких как цистэктомия или резекция яичников. Больные должны понимать, что соглашаясь на подобные органосохраняющие операции, подвергаются определенному риску. Несомненным является то, что подвергаясь подобным видам операций, пациенты должны тщательно наблюдаться после лечения. Необходимо оценивать реальные возможности возникновения беременности с учетом возраста больной и результатов обследования. Некоторым пациенткам для наступления беременности могут потребоваться ВРТ, в частности экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Несмотря на то, что после лечения злокачественной герминогенной опухоли яичников обычно рекомендуется воздержаться от беременности в течение 1-2 лет, оптимальный интервал между лечением и планированием беременности остается неизвестным. Мы полагаем, что в случаях цистэктомии или резекции яичника, тактика планирования беременности не должна отличаться от таковой при стандартном лечении.

В заключение хотим отметить, что изложенная в данной статье тактика хирургического лечения больных герминогенными опухолями яичников хоть и является экспериментальной, но, тем не менее, может быть вариантом лечения ряда больных. Несомненно, что в большинстве случаев, больные герминогенными опухолями яичников должны подвергаться стандартному хирургическому лечению, принципы которого изложены в практических клинических рекомендациях FIGO (Benedet, Bender и соавт., 2000). Однако, в случаях неадекватно выполненных операций, необходимости в повторном хирургическом вмешательстве, в особенности при двустороннем поражении яичников, в качестве варианта можно рассматривать нестандартный хирургический подход (цистэктомию или резекцию яичника) с последующей химиотерапией.

Для оценки результатов подобных подходов в лечении больных герминогенными опухолями яичников необходимо продолжить изучение данного вопроса.

Благодарность

Мы благодарим за поддержку в написании данной статьи Angela Corstorphine из Kstorfin Medical Communications Ltd.

Помощь оказана компанией F. Hoffmann-La Roche Ltd

Литература

1. Beiner, M. E., W. H. Gotlieb, et al. (2004). Cystectomy for immature teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 93(2):381-4.
2. Benedet, J. L., H. Bender, et al. (2000). FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 70(2): 209-62.
3. Boran, N., G. Tulunay, et al. (2005). Pregnancy outcomes and menstrual function after fertility sparing surgery for pure ovarian dysgerminomas. *Arch Gynecol Obstet* 271(2):104-8.
4. de La Motte Rouge, T., P. Pautier, et al. (2008). Survival and reproductive function of 52 women treated with surgery and bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) chemotherapy for ovarian yolk sac tumor. *Ann Oncol* 19(8):1435-41.
5. Gershenson, D. M. (2007). Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 25(20):2938-43.
6. Gershenson, D. M., A. M. Miller, et al. (2007). Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25(19):2792-7.
7. Homesley, H. D., B. N. Bundy, et al. (1999). Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 72(2):131-7.
8. Kanazawa, K., T. Suzuki, et al. (2000). Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility: reproductive performance after persistent remission. *Am J Clin Oncol* 23(3):244-8.
9. Low, J. J., L. C. Perrin, et al. (2000). Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 89(2):391-8.
10. Perrin, L. C., J. Low, et al. (1999). Fertility and ovarian function after conservative surgery for germ cell tumours of the ovary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 39(2): 243-5.
11. Skof, E., C. Grasic Kuhar, et al. (2004). Survival and fertility of patients with malignant ovarian germ cell tumours. *Eur J Gynaecol Oncol* 25(6):702-6.
12. Slayton, R. E., R. C. Park, et al. (1985). Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of

malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 56(2):243-8.

13. Williams, S., J. A. Blessing, et al. (1994). Adjuvant

therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 12(4):701-6.

Роль выключения функции яичников в адъювантной терапии больных раком молочной железы, позитивным по рецепторам эстрогенов. Есть ли она?

ЖУКОВ НИКОЛАЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

Выключение функции яичников различными методами достаточно часто рассматривается российскими врачами как обязательный компонент адъювантной эндокринотерапии у больных раком молочной железы (РМЖ), позитивным по рецепторам эстрогенов (РЭ+), в пременопаузе. Необходимо признать, что комбинация выключения функции яичников и тамоксифена рассматривается и в некоторых международных рекомендациях наравне с адъювантной терапией только тамоксифеном в качестве стандарта. Однако ни в одной из рекомендаций, поддерживающих подобный подход, нам не удалось обнаружить данных, обосновывающих необходимость выключения функции яичников. Проведенный нами анализ литературы не выявил ни одного рандомизированного исследования, показавшего преимущества комбинированного подхода, в то время как в трех рандомизированных исследованиях было показано отсутствие его преимуществ перед терапией только тамоксифеном. В предварительных результатах единственного опубликованного рандомизированного исследования, посвященного использованию выключения функции яичников для назначения пременопаузальным больным терапии ингибиторами ароматазы, было показано, что подобная тактика может даже ухудшить результаты лечения. Таким образом, тамоксифен остается золотым стандартом лечения больных РЭ+РМЖ в пременопаузе, а доступные на настоящий момент данные свидетельствуют о том, что ни добавление к нему выключения функции яичников, ни выключение яичников и проведение этим больным терапии ингибиторами ароматазы, не улучшает результаты лечения и использоваться не должны.

Ключевые слова: выключение функции яичников, адъювантная терапия, рак молочной железы, рецепторы эстрогенов

Malign Tumours 2011;1:68-72. © 2011 Kalachev Publishing Group

Цитирование: Zhukov N. The role of ovarian suppression in adjuvant therapy of estrogen receptor positive breast cancer? Is it exist? Malign Tumours 2011; 1:68-72.

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике достаточно часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда российские врачи-онкологи в обязательном порядке назначают выключение функции яичников в качестве компонента адъювантной эндокринотерапии. В ряде случаев подобные настоятель-

ные рекомендации стремятся воплотить в жизнь независимо от сомнений и желаний пациентки, без должного объяснения потенциального выигрыша и риска этой манипуляции. Более того, зачастую больной безальтернативно рекомендуется необратимое выключение функции яичников – хирургическая или лучевая кастрация. Как и любое другое решение, касающееся назначения противоопухолевого лечения, выключение функции яичников должно основываться на результатах ранее проведенных исследований. Однако располагаем ли мы достаточным объемом доказательств для обоснования необходимости адъювантного выключения функции яичников? И если подобное вмешательство все же необходимо, то какой из доступных методов (хирургический, лучевой, лекарственный) является предпочтительным в адъювантном режиме?

Место работы авторов: ФБГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия
Контактная информация: Н.В. Жуков, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва 117198, Россия. Тел. +7 499 245-5078, Email: zhukov.nikolay@rambler.ru

Статья получена 01 марта 2011; утверждена в печать 20 июня 2011; опубликована в электронном виде 01 августа 2011

Адъювантная терапия

Адъювантная терапия является стандартным компонентом лечения подавляющего большинства больных локализованным раком молочной железы (РМЖ).

Несмотря на то, что в адъювантном лечении РМЖ используются практически те же препараты и режимы, что и при метастатической болезни, оно имеет ряд существенных отличий, которые необходимо учитывать, делая выбор – применить ли тот или иной препарат (методику) на этапе адъювантного лечения.

Неоспоримым преимуществом адъювантной терапии является ее возможность излечить часть пациенток, которые без ее проведения в последующем погибли бы от прогрессирования заболевания. При появлении же клинически определяемых метастазов, ни один из доступных методов лечения не способен излечить РМЖ, и пределом эффективности использования тех же самых препаратов и методик в этой ситуации является лишь продление жизни и сохранение ее качества. В связи с этим разумным представляется использование наиболее эффективных препаратов и подходов в рамках зарегистрированных показаний именно в адъювантном режиме. Однако, как и любое другое «профилактическое» лечение, направленное на предотвращение неблагоприятных событий, а не на борьбу с уже развившимися проблемами, адъювантная терапия предусматривает «перелечивание» определенной, иногда значительной части больных. Для того чтобы предотвратить развитие рецидива и/или метастазов у части пациенток (которые от лечения выигрывают), приходится лечить всю популяцию, при этом понимая, что некоторые из них уже излечены на предыдущем этапе (за счет операции и химиотерапии), а часть погибнут несмотря ни на операцию, ни на адъювантное лечение. При этом испытывать побочные эффекты адъювантной терапии (в т.ч. и долгосрочные) не выигрывающие от «профилактики» пациентки будут наравне с теми, кому это лечение принесет пользу. Имеет адъювантное лечение и экономические последствия – для того, чтобы предотвратить рецидив у части больных, лечение, зачастую очень дорогостоящее, приходится назначать всем. В связи с этим при выборе режима адъювантного лечения всегда необходимо оценивать соотношение выигрыша и стоимости/токсичности проводимой терапии.

Адъювантная терапия РЭ+ РМЖ

В настоящий момент уже очевидно, что РМЖ

является неоднородным по прогнозу и чувствительности к различным видам терапии заболеванием. Общеизвестно, что опухоли, экспрессирующие рецепторы эстрогенов (РЭ+ опухоли), значительно отличаются от других типов РМЖ. Во-первых, подобные опухоли прогностически более благоприятны: вне зависимости от типа проводимого лечения выживаемость больных РЭ+ РМЖ при схожих других клинических характеристиках будет лучше, чем выживаемость больных, опухоли которых не экспрессируют рецепторы эстрогенов. Соответственно, шанс на то, что эти больные будут жить долго, а часть из них будет вообще излечена, достаточно высок. Это накладывает ряд ограничений на выбор методов лечения, имеющих долгосрочную или отсроченную токсичность. Во-вторых, экспрессия РЭ является предсказательным фактором – при РЭ+ РМЖ целесообразно проведение эндокринотерапии, т.к. эти опухоли зависимы от эстрогенной стимуляции, и ее прекращение/уменьшение способно подавить их прогрессию. Следовательно, эндокринотерапия является обязательным компонентом лечения всех больных с РЭ+ опухолями.

До недавнего времени считалось, что адъювантная эндокринотерапия в отличие от химиотерапии не способна излечить больных и обладает лишь «сдерживающим» эффектом, отдаляя рецидив болезни, но, не предотвращая его. Однако недавно опубликованные в журнале The Lancet результаты мета-анализа (>10 000 больных РЭ+ ранним РМЖ), свидетельствуют о том, что адъювантная эндокринотерапия тамоксифеном способна излечивать пациентов, снижая относительный риск смерти примерно на треть.[1] Более того, благоприятное соотношение эффективность/цена/токсичность позволило в последние годы расширить критерии рецептор-позитивности, на основании которых положительно решается вопрос о назначении эндокринотерапии. Ранее опухоли со слабой экспрессией РЭ считали рецептор-отрицательными и, соответственно, подобным больным эндокринотерапия не назначалась. Однако в настоящее время согласно большинству международных рекомендаций назначение эндокринотерапии оправдано даже при очень слабой экспрессии РЭ – по современным стандартам подлежащими эндокринотерапии считаются больные, в опухолях которых экспрессия РЭ отмечается хотя бы на 1% клеток. Разумеется, при слабой экспрессии и/или при наличии неблагоприятных характеристик опухоли (поражение лимфатических узлов, высокая степень злокачественности, большой размер и т.д.) дополнительно к эндокринотера-

пии этим пациенткам назначается химиотерапия. При коэкспрессии РЭ и HER2 к лечению так же добавляется трастузумаб.

Выбор режима адъювантной эндокринотерапии

Сейчас уже трудно поверить, что еще в конце 70-х годов единственным методом эндокринотерапии являлось удаление (облучение) яичников или применялись такие «экзотические» по нынешним представлениям методы, как адреналэктомия или гипофизэктомия. Регистрация тамоксифена Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), произошедшая в 1977 году, и данные о необходимости подтверждения рецептор-позитивности опухоли для назначения эндокринотерапии, навсегда и в лучшую сторону изменили подходы к использованию данного метода лечения при РМЖ. Пожалуй, тамоксифен, явился первым и наиболее успешным целевым (таргетным) препаратом, появившимся задолго до самого понятия таргетной терапии.

В настоящее время выбор адъювантной эндокринотерапии в основном зависит от менопаузального статуса больной. Пациенткам в состоянии менопаузы назначаются ингибиторы ароматазы (ИА) или тамоксифен с последующим назначением ИА. Согласно критериям NCCN, это больные, подвергшиеся двусторонней овариэктомии; больные в возрасте 60 лет и старше; больные младше 60 лет при условии спонтанной аменореи на протяжении 12 мес. и более или с аменореей на фоне терапии модуляторами рецепторов эстрогенов при условии сохранения менопаузального уровня ФСГ и эстрадиола).

Больные в пременопаузе, адъювантному лечению которых и посвящена эта статья, согласно большинству современных рекомендаций в качестве эндокринотерапии должны получать тамоксифен (20 мг ежедневно, в течение 5 лет) с или без исключения функции яичников (таблица 1).

Как видно из приведенной таблицы, единое мнение существует лишь в отношении роли тамоксифена – этот препарат рассматривается всеми приведенными рекомендациями в качестве обязательного компонента адъювантной эндокринотерапии; и исключения функции яичников в качестве самостоятельного метода адъювантной эндокринотерапии – согласно большинству рекомендаций этот метод использоваться не должен (за исключением особых клинических ситуаций). Исключение функции яичников в качестве дополнения к терапии тамоксифеном (выключение функции яичников + тамоксифен +/- химиотерапия) присутствует в ряде рекомендаций и рассматривается в них, как возможная альтернатива монотерапии тамоксифеном. Более того, до недавнего времени эта опция присутствовала во всех рекомендациях, за исключением рекомендаций Ontario Cancer Care. Однако, как ни странно, даже в тех рекомендациях, где говорится о том, что комбинированная терапия (выключение функции яичников + тамоксифен), наравне с монотерапией тамоксифеном, может рассматриваться в качестве стандартного метода адъювантного лечения, не приводятся критерии, позволяющие выделить больных, которым показан тот или иной метод лечения. Не было и нет в этих рекомендациях и ссылок на исследования, подтверждающие, что существуют ситуации, в которых использование комбинации лучше, чем

Таблица 1.

Возможные варианты рутинной адъювантной эндокринотерапии РЭ+ РМЖ у женщин в пременопаузе

Рекомендации	Только тамоксифен	Тамоксифен +		Только выключение/удаление яичников
		Обратимое выключение функции яичников	Абляция (необратимое выключение) яичников	
Консенсус St Gallen 2009 [2]	Да	Да	Нет	Нет
NCCN 2011 [3]	Да	Да	Да	Нет
ESMO 2011 [4]	Да	Да	Да	Нет
NCI PDQ 2011 [5]	Да	Да	Да	Да
Ontario Cancer Care [6]	Да	Нет	Нет	Нет
ASCO 2011 [7]	Да	Нет	Нет	Нет

монотерапия тамоксифеном. Таким образом, выбор между монотерапией тамоксифеном и комбинацией тамоксифена + выключение функции яичников формально остается на усмотрении врача. Так же на усмотрение врача остается и выбор метода выключения яичников – только в рекомендациях консенсуса St Gallen отмечается, что прибегать к хирургической кастрации или другим методам необратимого выключения функции яичников (абляция) допустимо лишь в эксклюзивных случаях.

Таким образом, вопрос о том, кому же показано и показано ли вообще выключение функции яичников, и какие методы могут быть для этого использованы, остается открытым.

Доступные методы выключения функции яичников

В настоящее время доступны 3 метода выключения функции яичников: облучение (лучевая кастрация), хирургическое удаление (хирургическая кастрация, овариэктомия) и использование лекарственных препаратов, подавляющих функцию яичников (агонисты лютеинизирующего гормона - рилизинг гормона (ЛГРГ)).

Время, на которое происходит выключение функции яичников в результате проведения той или иной манипуляции (обратимость выключения), является критичным в отношении одного из основных побочных эффектов подобного вида лечения – посткастрационного синдрома и ранней менопаузы. Это особенно важно с учетом того, что, как было сказано выше, адъювантная терапия приводит к «перелечиванию» многих больных, которые получают осложнения лечения, но при этом не выигрывают от него.

С этой точки зрения необратимое (лучевое или хирургическое) выключение функции яичников представляется наименее привлекательным. В результате его проведения более 50% больных на протяжении длительного времени будут страдать от симптомов преждевременной менопаузы (приливов, остеопороза, повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний и т.д.), не получая от этого дополнительного выигрыша, т.к. в настоящее время нет доказательств преимущества пожизненного выключения яичников над их кратковременным выключением при помощи агонистов ЛГРГ. Подобный подход в виде удаления яичников может использоваться у больных с локализованным РЭ+РМЖ лишь при наличии других показаний к овариэктомии.

Например, заболевания яичников или мутация гена BRCA. По понятным причинам лучевое

выключение функции яичников в этой ситуации вообще использоваться не должно.

Использование агонистов ЛГРГ по надежности выключения эстроген-продуцирующей функции яичников сопоставимо с хирургической кастрацией, однако в отличие от нее действие агонистов ЛГРГ обратимо. После прекращения введения препаратов (по данным доступных исследований нет обоснований для медикаментозного выключения яичников более чем на 2 года), большинство больных смогут восстановить нормальную менструальную функцию, избежав осложнений, связанных с ранней менопаузой.

Однако необходимо ли вообще выключать яичники любым из доступных методов в качестве компонента адъювантной эндокринотерапии у больных РЭ+РМЖ, находящихся в пременопаузе?

Кому необходимо выключать функцию яичников в адъювантном режиме?

В какой же ситуации появляется выигрыш от адъювантного выключения функции яичников? Когда из рекомендаций, предусматривающих опцию +/- выключение функции яичников, мы должны выбрать «плюс»? Теоретически выключение функции яичников может применяться в следующих ситуациях:

1. Вместо тамоксифена
2. Вместе с тамоксифеном для обеспечения возможности его действия
3. Вместе с тамоксифеном для усиления его действия
4. С целью перевода больной в искусственную менопаузу и назначения ей ИА

Выключение функции яичников вместо тамоксифена (в качестве единственного метода адъювантной эндокринотерапии)

Как было сказано выше, исторически выключение функции яичников являлось первым вариантом эндокринотерапии. И первые исследования тамоксифена сравнивали его именно с этой методикой. В этих исследованиях было показано, что оба подхода имеют примерно сопоставимую эффективность. Однако очевидно, что с учетом побочных явлений и стоимости (прямой и не прямой) лечения, при выборе из этих двух опций тамоксифен является предпочтительным методом лечения. В связи с этим выключение функции яичников в качестве основного вида адъювантной эндокринотерапии (в «монотерапии») больше не рассматривается большин-

ством онкологов в качестве варианта лечения, за исключением ситуаций, когда проведение других методов адъювантной терапии по каким-то причинам невозможно.

Выключение функции яичников для обеспечения действия тамоксифена

Изначально считалось, что эндокринотерапия это «удел» пожилых пациенток, а у более молодых больных должна использоваться химиотерапия. До широкого внедрения методик определения рецепторного статуса опухоли пожилой возраст с сопутствующей ему естественной менопаузой так же являлся своеобразным маркером гормон-зависимости РМЖ. В случае невозможности определения рецепторного статуса при решении вопроса о проведении эндокринотерапии выбор падал на пожилых больных, т.к. в связи с большей распространенностью среди них РЭ+ опухолей они чаще отвечали на подобное лечение. Возможно, именно этому мы обязаны наличием в ряде отечественных, не пересматривавшихся десятилетиями, инструкций к тамоксифену, указаний о необходимости применять препарат в менопаузе или «преимущественно в менопаузе». Однако в настоящий момент понятно, что основным критерием, определяющим ответ на терапию тамоксифеном, является не возраст больной (ее менопаузальный статус), а экспрессия рецепторов эстрогенов. При ее наличии тамоксифен прекрасно работает и при сохраненной функции яичников, т.е. сохраненная функция яичников не является препятствием для эффективного использования тамоксифена. Как показал еще в 1998 году мета-анализ EBCTCG [8], включивший данные более 30.000 женщин, применение тамоксифена в качестве единственного метода адъювантной эндокринотерапии у больных младше 50 лет приводит к пропорциональному снижению относительного риска смерти на 32%, а риска рецидива заболевания на 45%. В последующем, эта же группа подтвердила полученные данные на основании мета-анализа данных более 80.000 больных РМЖ [9]. Таким образом, в настоящее время однозначно доказано, что адъювантная терапия тамоксифеном при РЭ+ РМЖ эффективна и при функционирующих яичниках.

Выключение функции яичников для усиления эффекта тамоксифена (использование комбинации тамоксифен + выключение функции яичников)

Данная цель является наиболее привлекательной, и именно желание ее достижения обуславливает сохранение опции «+/-выключение функции яичников» в ряде международных рекомендаций. Теоретическим обоснованием такого подхода является попытка добиться потенцирования эффекта эндокринотерапии за счет двойной блокады эстрогенной стимуляции опухоли – прекращение выработки эстрогенов яичниками (за счет выключения их функции) и блокада воздействия на рецепторы опухолевых клеток эстрогенов, вырабатываемых за пределами яичников (за счет тамоксифена).

Однако какими клиническими исследованиями мы располагаем для подтверждения этих ожиданий? В доступной нам литературе мы нашли результаты лишь 3 рандомизированных исследований, которые сравнивали эффективность адъювантной терапии тамоксифеном с комбинацией тамоксифена и выключения функции яичников.

В исследовании ABCO (ABC Ovarian Ablation or Suppression Trial) в интервале между 1993 и 2000 годами 2144 больных ранним РМЖ (T1-3a, N0-1, M0) были рандомизированы на получение адъювантной терапии тамоксифеном с или без выключения функции яичников [10]. Дополнительное проведение адъювантной химиотерапии оставлялось на усмотрение врача согласно существовавшим на тот момент стандартам. В исследование включались больные вне зависимости от рецепторного статуса, находящиеся в пременопаузе и перименопаузе (последняя менструация менее чем за 12 мес. до верификации диагноза). Положительными по РЭ были опухоли 39% больных, отрицательный статус имели 18% больных, неизвестный – 43%.

Медиана возраста больных, включенных в исследование, составила 43 года, 88% пациенток были моложе 50 лет. У 61% больных имелось поражение лимфатических узлов, более 4-х лимфатических узлов было поражено у 21% пациенток. Перед началом эндокринотерапии 80% больных получали адъювантную химиотерапию.

Выключение функции яичников проводилось с помощью облучения, овариэктомии или назначением агонистов ЛГРГ (гозерелина или леупрорелина) на 2 года. Тамоксифен в дозе 20-40 мг назначался на 5 лет. Большинство рандомизированных больных получили назначенное им лечение.

На момент последнего сбора данных (2004 год) медиана времени наблюдения за больными составила 5,9 года. К сожалению, различий в общей и безрецидивной выживаемости между

сравниваемыми группами выявлено не было (таблица 2).

Поправка на прогностические факторы (возраст, поражение лимфатических узлов и рецепторный статус опухоли), не изменила ситуации - соотношение рисков (HR) для безрецидивной выживаемости составило 0,98 (0,84 – 1,16; $p=0,84$), для общей выживаемости – 0,97 (0,81 – 1,17; $p=0,79$). Статистически значимое различие в выживаемости отсутствовало даже среди пациенток с РЭ+ опухолями и неизвестным рецепторным статусом опухоли (среди которых до 65% могут иметь РЭ+ опухоли); для них HR составило 0,84 и 0,94, соответственно.

Второе исследование, носившее название ZIPP (Zoladex In Premenopausal Patients), в интервале между 1987 и 1999 годами включило 2706 больных ранним операбельным РМЖ [11]. Большинство больных имело возраст младше 50 лет. В соответствии со стадией заболевания и существовавшими на тот момент стандартами пациентки получали радикальное хирургическое лечение (мастэктомия или сохранная операция) +/- адъювантная лучевая терапия. Адъювантная химиотерапия была проведена 44% больных. После этого пациентки рандомизировались на получение в течение 2-х лет тамоксифена ($n=879$), гозерелина ($n=469$), тамоксифена и гозерелина ($n=882$) или только наблюдение – группа контроля ($n=476$). На момент финального анализа, проведенного в 2009 году, медиана наблюдения за больными составила 12 лет.

Дизайн исследования предусматривал сравнение 2х2 (объединение групп в зависимости от получения или не получения одного из препаратов — гозерелина или тамоксифена). При подобном анализе было показано, что использование гозерелина (с тамоксифеном или без) приводило к сокращению риска смерти и рецидива заболевания по сравнению с группами, не получавшими гозерелин (группа контроля + группа, получавшая только тамоксифен). От-

носительный риск рецидива заболевания при использовании гозерелина сокращался на 19% (HR 0,81; $p=0,001$), риск смерти на 17% (HR 0,83; $p=0,013$). При этом двухлетний прием тамоксифена, применявшийся в данном исследовании, оказался столь же эффективен по влиянию на общую и безрецидивную выживаемость, что и выключение яичников на 2 года при помощи гозерелина.

Однако основным вопросом, интересующим нас в рамках обсуждаемой темы, являлся вопрос о том, потенцирует ли гозерелин эффект тамоксифена (т.е. сравнение групп, получавших тамоксифен и тамоксифен + гозерелин). К сожалению, при сравнении группы, получавшей тамоксифен и группы, получавшей комбинацию тамоксифен + гозерелин, статистически значимых различий вновь выявлено не было, так же не превосходила по эффективности комбинация гозерелин + тамоксифен и монотерапию гозерелином (таблицы 3 и 4).

Еще одно исследование, посвященное сравнению тамоксифена (5 лет) и комбинации тамоксифена с выключением функции яичников (лучевым, хирургическим или лекарственным методом), в связи с медленным набором было закрыто преждевременно – после включения 345 из 1684 планировавшихся к рандомизации пациенток с благоприятным и промежуточным-прогнозом заболевания (РЭ+, опухоль <3 см, отсутствие пораженных лимфатических узлов).

Данные этого исследования представлены лишь в виде абстракта [12]. При медиане наблюдения 5 лет безрецидивная выживаемость в группе тамоксифена составила 87%, в группе комбинированного лечения – 89% (различия статистически незначимы).

К сожалению, результаты еще одного большого рандомизированного исследования SOFT, которые потенциально могли бы дать однозначный ответ о роли комбинированной эндокринотерапии в адъювантном лечении РМЖ,

Таблица 2.
Результаты исследования ABCO

Показатель	Тамоксифен	Тамоксифен + ВЯ
5-летняя безрецидивная выживаемость	72,8%	73,7%
HR безрецидивная выживаемость (95% ДИ)	0,95 (0,81 – 1,12; $p=0,56$)	
5-летняя общая выживаемость	80,3%	82,6%
HR общая выживаемость (95% ДИ)	0,94 (0,78 – 1,13; $p=0,44$)	

Таблица 3.

Риск неблагоприятного события по сравнению с группой контроля

Вариант лечения	HR (95% ДИ)	
	Относительный риск рецидива	Относительный риск смерти
Тамоксифен 2 года	0,69 (0,57 – 0,83)	0,74 (0,6 – 0,91)
Гозерелин 2 года	0,66 (0,53 – 0,81)	0,71 (0,56 – 0,91)
Гозерелин + тамоксифен 2 года	0,63 (0,52 – 0,76)	0,66 (0,54 – 0,83)

Таблица 4.

Риск неблагоприятного события при терапии комбинацией «гозерелин + тамоксифен» по сравнению с эндокринотерапией одним из препаратов.

Препарат сравнения	HR (95% ДИ)	
	Относительный риск рецидива	Относительный риск смерти
Тамоксифен 2 года	0,91 (0,78 – 1,07)	0,90 (0,75 – 1,09)
Гозерелин 2 года	0,95 (0,78 – 1,17)	0,93 (0,74 – 1,18)

до настоящего времени неизвестны. В этом исследовании происходило сравнение тамоксифена с тамоксифеном + выключением яичников или выключением яичников + экземеостаном у больных с РЭ+ РМЖ.

Выключение яичников для обеспечения возможности назначения ИА (использование комбинации выключение функции яичников + ИА у больных, не достигших естественной менопаузы)

Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что у больных в естественной менопаузе адъювантное назначение ИА более эффективно, чем терапия тамоксифеном. Однако у больных с сохраненной функцией яичников ИА по понятной причине неэффективны и назначаться не должны. В связи с этим выключение яичников для последующего назначения ИА в адъювантном режиме представлялось весьма привлекательным подходом для больных, не достигших естественной менопаузы. Особенно перспективным такой подход представлялся в отношении пациенток, опухоли которых по данным исследований менее чувствительны к терапии тамоксифеном (например, больные с HER2+ РЭ+ заболеванием).

Какими бы сильными теоретические предположения не казались, данных, доказывающих эффективность «прямого переноса» подходов, принятых у больных, достигших естественной

менопаузы, на больных, находящихся перед назначением эндокринотерапии в пременопаузе, нет. Более того, недавно полученные результаты исследования ABCSG 12 [13] свидетельствуют об обратном – у пременопаузальных больных выключение функции яичников + ИА может оказаться менее эффективным подходом, чем выключение яичников + тамоксифен. В данном исследовании, хорошо известном отечественным онкологам по обнадеживающим результатам применения золедроновой кислоты в адъювантном режиме, предусматривалась двойная рандомизация. Больные рандомизировались не только на получение или неполучение бисфосфоната, но и на разные виды эндокринотерапии. Всем больным, включенным в исследование (n=1803), в течение 3-х лет проводилось выключение функции яичников при помощи гозерелина, и на этот срок назначался либо тамоксифен, либо ИА (анастрозол). При медиане наблюдения 62 месяца оказалось, что при сопоставимой безрецидивной выживаемости (HR = 1,11 [95%ДИ 0,84 – 1,50]; p = 0,44), больные, которым проводилась терапия ИА, имели статистически значимо худшую общую выживаемость, по сравнению с пациентками получавшими тамоксифен (HR = 1,74 [95%ДИ 1,05 – 2,87]; p = 0,03). Таким образом, на настоящий момент подобный подход (перевод больной в состояние искусственной менопаузы и назначение ИА) вне рамок клинических исследований применяться не должен.

Закключение

Несмотря на то, что выключение функции яичников было первым из появившихся методов эндокринотерапии РМЖ, его место в адъювантной терапии этого заболевания в отличие от лечения больных с метастатическим РМЖ остается неопределенным. Ряд существующих международных рекомендаций (NCCN, NCI PDQ, консенсусная конференция St Gallen) рассматривают комбинацию тамоксифена и выключения функции яичников, как возможную альтернативу монотерапии тамоксифеном, что потенциально позволяет врачам использовать комбинированный подход для лечения больных. Однако ни одна из этих рекомендаций не приводит критериев, позволяющих выделить больных, у которых следует дополнительно к терапии тамоксифеном выключать функцию яичников, и доказательств того, что в какой либо клинической ситуации комбинированный подход обладает преимуществами. Не подтверждают выигрыш от комбинированного подхода (от добавления выключения функции яичников к тамоксифену) и доступные в настоящее время рандомизированные исследования. Хотя эти исследования и были проведены в период, когда стандарты лечения значительно отличались от ныне существующих, и имеют ряд существенных недостатков в отношении дизайна, однако исследований, подтверждающих преимущество комбинированного подхода просто нет. Интересным является и тот факт, что возможность использования гозерелина в комбинации с тамоксифеном в качестве адъювантной терапии не предусмотрена и в инструкциях для препарата, действующих на территории США и Великобритании. Кроме того, если еще совсем недавно опция «тамоксифен + выключение функции яичников» присутствовала во всех доступных нам авторитетных зарубежных рекомендациях, то сейчас в двух из четырех наиболее «свежих» рекомендаций (таблица 1) заявляется о том, что выключению функции яичников любым методом не «осталось места» в рутинных алгоритмах адъювантного лечения больных РЭ+РМЖ в пременопаузе.

Таким образом, в результате наличия разногласий в рекомендациях и присутствия показаний «адъювантная терапия» в отечественных инструкциях к гозерелину вопрос о необходимости выключения функции яичников формально остается на усмотрении врача. При принятии решения необходимо ориентироваться на предполагаемое соотношение потенциального выигрыша, токсичности и стоимости дополнительного

выключения яичников, а также в обязательном порядке на пожелания пациентки, информированной о возможной пользе и побочных эффектах предлагаемой терапии.

Однако по нашему мнению, высказанному еще на XIV Онкологическом конгрессе в Москве (ноябрь 2010), однозначно необходимо признать следующие факты:

1. За исключением особых случаев выключение яичников не должно рутинно использоваться в качестве альтернативы тамоксифену (при сопоставимой эффективности выключение яичников проигрывает в отношении токсичности и цены)
2. На настоящий момент нет доказательств того, что дополнительное к терапии тамоксифеном выключение функции яичников (любым методом) приводит к улучшению результатов лечения.
3. Выключение функции яичников для назначения больным, не достигшим естественной менопаузы, ИА, не должно использоваться вне рамок клинических исследований, так как, несмотря на теоретические предпосылки, подобный подход, возможно, не улучшает, а ухудшает результаты лечения (по сравнению с выключением яичников + тамоксифен).
4. В случае, если врачом все же будет принято решение о выключении функции яичников дополнительно к терапии тамоксифеном, предпочтение однозначно должно отдаваться временному выключению с помощью аналогов ЛГРГ, так как при равной эффективности овариэктомии и аналогов ЛГРГ, долговременные побочные эффекты овариэктомии (посткастрационный синдром, ранняя менопауза) «перевешивают» потенциальную пользу от вмешательства.

Литература

1. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *The Lancet* - 27 August 2011 (Vol. 378, Issue 9793, Pages 771-784).
2. A. Goldhirsch, J. N. Ingle, R. D. Gelber, A. S. Coates, B. Thürlimann, H.-J. Senn, and Panel members Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* (2009) 20(8): 1319-1329.
3. Available on-line: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
4. Available on-line <http://www.esmo.org/education->

research/esmo-clinical-practice-guidelines.html#c3338

5. Available on-line: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page6>

6. Available on-line: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=75982>

7. Griggs JJ, Somerfield MR, Anderson H, et al. American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on Adjuvant Ovarian Ablation in the Treatment of Premenopausal Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. Published online before print September 6, 2011, doi: 10.1200/JCO.2011.36.4950.

8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 351: 1451-1467, 1998.

9. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials Early Breast Cancer

Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) *The Lancet* - 14 May 2005 (Vol. 365, Issue 9472, Pages 1687-1717).

10. The Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group. Ovarian Ablation or Suppression in Premenopausal Early Breast Cancer: Results From the International Adjuvant Breast Cancer Ovarian Ablation or Suppression Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:516–25.

11. Hackshaw A , Baum M , Fornander T, et al. Long-term Effectiveness of Adjuvant Goserelin in Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:341–349.

12. Robert NJ, Wang M, Cella D, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen with ovarian ablation in premenopausal women with axillary node-negative receptor-positive breast cancer ≤ 3 cm. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:page 5, 2003 (abstr 16).

13. Gnant M, et al. *JCO* Vol 28, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2010:533.