

РУССКОЯЗЫЧНОЕ ИЗДАНИЕ ЖУРНАЛА «MALIGNANT TUMOURS»

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Номер 1 • 2014

**ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ РОБОТИЧЕСКОЙ
ХИРУРГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ
ПРИМЕНЕНИЯ В КОЛОПРОКТОЛОГИИ**

**АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ
СТРОМАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ**

**РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ.
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Официальный журнал Профессионального общества онкологов–химиотерапевтов (РФ)

Издаётся при финансовой поддержке Благотворительного фонда содействия профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний «Онкопрогресс»

О:К:О
ПРОГРЕСС
Благотворительный фонд

11-13

ноября 2014

Москва,

Конгресс-Центр ЦМТ

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

- ▶ Прием заявок на лекции/доклады - до 15 мая 2014
- ▶ Прием тезисов устных, постерных докладов - до 1 сентября 2014
- ▶ Прием заявок на Всероссийский конкурс молодых ученых - до 1 сентября 2014
- ▶ Бесплатная регистрация - до 15 сентября 2014



ФГБУ РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



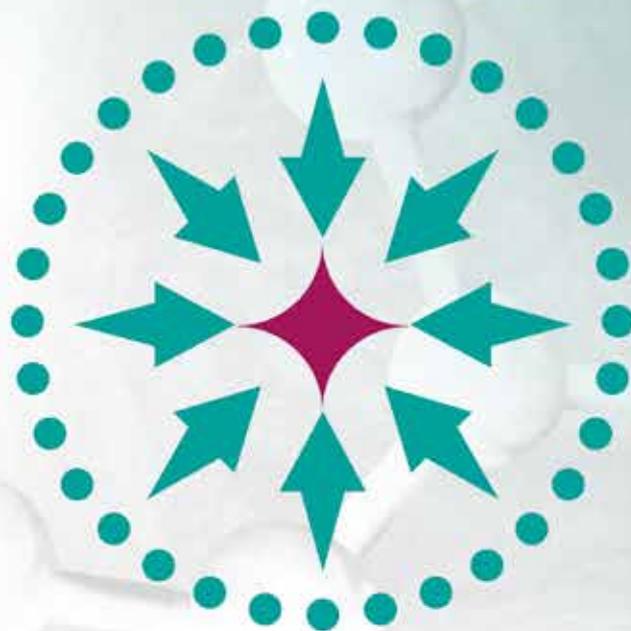
RUSSCO
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ

www.rosoncoweb.ru

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ



RUSSCO

ОБЪЕДИНЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ,
ЗАНИМАЮЩИХСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ЛЕЧЕНИЕМ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

ИНФОРМАЦИЯ | ИССЛЕДОВАНИЯ | НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ | СОЛИДАРНОСТЬ

www.rosoncoweb.ru

журнал
**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ**

The Journal MALIGNANT TUMOURS

№1-2014 (8) Русскоязычное издание

Содержание

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- История развития роботизированной хирургии и ее место
в современной колопроктологии: обзор литературы
Атрощенко А. О., Поздняков С. В. 3

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

- Рак молочной железы и беременность: особенности диагностики и лечения
Иванова О. А., Жильцова Е. К., Иванов В. Г., Попова Р. Т., Ермоченкова А. М. 14
- Тройной негативный рак молочной железы: современное состояние
проблемы и не совсем обычный случай лечения
Муфазалов Ф. Ф., Шарипова Н. С. 19

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ, СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клинико-экономический анализ применения препарата дегареликс (Фирмагон) для
лечения больных с распространённым гормонозависимым раком предстательной железы
Плавинский С. Л., Шабалкин П. И. 32
- Адъювантная терапия пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями:
стратификация больных по группам риска
Корнилова А. Г., Морданов С. В., Оксенюк О. С., Когония Л. М. 39
- Эффективность Фирмагона при распространенном раке предстательной железы
после прогрессирования на стандартной схеме МАБ: разбор клинического случая
Казанцева М. В., Стрыгина Е. А. 47

журнал

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

The Journal MALIGNANT TUMOURS

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

Основан в августе 2010 г. –
ISSN 2224-5057

№1-2014 (8)

Официальный печатный орган
Профессионального общества
онкологов-химиотерапевтов (РФ)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

Благотворительный фонд содействия
профилактике, диагностике
и лечению онкологических
заболеваний «Онкопрогресс»
(Фонд «Онкопрогресс»).

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

М.Ю. Бяхов, ГБУЗ МНЦ
Департамента здравоохранения
г. Москвы

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

Руководитель: В. Г. Тюриков

Адрес: 123100, Москва, Пресненская
набережная 12, ММДЦ
«Москва-Сити», Деловой комплекс
«Федерация», этаж 27, офис 13
Телефон редакции: +7 (909) 974-21-21
E-mail: Editorial@russco.org
Вебсайт: <http://www.rosoncoweb.ru>

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

Свидетельство

ПИ № ФС77–57379 24.03.2014

Распространяется среди Членов
Общества Онкологов-химиотерапевтов
бесплатно. Цена в розничной торговле
договорная.

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

Выход – 1 раз в три месяца
Формат 210x297
Тираж 1500 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»

При перепечатке материалов
цитирование журнала обязательно.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

С.А. Тюляндин, председатель редакционного совета,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)
Л.В. Болотина, МНИОИ им. П.А. Герцена (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)
В.Г. Иванов, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
(Санкт-Петербург)
Л.М. Когония, ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
А.Э. Протасова, Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования (Санкт-Петербург)
Г.А. Раскин, Санкт-Петербургский городской клинический
онкологический диспансер (Санкт-Петербург)
Д.Л. Ротин, ГБУ Московский клинический научно-практический центр ДЗМ (Москва)
И.В. Рыков, Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова
ФМБА России (Санкт-Петербург)
А.В. Снеговой, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)
Н. В. Жуков, Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова (Москва)

Электронная версия русскоязычного издания журнала: www.rosoncoweb.ru

История развития роботизированной хирургии и ее место в современной колопроктологии: обзор литературы

АТРОЩЕНКО А.О., ПОЗДНЯКОВ С.В.

Сегодня, роботизированная хирургия является революционной технологией, которая открывает качественно новый этап в развитии хирургии 21-го века. Высокий уровень точности, надежности и функциональности робототехнических систем расширяет технические возможности хирургов и улучшает качество медицинской помощи. Современную колоректальную хирургию уже невозможно представить без новейших технологий и качество жизни после операции напрямую зависит от этого.

Today, the robotic surgery is a modern revolutionary technology which is opened a qualitatively new stage in the surgery development in 21-st Century. High level of precision, reliability, functionality of robotic systems can extend the technical capabilities of the surgeons and improve quality of care. Contemporary colorectal surgery couldn't exist without new technology and the quality of life after surgery directly depends on the quality of surgical care.

Ключевые слова: роботическая хирургия, лапароскопическая хирургия, онкохирургия, рак прямой кишки, рак ободочной кишки.

Контактная информация:

Атрощенко Андрей Олегович — научный сотрудник отделения колопроктологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, врач колопроктолог — онколог, кандидат медицинских наук, dr.atroshchenko@gmail.com.

Поздняков Степан Валерьевич — врач колопроктолог-онколог отделения колопроктологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, dr.p.stepan@inbox.ru.

История появления роботической хирургии

В настоящее время работы с успехом используются во многих отраслях промышленности: в машиностроении, авиации, судостроении, космонавтике, оборонной сфере и сфере услуг, добыче полезных ископаемых, научно-исследовательской работе. Роботические системы применяются при работе в чрезвычайных и особо опасных условиях, где привлечение человеческих ресурсов сопряжено с высоким риском и угрозой жизни и здоровью, а также на тех предприятиях, где требуется высокая точность и четкая последовательность выполняемых манипуляций.

Несмотря на успешное применение роботических систем в промышленности, где алгоритм работы может быть просчитан до

мельчайших подробностей, внедрение данной технологии в медицинскую практику сталкивалось с рядом сложностей, обусловленных мультифакторным непрерывным анализом и переменным алгоритмом работы [1,2].

Тем не менее, эра, когда отсутствовала ответственность между технологией и практическим применением, уходит в прошлое. Новый виток развития малоинвазивных технологий в эндовидеохирургии связан с появлением и внедрением в клиническую практику роботической хирургии. В настоящее время хирургические роботические системы вышли на новый уровень развития технологии и с успехом применяются в телемедицине для выполнения трансконтинентальных оперативных вмешательств [3,4].

Развитие роботической хирургии во многом обязано тем преимуществам и недостаткам, которые были присущи предшествующим хи-

рургическим методикам. Преимущества вдохновляли на развитие технологии оперативных вмешательств по пути снижения травматичности, а недостатки, являлись основной движущей силой, побуждали к поиску новых технологических решений, облегчающих работу хирурга.

С момента выполнения первой лапароскопической холецистэктомии в 1987 г. список малоинвазивных вмешательств постоянно увеличивался, накапливался опыт и росло мастерство хирургов, сокращалась продолжительность оперативного вмешательства, совершенствовались оборудование [5].

Преимущества малоинвазивной хирургии высоко оценили хирурги, пациенты и страховые компании: меньше длина разрезов, меньше риск развития инфекционных осложнений, короче сроки реабилитации и пребывание в больнице. Многие исследования показали, что после лапароскопических вмешательств снижаются сроки госпитализации, сокращается длительность временной нетрудоспособности, уменьшается болевой синдром, лучше косметический эффект [6–8]. Тем не менее, миниинвазивная лапароскопическая хирургия имеет ряд недостатков. Наиболее известные из них — отсутствие тактильной обратной связи, ограничение движений хирурга техническими возможностями рабочего инструмента (у рук хирурга 7 степеней свободы, а у лапароскопических манипуляторов — 4), отсутствие трехмерного изображения, мешающее координации и снижающее маневренность. А при ряде манипуляций много дискомфорта приносит зеркала изображения, что приводит к дискоординации движения рук и глаз оперирующего хирурга [9].

Большинство современных инструментов для лапароскопической хирургии имеет 4 степени свободы движения, в то время как человеческая рука — 7. К тому же отсутствие тактильной чувствительности тканей делает любую манипуляцию в значительной степени зависимой от качества визуализации. Наконец, физиологический тремор руки хирурга легко передается через длинный жесткий инструмент на его рабочую часть, что создает значительные трудности при выполнении ряда прецизионных манипуляций [10]. Мотивация разработки хирургических роботов коренится в желании преодолеть ограничения существующих лапа-

роскопических технологий и расширить преимущества малоинвазивной хирургии. Хирургические роботы были задуманы для того, чтобы расширить возможности хирургов, ограниченные пределами обычной лапароскопии.

История робототехники в хирургии начинается с робота Puma 560, используемого в 1985 году Kwoh с коллегами для выполнения нейрохирургических биопсий с высокой точностью [6, 11]. Три года спустя с помощью робота Puma 560 Davies с коллегами провели трансуретральную резекцию предстательной железы [12]. В конечном итоге, эта система привела к созданию PROBOT — робота, разработанного специально для трансуретральной резекции простаты. Параллельно с разработкой и внедрением PROBOT компания Ltd. of Sacramento, штат Калифорния, разрабатывает ROBODOC — роботизированную систему, предназначенную для высокоточных операций на тазобедренных суставах [1]. ROBODOC был первым хирургическим роботом, одобренным FDA (Food and Drug Administration). Кроме того, с середины 1980-х годов группа исследователей из научно-исследовательского центра Ames (NASA), работающих в сфере виртуальной реальности, заинтересовалась возможностью применения медицинских роботических систем в космических программах в рамках разрабатываемой программы телемедицины [1]. Эта концепция «телехирургии» стала одной из главных движущих сил в развитии хирургических роботов.

В начале 1990-х годов команда ученых из научно-исследовательского центра Ames NASA объединилась с научно-исследовательским институтом Стэнфорда (SRI). Совместная работа с новыми экспертами в области разработки виртуальных роботических систем привела к созданию модели манипулятора — аналога человеческой кисти хирурга. Одна из основных целей данного проекта — дать возможность хирургу почувствовать свою работу на пациенте, находясь на удалении от него. В это же время к разработчикам медицинских роботов присоединилась команда хирургов, что позволило учесть все плюсы и минусы лапароскопических и традиционных операций и создать роботическую хирургическую систему с учетом этих нюансов.

Армия США, заметив работу SRI, заинтересовалась возможностью сокращения безвозвратных потерь на поле боя за счет применения

хирургических роботических систем в боевых точках, в то время как хирург-оператор находится на удалении от места непосредственных событий и дистанционно, с использованием элементов телемедицины управляет роботической системой [1]. При финансовой поддержке армии США была разработана система, посредством которой раненый солдат загружался в транспортное средство с роботизированным хирургическим оборудованием, а в соседнем мобильном хирургическом госпитале хирург, управляя роботической системой, выполнял оперативные вмешательства. Эта система позволяла оказывать высокотехнологичную помощь непосредственно на поле боя, минуя этап эвакуации. Данная разработка была успешно продемонстрирована на животных моделях.

Часть хирургов и инженеров, принимавших участие в разработке хирургических роботических систем, организовали частные предприятия, которые занимались созданием роботических систем для применения в гражданских медицинских центрах [1]. Компания Computer Motion Inc. из Санта-Барбары, штат Калифорния, использовала стартовый капитал, предоставленный армией США, для развития Автоматизированной системы эндоскопического оптимального позиционирования (AESOP), представляющей собой роботический манипулятор для управления эндоскопической камерой посредством голосовой активации. Вскоре после этого проект AESOP был продан компании Интегрированные Хирургические Системы (сейчас Intuitive Surgical) из Маунтин-Вью, штат Калифорния. Эта система подверглась радикальному видоизменению и была воссоздана в качестве хирургической системы Da Vinci. В течение года компанией была поставлена в производство роботическая система Zeus.

Современные хирургические роботические системы

На сегодняшний день активно развивается множество предприятий, занимающихся созданием и применением роботических систем. Schurr с коллегами в университете Eberhard Karls на кафедре минимально инвазивной хирургии разработали роботическую систему —

манипулятор под названием ARTEMIS [13]. Эта система состоит из 2 рук-манипуляторов, которые контролируются хирургом в консоли управления.

Dario с коллегами в лаборатории MiTech Scuola Superiore Sant'Anna в Италии разработали прототип роботизированной системы для выполнения компьютерной колоноскопии [14]. Эта система обеспечивает те же функции, что и обычная эндоскопическая колоноскопия. Устройство представляет собой похожего на гусеницу робота, передвигающегося с помощью вакуумного отсоса. Управление данным комплексом осуществляется врачом-оператором, кроме того, в роботическое устройство были интегрированы эндоскопические манипуляторы. Данная система позволяла расширить возможности применения эндолюминальной диагностики и давала возможность выполнения небольших хирургических манипуляций.

В это же время другие лаборатории занимались разработкой манипуляторов для минимально инвазивной хирургии с возможностью тактильных ощущений на основе обратной связи, а также разработкой визуального управления с тактильной обратной связью для роботизированной хирургии. Итогом данной работы стало создание систем PRODOC, ROBODOC, AESOP (Computer Motion Inc., Санта-Барбара, Калифорния), эндоскопической роботической системы с голосовым управлением и интегрированным роботическим хирургическим комплексом Da Vinci (Intuitive Surgical Inc., Mountain View, CA), Zeus (Computer Motion Inc., Санта-Барбара, Калифорния).



Рис. 1. Роботическая система Da Vinci

Системы Da Vinci и Zeus похожи в своих возможностях, но отличаются по своим подходам к роботизированной хирургии. Обе системы являются интегрированными комплексами, состоящими из рабочей части и нескольких манипуляторов, а консоль управления располагается отдельно и соединена с манипуляторным блоком оптоволоконной связью. Система Da Vinci (рис. 1) состоит из 3 основных компонентов: консоли с двухканальной трехчиповой камерой и энергетическими установками, главной консоли — рабочего места оперирующего хирурга, рабочей части с манипуляторами [1]. Камера за счет 2 видеоканалов способна создавать трехмерное изображение на экране консоли оперирующего хирурга. Консоль управления состоит из монитора, на который передается трехмерное изображение, педали для управления электрокоагуляцией и фокусом видеокамеры, 2 манипуляторов на сервоприводах для управления роботическими руками-манипуляторами рабочей части системы [6]. Связь между консолью хирурга и рабочей частью осуществляется посредством оптоволоконных кабелей. Манипуляторы рабочей части имеют 7 степеней свободы. Сочетание трехмерного изображения и 7 степеней свободы роботических инструментов позволяет оперирующему хирургу преодолеть барьер виртуальной реальности и почувствовать рабочий инструмент роботического комплекса продолжением своих собственных рук.

Система Zeus состоит из консоли управления и 3 рук-манипуляторов, которые крепятся к операционному столу (рис. 2). Правый и левый манипуляторы повторяют руки хирурга,



Рис. 2. Роботическая система Zeus

а третий — AESOP — роботическая рука с голосовым управлением для навигации эндоскопа. В системе Zeus консоль управления также состоит из монитора и эргономично расположенных ручек-манипуляторов для управления роботическими инструментами. Система позволяет использовать как традиционные инструменты для лапароскопической хирургии, так и инструменты с артикулирующей рабочей частью, имеющие 7 степеней свободы.

Преимущества роботизированной хирургии

Поскольку роботические хирургические комплексы изначально задумывались с целью преодоления недостатков традиционной лапароскопической хирургии, они имеют ряд важных преимуществ: высокая маневренность инструментов, способность обеспечивать правильную координацию рук и глаз оперирующего хирурга, а также улучшенная система визуализации. Кроме того, эти системы позволяют проводить технически трудновыполнимые и длительные операции в более комфортных для хирурга условиях, тем самым повышая безопасность вмешательства.

Робототехнические системы позволяют добиться высокой точности и легкости оперирования за счет использования нескольких технологических решений. Во-первых, сами инструменты с 7 степенями свободы позволяют более точно пространственно манипулировать в пределах операционного поля; во-вторых, система управления манипуляторами создана максимально естественно и имитирует естественное движение рук хирурга; в-третьих, за счет применения специальных компьютерных программ и фильтров удалось убрать с рабочих инструментов эффект интенционного тремора; в-четвертых, система позволяет масштабировать движения манипуляторов таким образом, что большие движения на консоли управления преобразуются в микроскопические внутри операционного поля.

Другим важным преимуществом является восстановление надлежащей координации рук и глаз и эргономичное положение хирурга. Кроме того, робототехнические системы лишены эффекта опоры, когда движение манипуля-

торов происходит вокруг точки опоры в рабочем канале троакара, и это делает управление инструментом максимально интуитивным. Комфортное расположение хирурга в управляющей консоли позволяет устранить позиционные нагрузки, повысить комфортность.

По мнению большинства авторов, применение трехмерного изображения наряду со стабилизацией и легким позиционированием камерой позволяет значительно улучшить визуализацию и повысить возможность визуального восприятия тканей. Таким образом, повышение качества визуализации наряду с широким спектром степеней свободы рабочих манипуляторов и интуитивно-понятным управлением позволяет добиться максимальной эффективности, четкости, стабильности и высочайшего качества работы оперирующего хирурга, что чрезвычайно важно при выполнении оперативных вмешательств с элементами микрохирургической техники в условиях ограниченного пространства и длительных реконструктивных операций.

Недостатки хирургических роботизированных комплексов

Наряду с преимуществами существуют и недостатки роботических хирургических систем. Прежде всего, стоит отметить, что роботизированная хирургия является новой технологией и оценка ее эффективности — дело времени. На сегодняшний день ведется много исследований по эффективности и безопасности применения этих систем в различных направлениях современной медицины. Многие процедуры пересматриваются с позиций оптимального использования в них роботизированной хирургии.

Существенный недостаток этих систем — их стоимость. Цена в миллион долларов является неподъемной для многих медицинских центров [9]. Также актуальным вопросом является модернизация системы: сколько больницы и медицинские организации должны будут тратить на модернизацию и как часто? В любом случае, чтобы оправдать покупку этих комплексов, необходимо их широкое междисциплинарное использование.

Также важным недостатком являются габариты этих систем. Обе платформы имеют

относительно большие размеры и зачастую требуют переоборудования и перестройки операционного блока. Таким образом, стоимость самих роботизированных систем совместно с переоборудованием и реконструкцией операционного зала, обучением сотрудников делает их чрезвычайно дорогой технологией.

Одним из потенциальных недостатков является отсутствие унифицированных приборов для совместимой работы между различными устройствами. Отсутствие целого ряда традиционных лапароскопических инструментов повышает зависимость оперирующего хирурга от ассистента [6]. Это, однако, является временным недостатком, так как новые технологии развиваются в направлении устранения этих дефектов.

Большинство из отмеченных недостатков будет устранено ближайшем будущем, также время рассудит, оправдывает ли эффективность использования роботизированной хирургии ее стоимость. Если стоимость этих систем останется высокой, маловероятно, что в каждом операционном блоке будет установлена роботическая система и, таким образом, маловероятно, что они будут использоваться для «рутинных» операций.

Применение роботических систем в современной клинической практике

В настоящее время для хирургических вмешательств одобрено несколько робототехнических систем. Система ROBODOC используется для оперативных вмешательств при замене тазобедренного сустава. Компания Computer Motion Inc. of Goleta, Калифорния, представляет на рынке 2 системы. AESOP — роботизированный эндоскоп с 7 степенями свободы и голосовым управлением. Эта система может быть использована в любой лапароскопической операции для повышения эффективности контроля хирургом видеоизображения операционного поля. Системы Zeus и Da Vinci были разработаны для выполнения различных лапароскопических операций, в том числе холецистэктомии, операций на митральном клапане, радикальной простатэктомии, гинекологических операций, операций на желудочно-кишечном тракте, нефрэктомий и трансплантации почек. Типы

и количество операций, выполняемых с применением роботических систем, стремительно растет, поскольку все больше учреждений приобретает эти системы. Пожалуй, самым ярким примером применения этих систем является полностью эндоскопическое аортокоронарное шунтирование — процедура, которую ранее невозможно было выполнить с применением лапароскопической техники.

Применение роботической хирургии в современной колопроктологии

Развитие роботической колоректальной хирургии во многом обязано внедрению в практическую медицину роботической системы Da Vinci. Важными преимуществами данной платформы являются стабильность и высокая четкость изображения, отсутствие интенционного тремора роботических манипуляторов, интуитивно понятные органы управления, наличие 7 степеней свободы манипуляторов, интегрированная информационная система и т.д. Несмотря на эти технологические превосходства, большинство существующих исследований не отмечает преимуществ по непосредственным результатам между роботическими и лапароскопическими операциями.

Первой роботической системой, предназначенной для использования в хирургической практике, была автоматизированная эндоскопическая система оптимального позиционирования AESOP (Computer Motion, Santa Barbara, CA, USA). В 1994 г. данная система была одобрена FDA (Food and Drug Administration) для клинического применения в качестве роботического манипулятора эндоскопической камеры. После этого компания Computer Motion разработала роботическую систему Zeus с рабочими манипуляторами и консолью управления для хирурга. Параллельно с этим событием роботическая система Da Vinci (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA) стала первой телероботической системой, одобренной FDA для выполнения внутрисполостных оперативных вмешательств в США.

Первая роботическая операция была выполнена в 2001 г. [15]. В те годы хирурги в основном использовали для выполнения операций систему Da Vinci. В 2001 г. Weber et al.

[16] доложили о выполнении 3-х роботических правосторонних гемиколэктомий и сигмоидэктомий по поводу доброкачественных опухолей с использованием платформы Da Vinci. В 2003 г. Delaney et al. [17] сравнили роботическую лапароскопически-ассистированную колэктомию с традиционной лапароскопической колэктомией, при которых результаты оказались сопоставимы. Тем не менее, за период с декабря 2001 по апрель 2002 гг. было выполнено только 6 роботических колэктомий, хотя предварительные данные говорили о возможности и безопасности данной процедуры с использованием роботической техники. В 2004 г. D'Annibale et al. [18] доложили о выполнении 53 роботических операций на толстой кишке за период с мая 2001 по май 2003 гг., в том числе 22 — по поводу злокачественных новообразований. Авторы сделали вывод о сопоставимости результатов роботических и лапароскопических вмешательств. В Германии в 2005 г. были опубликованы данные 5 роботических операций на толстой кишке [19].

Первая роботическая операция на прямой кишке с тотальной мезоректумэктомией была выполнена Pigazzi et al. в 2006 г. [20]. Он сравнил непосредственные результаты роботической тотальной мезоректумэктомии с традиционной лапароскопической методикой. Результаты его наблюдений показали, что роботическая низкая передняя резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией и сохранением автономной нервной системы выполняема и безопасна.

На волне развития роботических операций на толстой кишке Rawlings et al. [21] продемонстрировали результат выполнения 30 роботических операций: 17 — правосторонних гемиколэктомий, 13 — передних резекций прямой кишки. Авторы сделали вывод о технической возможности выполнения данных вмешательств с использованием роботической платформы Da Vinci. В 2007 г. они доложили сравнительные результаты роботических и лапароскопических вмешательств, при этом группы сравнения были сопоставимы [22].

В 2008 г. Pigazzi et al. [20] публикуют результаты первых 6 роботических тотальных мезоректумэктомий и сравнивают их с традиционными лапароскопическими. Они также докладывают о выполнении 39 операций по

поводу рака прямой кишки [23]. В заключение данной работы авторы делают вывод о безопасности выполнения роботических операций при раке прямой кишки.

В Азии в 2007 г. Baik et al. [24] представили первый азиатский опыт выполнения роботической тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки. Затем авторы опубликовали результаты выполнения первой роботической симультанной тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки и гистерэктомии по поводу миомы матки [25]. Проанализировав результаты симультанных вмешательств, авторы также заключают, что данные вмешательства безопасны и технически выполнимы с использованием роботической системы Da Vinci. В Азии первая роботическая экстирпация прямой кишки была выполнена в Гонконге в августе 2006 г. [26–28].

В 2008 г. Spinoglio et al. [29] изложил первый опыт выполнения 50 роботических операций на толстой кишке. В исследовании проведено сравнение 50 роботических и 161 лапароскопического вмешательства. Подводя итог, автор делает вывод о том, что роботические операции выполнимы и безопасны, но более продолжительны по времени.

Первое проспективное рандомизированное исследование, сравнивающее результативность выполнения роботической и лапароскопической низкой передней резекции было запущено Baik et al. [30] в 2006 г. Непосредственные результаты опубликованы в 2008 г.: были сравнены 18 роботических и 18 лапароскопических низких передних резекций. Результаты подтвердили возможность и безопасность выполнения робот-ассистированных вмешательств, а также улучшение качества мезоректумэктомии при оценке удаленного материала, хотя статистически значимых различий получено не было.

Роботизированные операции на ободочной кишке

Начиная с Weber et al., первым выполнившим в 2001 г. роботическую колэктомию, количество робот-ассистированных операций на ободочной кишке увеличивалось с каждым годом [15,16]. Предыдущие клинические иссле-

дования показали техническую выполнимость и безопасность данной операции не только при доброкачественных, но и при злокачественных новообразованиях толстой кишки [18].

Группа ученых во главе со Spinoglio [29] сравнила результаты 18 правосторонних и 10 левосторонних роботических гемиколэктомий с 50 лапароскопическими правосторонними и 73 левосторонними гемиколэктомиями. В исследовании также были проанализированы 19 роботических передних резекций прямой кишки и 3 случая других вмешательств на толстой кишке. Авторы делают вывод, что роботические вмешательства выполнимы и безопасны, однако требуют больше времени по сравнению с лапароскопическими операциями.

Аналогичный вывод был получен Delaney et al. [17] еще перед исследованием Spinoglio et al. [29]. Более того, Rawlings et al. [22] проанализировали клинические результаты роботических и лапароскопических операций на ободочной кишке. Результаты работы продемонстрировали значительное увеличение времени выполнения роботической правосторонней гемиколэктомии по сравнению с лапароскопической, непосредственные результаты были также сопоставимы. Увеличение длительности роботической правосторонней гемиколэктомии автор объяснил длительностью формирования интракорпорального шовного анастомоза, в отличие от экстракорпорального при выполнении традиционной лапароскопической операции. Внутрикпоральное формирование анастомоза может быть ускорено при использовании роботической швной системы ENDOWRIST. Тем не менее, нет доказательств преимущества интракорпорального анастомоза над экстракорпоральным при выполнении восстановления непрерывности ободочной кишки.

Согласно приведенным выше докладом, несмотря на технические преимущества роботической хирургии, преимуществ во времени вмешательства или качестве течения раннего послеоперационного периода продемонстрировано не было. Для того чтобы разобраться с этим фактом, необходимо рассмотреть все преимущества и недостатки роботической хирургии по отдельности и сравнить их с традиционной лапароскопической техникой.

Одной из анатомических особенностей при выполнении резекций ободочной киш-

ки является большая площадь операционного поля. Преимуществом роботической системы является высокое качество визуализации за счет применения 2-канальных 3-чиповых камер, позволяющих передавать трехмерное изображение с возможностью 10-кратного увеличения. Тем не менее, стандартного 2-кратного увеличения при лапароскопической хирургии может быть вполне достаточно для выполнения правосторонней гемиколэктомии, так как операционное поле сравнительно большое.

В роботической системе у хирурга имеется полный контроль над камерой и он во время операции может корректировать ее положение с помощью педали, обеспечивая наилучший вид, кроме того, камера жестко фиксирована и лишена эффекта интенционного дрожания. Вместе с тем хорошо обученный ассистент способен достаточно четко и эффективно управлять камерой, руководствуясь командами оперирующего хирурга.

Дополнительные степени свободы роботического инструмента обеспечивают высокую маневренность и четкость движений при выполнении диссекции тканей, позволяя производить ее в любых труднодоступных местах. Тем не менее, тракция и противотракция тканей ассистентом в условиях широкого операционного поля, не ограниченного костными анатомическими структурами, может в полной мере скомпенсировать недостаток степеней свободы лапароскопических инструментов.

Важным условием оценки возможности выполнения роботических операций при онкологической патологии толстой кишки является анализ непосредственных результатов.

Наиболее важным показателем при оценке качества оперативного вмешательства у больных с онкологической патологией является количество удаленных лимфатических узлов и возможность выполнения резекции опухоли единым блоком (*en bloc*). Исследование COST показало отсутствие преимуществ лапароскопической техники над традиционными открытыми вмешательствами по общей и безрецидивной выживаемости, также было продемонстрировано отсутствие статистически достоверных отличий по количеству удаленных лимфатических узлов [31]. В исследовании COST также продемонстрировано, что стандартная открытая техника позволяет быстрее

определить латеральный край резекции и выявить измененные лимфатические узлы, однако достоверных качественных различий по этим параметрам с лапароскопическим методом также не установлено [30]. Таким образом, мы можем постулировать, что технические преимущества системы *Da Vinci* также не способны улучшить выживаемость по сравнению с открытыми и лапароскопическими оперативными вмешательствами.

На данный момент роботическая хирургия находится в зачаточном состоянии и не может обеспечить улучшения онкологических результатов по сравнению со стандартными техниками. Необходимо внедрить множество передовых разработок для достижения значимых преимуществ роботической хирургии, что наряду с достижениями современной хирургии может улучшить качество и продолжительность жизни больных с онкологической патологией толстой кишки.

Роботизированные операции на прямой кишке

Роботическая низкая передняя резекция — относительно редкая операция по сравнению с остальными вмешательствами на толстой кишке [15,18,19–22,24,25,32,33]. Хирургическая техника при операциях на прямой кишке является наиболее сложной по сравнению с другими вмешательствами, что обусловлено ограниченностью пространства полости малого таза и наличием большого количества важных анатомических структур в этой области. При раке прямой кишки техника выполнения тотальной мезоректумэктомии (ТЕМ) является ключевой в обеспечении радикальности оперативного пособия [34–36]. Принцип ТЕМ заключается в фасциально-футлярном удалении прямой кишки с мезоректальной клетчаткой, при этом плоскость диссекции должна проходить в слое между пресакральной фасцией и собственной фасцией прямой кишки. Данная операция может быть технически трудновыполнимой в условиях ограниченного пространства малого таза.

Очень часто размер полости таза является ключевым фактором, обуславливающим качество выполнения тотальной мезоректумэк-

томии при операциях на прямой кишке [37]. Оценка эффективности выполненного оперативного вмешательства может быть дана путем исследования объема удаленных лимфатических узлов и качества выделения мезоректальной фасции. Наиболее важным фактором при этом является целостность собственной фасции прямой кишки, что играет значительную роль в улучшении показателей безрецидивной выживаемости у пациентов с локализованным раком прямой кишки [38].

Роботическая система Da Vinci позволяет добиться ряда преимуществ при выполнении прецизионной диссекции в условиях ограниченного пространства полости малого таза. Наличие трехмерного изображения, отсутствие интенционального дрожания рабочих инструментов, высокая точность и аккуратность движений являются ключевыми звеньями успешного выполнения роботических операций на прямой кишке. Группа ученых во главе с Baik [39], проанализировав результаты выполнения тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки, пришла к выводу, что роботическая хирургия в данном направлении имеет максимальное количество преимуществ по сравнению с традиционной открытой и лапароскопической операцией. Тем не менее, в настоящее время существует не так много публикаций, оценивающих эффективность роботической хирургии при заболеваниях прямой кишки.

D'Annibale et al. [18] сравнили результаты выполнения 12 роботических резекций прямой кишки с традиционными лапароскопическими вмешательствами. Данное исследование продемонстрировало сопоставимость непосредственных результатов двух методов. Два года спустя Pigazzi et al. [20] оценили результаты 6 роботических и 6 лапароскопических низких передних резекций прямой кишки. Результаты исследования также продемонстрировали отсутствие различий между двумя данными методами. Кроме того, авторами были проанализированы непосредственные результаты роботической тотальной мезоректумэктомии при низкой резекции прямой кишки у 39 пациентов; данные также подтверждали возможность и безопасность выполнения данной процедуры с применением роботической техники [23].

В то же время Baik et al. [30] выполнили проспективное рандомизированное исследова-

ние по сравнению лапароскопических и роботизированных низких резекций прямой кишки. Авторы проанализировали интраоперационные и послеоперационные осложнения и патоморфологическую оценку качества удаленного препарата при выполнении 18 роботических и 18 лапароскопических операций, результаты оказались сопоставимы. При патоморфологической оценке количества удаленных лимфатических узлов, а также частоте положительного края резекции достоверных отличий получено не было, однако при микроскопической оценке качества мезоректумэктомии в 17 случаях продемонстрировано более качественное ее выполнение в группе пациентов, перенесших роботическую операцию. Достижение прецизионного выделения при выполнении роботической тотальной мезоректумэктомии может стать преимуществом данного метода при выполнении операций на прямой кишке.

Тем не менее, в настоящее время большинство исследований, посвященных анализу результатов выполнения роботических низких резекций прямой кишки, находится в начальной стадии. Кроме того, количество включенных пациентов остается достаточно небольшим, чтобы выполнить полноценный анализ с низкой статистической погрешностью полученных результатов. Необходимо выполнение полномасштабных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований для полноценной и точной оценки всех преимуществ и недостатков роботизированных оперативных вмешательств при операциях на прямой кишке.

Заключение

Многие преимущества роботизированной хирургии гарантируют ее дальнейшее развитие. Мобильность, интуитивность управления, наличие широкого спектра степеней свободы роботических манипуляторов, отсутствие интенционального дрожания, комфортность расположения оперирующего хирурга — все эти преимущества важны при выполнении техники микрохирургии. Кроме того, роботизированные системы являются информационными системами и имеют возможность взаимодействия между собой, а также могут интегрировать многие технологии, которые разрабаты-

ваются в настоящее время и уже используются в современных операционных блоках. Одной из захватывающих возможностей является совмещение результатов предоперационного КТ или МРТ исследования с картинкой операционного поля для улучшения навигации хирургом. Эти данные также могут быть использованы для симуляции и отработки методики перед оперативным вмешательством. Современные робототехнические системы также позволяют интраоперационно, в режиме реального времени проводить консультации и обучение, оценивать навыки хирургов посредством моделирования.

Хотя роботизированная хирургия еще находится в зачаточном состоянии, она уже смог-

ла положительно зарекомендовать себя в тех направлениях, где обычная лапароскопическая техника была недостаточно применима. В любом случае, робототехника направлена на улучшение и расширение лапароскопических оперативных вмешательств, продвижение хирургической техники в эпоху цифровых технологий. Кроме того, она имеет потенциал для расширения хирургических методов лечения за пределы человеческих возможностей.

Будущее робототехники в хирургии ограничивается только воображением, и фундамент многих последующих достижений закладывается теми исследованиями, которые ведутся сегодня.

Список литературы

1. Satava R. M. Surgical robotics: the early chronicles: a personal historical perspective.— *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2002; 12: 6–16.
2. Felger J. E., Nifong L. The evolution of and early experience with robot assisted mitral valve surgery.— *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2002; 12: 58–63.
3. Marescaux J., Leroy J., Rubino F. et al. Transcontinental robot-assisted remote telesurgery: feasibility and potential applications.— *Ann Surg*, 2002; 235: 487–492.
4. Cheah W. K., Lee B., Lenzi J. E. et al. Telesurgical laparoscopic cholecystectomy between two countries.— *Surg Endosc*, 2000; 14: 1085.
5. Jones S. B., Jones D. B. Surgical aspects and future developments in laparoscopy.— *Anesth Clin North Am*, 2001; 19: 107–124.
6. Kim V. B., Chapman W. H., Albrecht R. J. et al. Early experience with telemanipulative robot-assisted laparoscopic cholecystectomy using Da Vinci.— *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2002; 12: 34–40.
7. Fuchs K. H. Minimally invasive surgery.— *Endoscopy*, 2002; 34: 154–159.
8. Allendorf J. D., Bessler M., Whelan R. L. et al. Postoperative immune function varies inversely with the degree of surgical trauma in a murine model.— *Surg Endosc*, 1997; 11: 427–430.
9. Satava R. M., Bowersox J. C., Mack M. et al. Robotic surgery: state of the art and future trends.— *Contemp Surg*, 2001; 57: 489–499.
10. Prasad S. M., Ducko C. T., Stephenson E. R. et al. Prospective clinical trial of robotically assisted endoscopic coronary grafting with 1 year follow-up.— *Ann Surg.*, 2001; 233: 725–732.
11. Kwok Y. S., Hou J., Jonckheere E. A. et al. A robot with improved absolute positioning accuracy for CT guided stereotactic brain surgery.— *IEEE Trans Biomed Eng*, 1988; 35: 153–161.
12. Davies B. A review of robotics in surgery.— *Proc Inst Mech Eng*, 2000; 214: 129–140.
13. Schurr M. O., Buess G. F., Neisius B. et al. Robotics and telemanipulation technologies for endoscopic surgery: a review of the ARTEMIS project. Advanced robotic telemanipulator for minimally invasive surgery.— *Surg Endosc*, 2000; 14: 375–381.
14. Dario P., Corrozza M. C., Peitribissa A. Development and in vitro testing of a miniature robotic system for computer-assisted colonoscopy.— *Comput Aided Surg*, 1999; 4: 1–14.
15. Ballantyne G. H., Merola P., Weber A., Wasielewski A. Robotic solutions to the pitfalls of laparoscopic colectomy.— *Osp Ital Chir*, 2001; 7: 405–12.
16. Weber P. A., Merola S., Wasielewski A., Ballantyne G. H. Telerobotic-assisted laparoscopic right and sigmoid colectomies for benign disease.— *Dis Colon Rectum*, 2002; 45: 1689–94; discussion 1695–6.

17. Delaney C. P., Lynch A. G., Senagore A. J., Fazio V. W. Comparison of robotically performed and traditional laparoscopic colorectal surgery.— *Dis Colon Rectum*, 2003; 46: 1633–9.
18. D'Annibale A., Morpurgo E., Fiscon V., Trevisan P., Sovernigo G., Orsini C. et al. Robotic and laparoscopic surgery for treatment of colorectal disease.— *Dis Colon Rectum*, 2004; 47: 2162–8.
19. Braumann C., Jacobi C. A., Menenakos C., Borchert U., Rueckert J. C., Mueller J. M. Computer-assisted laparoscopic colon resection with the Da Vinci System: our first experiences.— *Dis Colon Rectum*, 2005; 48: 1820–7.
20. Pigazzi A., Ellenhorn J. D., Ballantyne G. H., Paz I. B. Robotic-assisted laparoscopic low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer.— *Surg Endosc*, 2006; 20: 1521–5.
21. Rawlings A. L., Woodland J. H., Crawford D. L. Telerobotic surgery for right and sigmoid colectomies: 30 consecutive cases.— *Surg Endosc*, 2006; 20: 1713–8.
22. Rawlings A. L., Woodland J. H., Vegunta R. K., Crawford D. L. Robotic versus laparoscopic colectomy.— *Surg Endosc*, 2007; 21: 1701–8.
23. Hellan M., Anderson C., Ellenhorn J. D., Paz B., Pigazzi A. Short-term outcomes after robotic-assisted total mesorectal excision for rectal cancer.— *Ann Surg Oncol*, 2007; 14: 3168–73.
24. Baik S. H., Kang C. M., Lee W. J., Kim N. K., Sohn S. K., Chi H. S. et al. Robotic total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer.— *J Robotic Surg*, 2007; 1: 99–102.
25. Baik S. H., Kim Y. T., Ko Y. T., Kang C. M., Lee W. J., Kim N. K. et al. Simultaneous robotic total mesorectal excision and total abdominal hysterectomy for rectal cancer and uterine myoma.— *Int J Colorectal Dis*, 2008; 23: 207–8.
26. Ng S. S., Lee J. F., Yiu R. Y., Li J. C., Hon S. S. Telerobotic-assisted laparoscopic abdominoperineal resection for low rectal cancer: report of the first case in Hong Kong and China with an updated literature review.— *World J Gastroenterol*, 2007; 13: 2514–8.
27. Kang C. M., Chi H. S., Hyeung W. J., Kim K. S., Choi J. S., Lee W. J. et al. The first Korean experience of telemanipulative robot-assisted laparoscopic cholecystectomy using the Da Vinci system.— *Yonsei Med J*, 2007; 48: 540–5.
28. Choi S. B., Park J. S., Kim J. K., Hyung W. J., Kim K. S., Yoon D. S. et al. Early experiences of robotic-assisted laparoscopic liver resection.— *Yonsei Med J*, 2008; 49: 632–8.
29. Spinoglio G., Summa M., Priora F., Quarati R., Testa S. Robotic colorectal surgery: first 50 cases experience.— *Dis Colon Rectum*, 2008; 51: 1627–32.
30. Baik S. H., Ko Y. T., Kang C. M., Lee W. J., Kim N. K., Sohn S. K. et al. Robotic tumor-specific mesorectal excision of rectal cancer: short-term outcome of a pilot randomized trial.— *Surg Endosc*, 2008; 22: 1601–8.
31. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer.— *N Engl J Med*, 2004; 350: 2050–9.
32. Giulianotti P. C., Coratti A., Angelini M., Sbrana F., Cecconi S., Balestracci T. et al. Robotic in general surgery: personal experience in a large community hospital.— *Arch Surg*, 2003; 138: 777–84.
33. Vibert E., Denet C., Gayet B. Major digestive surgery using a remote controlled robot: the next revolution.— *Arch Surg*, 2003; 138: 1002–6.
34. Heald R. J., Husband E. M., Ryall R. D. The mesorectum in rectal cancer surgery — the clue to pelvic recurrence? — *Br J Surg*, 1982; 69: 613–6.
35. Havenga K., DeRuiter M. C., Enker W. E., Welvaart K. Anatomical basis of autonomic nerve-preserving total mesorectal excision for rectal cancer.— *Br J Surg*, 1996; 83: 384–8.
36. Enker W. E., Thaler H. T., Cranor M. L., Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum.— *J Am Coll Surg*, 1995; 181: 335–46.
37. Baik S. H., Kim N. K., Lee K. Y., Sohn S. K., Cho C. H., Kim M. J. et al. Factors influencing pathologic results after total mesorectal excision for rectal cancer: analysis of consecutive 100 cases.— *Ann Surg Oncol*, 2008; 15: 721–8.
38. Nagtegaal I. D., Van de Velde C. J., van der Worp E., Kapiteijn E., Quirke P., Van Krieken J. H. Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control.— *J Clin Oncol*, 2002; 20: 1729–34.
39. Baik S. H., Lee W. J., Rha K. H., Kim N. K., Sohn S. K., Chi H. S. et al. Robotic total mesorectal excision for rectal cancer using four robotic arms.— *Surg Endosc*, 2008; 22: 792–7.

Рак молочной железы и беременность: особенности диагностики и лечения

ИВАНОВА О.А., ЖИЛЬЦОВА Е.К., ИВАНОВ В.Г., ПОПОВА Р.Т., ЕРМОЧЕНКОВА А.М.

Динамика исследований рака молочной железы в последние годы показала, что он является наиболее частой формой опухоли у женщин во время беременности. По данным международных статистических институтов, на эту форму опухоли у женщин моложе 45 лет приходится до 8% всех случаев. Частота выявляемости РМЖ во время беременности колеблется от 1 на 3000 беременных женщин, до 1 на 10000 случаев беременности [1, 2]. Причина того, что ранее достаточно редкое сочетание РМЖ и беременности в настоящее время уже не является редкостью, заключается в более позднем возрасте деторождения, а также в том, что когорта больных расширяется за счет включения в нее и тех женщин, РМЖ у которых обнаружен в течение одного года после родов.

Ключевые слова: рак молочной железы, РМЖ при беременности, особенности лечения при РАВС.

Контактная информация:

Иванова Ольга Александровна — ФГБУ НИИ онкологии им Н. Н. Петрова МЗРФ, olalivanova@yandex.ru

Жильцова Елена Константиновна — ФГБУ НИИ онкологии им Н. Н. Петрова МЗРФ, ziltsova@yandex.ru

Иванов Вадим Геннадьевич — ФГБУ НИИ онкологии им Н. Н. Петрова МЗРФ, doctorivanov@msn.com

Попова Раиса Тихоновна — ФГБУ НИИ онкологии им Н. Н. Петрова МЗРФ, olalivanova@yandex.ru

Ермоченкова Анастасия Михайловна — ФГБУ НИИ онкологии им Н. Н. Петрова МЗРФ, selivanovanastia@mail.ru

Введение

Исследования, проведенные шведским национальным реестром здравоохранения, показали, что частота РАВС увеличилась в период между 1963 и 2002 годами с 16,0 до 37,4 на 100 тысяч беременных [3]. Если же включить в оценку не только всех женщин, которые заболели РМЖ во время беременности, но и выполнивших аборт, то частота рака молочной железы ассоциированного с беременностью, возрастает более чем в 7 раз и приближается к соотношению 215,8 на 100 тысяч беременностей. Основная сложность лечения таких пациенток заключается в необходимости соблюдения максимально безопасного подхода с учетом возможной тератогенности проводимого лечения и предположения о более агрессивном течении опухолевого процесса. Надо отметить, что РАВС обладает рядом особенностей по сравнению со стандартной ситуацией. Это касается не только течения опухолевого процесса, но и этиологических аспектов, лечебной тактики и прогноза заболевания.

Цель работы

В представленной работе на основании обзора литературных данных мы попытались проанализировать, какие же основные особенности сочетанного течения РМЖ и беременности позволяют утверждать, что, с одной стороны, это не простая форма опухоли, а с другой — что основные принципы лечения РМЖ можно и нужно соблюдать независимо от наличия беременности.

Материалы и методы

Краеугольным камнем в лечении таких пациенток является вопрос сохранения беременности. Если пациентка настаивает на сохранении беременности, то безопасность плода является главной задачей при выборе лечебной тактики. Обязательное прерывание беременности перед началом лечения является в настоящее время весьма дискуссионным и не носит безальтернативного характера. Как правило, если беременность уже наступила, а опухоль

диагностирована во втором или третьем триместре, то женщина в большинстве случаев принимает решение о перспективном родоразрешении. В первом же триместре прерывание беременности является, наоборот, первым шагом к началу лечения. Однако данные, представленные рядом авторов, свидетельствуют о негативном влиянии аборта на выживаемость, о снижении выживаемости по сравнению с теми случаями, когда беременность была сохранена [5–7].

Серьезной проблемой РМЖ и беременности является и сложность в диагностике. С одной стороны, высокоинформативные методы лучевой диагностики (маммография, КТ) для подтверждения диагноза являются обязательными и имеют явные преимущества, с другой стороны, безопасность плода не позволяет использовать весь имеющийся арсенал средств диагностики, что отражается на частых ложноотрицательных результатах. Использование контрастных препаратов, радиоизотопных веществ также является небезопасным для плода. Стандартное для получения гистологического заключения выполнение диагностической трепанобиопсии может в ряде случаев закончиться образованием длительно не заживающего молочного свища, что может осложнить проводимое неoadъювантное лечение [8]. МРТ молочной железы, где для лучшей визуализации используется контрастное вещество, небезопасно для плода, т.к. проникает через плаценту и, как показал эксперимент с животными, вызывает аномалии развития плода [9–11]. Связанная с ограничением диагностических возможностей постановка правильного диагноза отодвигает начало лечения, что также отражается на его результатах [23]. В то же время ряд авторов делает вывод, что своевременное начало лечения не отражается на выживаемости. Поэтому правильная диагностика и адекватная тактика приводят к одинаковым результатам лечения как у больных РМЖ на фоне беременности, так и у тех женщин, которые заболели РМЖ без беременности.

Использование радиофармпрепаратов и красителей также может стать серьезным препятствием для выполнения биопсии сигнальных лимфатических узлов. Дискутабельной является и степень информативности МГ из-за высокой плотности ткани молочной же-

лезы в молодом возрасте. Анализ гистологических форм РМЖ показал, что при сочетании РМЖ и беременности более часто, чем в общей популяции больных РМЖ, встречаются агрессивные формы опухоли: так, низкая дифференцировка опухоли встречается в 74% случаев, инвазия лимфатических сосудов и опухолевые эмболы в них — в 88%, ЭР и ПР негативные опухоли — в 42% [13]. Чаще отмечается метастатическое поражение периферических лимфатических узлов. Значительно чаще, чем в общей популяции больных, встречаются воспалительные формы РМЖ [14]. Изучение онкомаркеров показало, что уровень СА 15–3 был достоверно выше при РАВС, чем у женщин, не имеющих беременности. При этом стадия, гистологический тип опухоли были идентичны в обеих группах [15].

Большинство авторов [16, 17] приходит к выводу, что опухоли, возникающие во время беременности, более агрессивны, чем те, которые появляются в послеродовом периоде. Этот факт может свидетельствовать о том, что РМЖ во время беременности и в послеродовом периоде имеют отличия. О более агрессивном течении РМЖ во время беременности может свидетельствовать и тот факт, что в клетках опухоли обнаружено повышение протеолиза, который способствует усилению инвазии и метастазированию [18, 19]. В своих исследованиях большинство авторов приходит к выводу, что РМЖ, проявившийся во время беременности, протекает более агрессивно, чем опухоли, которые впервые были выявлены после родоразрешения. Поэтому можно предположить, что РМЖ во время беременности и в послеродовом периоде отличны [18, 19].

Интересны исследования, авторы которых пытались найти связь между ассоциированным с беременностью РМЖ и мутацией гена BRCA1 или BRCA2. Доказано, что частота развития РМЖ у женщин при наличии мутаций BRCA1 или BRCA2 в молодом возрасте выше, а следовательно, и сочетанное развитие РМЖ и беременности более частое. Antoniou A. C. с соавторами сравнил 2 группы женщин с мутацией BRCA1 или BRCA2 генов. Одна группа женщин имела РМЖ, в другой же РМЖ не наблюдался. Авторы отметили наличие корреляции между поздними первыми родами и частотой возникновения РМЖ при мутации BRCA2,

тогда как при наличии мутации BRCA1 этого отмечено не было.

Существовало предположение о том, что количество родов имеет прямую зависимость с развитием РМЖ. Kotsopoulos J. et al. [36] в представленных данных многоцентрового исследования, в которое вошло 11 стран, не выявил у 7243 женщин с мутацией гена BRCA1 или BRCA2 корреляции между числом беременностей и развитием РМЖ. Не подтвердились данные и о роли первой беременности как защите от РМЖ у носителей мутации этого гена. В то же время Cullinane C. A. et al. [35] представили сведения о том, что количество родов имеет отрицательную корреляцию при BRCA1 мутации, а возникновение РМЖ в 2-х летний период после родов случается чаще при BRCA1 мутациях.

Интересны сведения о зависимости частоты развития РМЖ от пола ребенка. Hsieh C. et al. [37] сообщили, что развитие РМЖ в случаях, когда рождаются девочки, встречается чаще (63%), чем при рождении мальчиков (37%). Авторы делают вывод, что пол ребенка (мальчики) оказывает некое протективное действие, хотя причина такого воздействия неизвестна. Любопытно, что при РАВС рожденные в срок дети имели при появлении на свет более низкую массу тела (2,5 кг — средний вес доношенных детей в этой группе), в то время как дети, рожденные от здоровых матерей, имели массу тела не менее 3,1 кг [33].

Характерное во время беременности и в послеродовом периоде усиление обменных процессов, интенсивная клеточная пролиферация, усиленный ангиогенез, относительная инсулинорезистентность [20] способствуют прогрессированию опухолевого процесса [15]. Совокупность таких показателей, как молодой возраст, иммуносупрессивное состояние во время беременности, позволила утверждать многим авторам, что РМЖ при беременности — более тяжелое состояние, чем РМЖ без беременности. Исследованы и биохимические изменения, которые также могут способствовать более агрессивному течению РМЖ во время беременности. Интенсивно вырабатываемый во время беременности и в раннем послеродовом периоде пролактин и его рецепторы связаны с ростом опухолевых клеток и их прогрессированием [18, 19, 21, 22].

Диагностика

Весьма низкая информативность маммографии при РАВС из-за более плотной ткани железы несомненна и не нуждается в комментариях. В то же время использование только УЗИ для диагностики РМЖ является более оправданным методом, несмотря на значительные ограничения и этого метода. Широко используемая в настоящее время биопсия сигнальных лимфоузлов неприменима при РАВС, ибо оценка воздействия на плод технеция неизвестна, а использование синего красителя (isosulfan) может вызвать анафилактическую реакцию у пациентки и стать причиной выкидыша и развития аномалии плода [12].

Особенности лечения при РАВС

Как уже ранее говорилось, необходимость сохранения беременности и обеспечения безопасности плода могут вносить коррективы не только в лечебную тактику, но и в подбор оптимальной дозы препаратов. Плод наиболее восприимчив к химиотерапии в 1-й триместр беременности, а именно, в период органогенеза (возрастает вероятность спонтанных абортов и пороков развития) [24, 25]. В дальнейшем же, во 2–3 триместрах, как было показано, использование цитотоксического лечения не повышает частоты развития пороков по сравнению с общей популяцией детей, рожденных от здоровых женщин [26, 27]. Обзор литературы показал, что применение таксанов во 2-м и 3-м триместре беременности обладает низкой токсичностью для плода [28]. Однако ряд препаратов, такие, например, как метотрексат, обладает abortивным действием, поэтому его использование противопоказано и во 2–3 триместрах. Применяемый для лечения HER2 позитивных опухолей молочной железы Трастузумаб вызывает маловодие и осложнения у плода. Гормонотерапию рекомендовано проводить после родоразрешения из-за тератогенного эффекта в виде гермафродитизма и тромбозов [29–31]. В то же время антрациклины не оказывают ни тератогенного, ни кардиотоксического влияния на плод. Эти данные были подтверждены и после обследования родившихся детей. Колони

Выводы

естимулирующие препараты, которые могут быть использованы для профилактики и лечения нейтропении, также не влияют на здоровье плода [32].

В связи с нередким развитием материнского сепсиса и сепсиса на фоне сниженных показателей крови рекомендуется закончить химиотерапию не позже чем за 30 дней до родоразрешения [32].

Несмотря на сохранение нормальной лактации, кормление во время химиотерапии противопоказано, т.к. практически все препараты активно накапливаются в грудном молоке. Известно также, что собственно химиотерапия вызывает супрессию лактационной способности у более чем 50% женщин [26].

Неоднозначность, порой противоречивость, а вместе с тем актуальность проблемы рака, ассоциированного с беременностью, позволяет полагать, что результаты дальнейших исследований дадут более четкое представление о данном заболевании. Но уже сегодня очевидно, что выявленный на фоне беременности РМЖ не является обязательным условием ее прерывания, а требует тщательного взвешивания всех аргументов за и против сохранения беременности, на основе известных в настоящее время данных. Хотелось бы надеяться, что своевременная диагностика и адекватная лечебная тактика позволят существенно улучшить результаты лечения РМЖ, развившегося на фоне беременности.

Список литературы

1. Mir O., Berveiller P., Ropert S. et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol*, 2008; 19: 607–613.
2. Kahlert S., Bauerfeind I., Strauss A. and Untch M.: Breast cancer treatment during pregnancy — experiences in the department of OB/GYN Grosshadern-Munich and review of international data. *Zentralbl Gynakol*, 2004; 126 (3): 159–166.
3. Andersson T. M., Johansson A. L., Hsieh C. C. et al. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol*, 2009; 114: 568–572. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181b19154.
4. Altekruse S. F., Kosary C. L., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review 1975–2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010. <http://seer.cancer.gov/csr/1975–2007/>, accessed November 5, 2010.
5. Nugent P., O'Connell T. X. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120: 1221–1224.
6. Clark R. M., Chua T. Breast cancer and pregnancy: The ultimate challenge. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1989; 1: 11–18.
7. Deemarsky L., Neishtadt E. Breast cancer and pregnancy. *Breast*, 1981; 7: 17.
8. Schackmuth E. M., Harlow C. L., Norton L. W. Milk fistula: A complication after core breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol*, 1993; 161: 961–962.
9. DeSantis M., Lucchese A., DeCarolis S. et al. Metastatic breast cancer in pregnancy: First case of chemotherapy with docetaxel. *Eur J Cancer Care*, 2000; 9: 235–237.
10. Birchard K. R., Brown M. A., Hyslop W. B. et al. MRI of acute abdominal and pelvic pain in pregnant patients. *Am J Roentgenol*, 2005; 184: 452–458.
11. Webb J. A., Thomsen H. S., Morcos S. K. Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*, 2005; 15: 1234–1240.
12. Yang W. T., Dryden M. J., Gwyn K. et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology*, 2006; 239: 52–60.
13. Elledge R. M., Ciocca D. R., Langone G. and McGuire W. L. Estrogen receptor, progesterone

- receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer*, 1993; 71 (8): 2499–2506.
14. Rio M. C., Bellocq J. P., Gairard B., Rasmussen U. B., Krust A., Koehl C. et al. Specific expression of the pS2 gene in subclasses of breast cancers in comparison with expression of the estrogen and progesterone receptors and the oncogene ERBB2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987; 84 (24): 9243–9247.
 15. Le Doussal V., Tubiana-Hulin M., Friedman S., Hacene K., Spyrtos F. and Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1,262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer*, 1989; 64 (9): 1914–1921.
 16. Pujol P., Daures J. P., Thezenas S., Guilleux F., Rouanet P. and Grenier J. Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause. *Cancer*, 1998; 83 (4): 698–705.
 17. Colleoni M., Rotmensz N., Robertson C., Orlando L., Viale G., Renne G. et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol*, 2002; 13 (2): 273–279.
 18. Russo J., Mailo D., Hu Y. F., Balogh G., Sheriff F. and Russo I. H. Breast differentiation and its implication in cancer prevention. *Clin Cancer Res*, 2005; 11 (2 Pt 2): 931–936.
 19. Russo J., Moral R., Balogh G. A., Mailo D. and Russo I. H. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2005; 7 (3): 131–142.
 20. Sanchez-Barcelo E. J., Cos S., Mediavilla D., Martinez-Campa C., Gonzalez A., Alonso-Gonzalez C. Melatonin–estrogen interactions in breast cancer. *J Pineal Res*, 2005; 38 (4): 217–222.
 21. Tworoger S. S. and Hankinson S. E. Prolactin and breast cancer risk. *Cancer Lett*, 2006; 243 (2): 160–169.
 22. Clevenger C. V. Role of prolactin/prolactin receptor signaling in human breast cancer. *Breast Dis*, 2003; 18: 75–86.
 23. Annane K., Bellocq J. P., Brettes J. P. and Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther*, 2005; 20 (5): 442–444.
 24. Doll D. C., Ringenberg Q. S., Yarbrow J. W. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol*, 1989; 16: 337–346.
 25. Giacalone P., Laffargue F., Bénos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy A French national survey. *Cancer*, 1999; 86: 2266–2272.
 26. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*, 2004; 5: 283–291.
 27. Hahn K. M., Johnson P. H., Gordon N. et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*, 2006; 107: 1219–1226.
 28. Cardonick E., Dougherty R., Grana G. et al. Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *Cancer J*, 2010; 16: 76–82.
 29. Cunha G. R., Taguchi O., Namikawa R. et al. Teratogenic effects of clomiphene, tamoxifen, and diethylstilbestrol on the developing human female genital tract. *Hum Pathol*, 1987; 18: 1132–1143.
 30. Isaacs R. J., Hunter W., Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy—case report and literature review. *Gynecol Oncol*, 2001; 80: 405–408.
 31. Tewari K., Bonebrake R. G., Asrat T. et al. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet*, 1997; 350: 183.
 32. Gaillard B., Leng J. J., Grellet J. et al: Transplacental passage of epirubicin [in French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1995; 24: 63–68.
 33. Ring A. E., Smith I. E., Jones A., Shannon C., Galani E., Ellis P. A. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (18): 4192–4197.
 34. Antoniou A. C., Shenton A., Maher E. R. et al. Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*, 2006; 8: 72.
 35. Cullinane C. A., Lubinski J., Neuhausen S. L. et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*, 2005; 117: 988–991.
 36. Kotsopoulos J., Lubinski J., Lynch H. T. et al. Age at first birth and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*, 2007; 105: 221–228.
 37. Hsieh C., Wu J., Trichopoulos D., Adami H. O., Ekblom A. Gender of offspring and maternal breast cancer risk. *Int J Cancer*, 1999; 81 (3): 335–338.

Тройной негативный рак молочной железы: современное состояние проблемы и не совсем обычный случай лечения

МУФАЗАЛОВ Ф.Ф., ШАРИПОВА Н.С.

В статье представлен обзор литературных данных о клинических исследованиях, посвященных лечению тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ), рассматривается активность существующих таргетных и химиопрепаратов. Описан не совсем обычный случай клинического течения и лечения ТНРМЖ.

The article presents a review of clinical trials of treatment the triple negative breast cancer (TNBC). It considered the activity of existing target agents and chemotherapy. Described is not an ordinary case of the clinical course and treatment of TNBC.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, клинический случай.

Контактная информация:

Муфазалов Фагим Фанисович — заместитель главного врача по радиологии, доктор медицинских наук, профессор, главный радиолог МЗ Республики Башкортостан, вице-президент Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов (РАТРО). ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ республики Башкортостан, г. Уфа.

Шарипова Наиль Саматовна — врач-радиолог ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ республики Башкортостан, г. Уфа, e-mail: sh-nailya27@mail.ru

На сегодняшний день вполне устоявшимся является представление об обязательности назначения химиотерапии при лечении ТНРМЖ [1]. Однако очень сложные и противоречивые вопросы лечения этой тяжелой категории больных еще далеки от своего окончательного решения [2]. Надо признать, что ТНРМЖ сейчас является самой неблагоприятной прогностической формой заболевания, так как даже при HER-2-положительном раке молочной железы (РМЖ) все же имеется мишень воздействия [3]. Лечение «иммуногистохимического» ТНРМЖ цитотоксическими препаратами давало смешанные результаты и имело переменное влияние на отдаленный прогноз, что и стало убедительным доказательством того, что ТНРМЖ неоднороден [4].

Еще в 2011 г. Lehmann и его коллеги путем анализа комплексной экспрессии генов структуры ТНРМЖ выделили следующие его подтипы: базальноподобный 1 и 2 типа (BL1; BL2),

иммуномодуляторный (IM), мезенхимальный (M), мезенхимальноподобный (MSL), протоковый андроген-рецепторный (LAR) [5]. Таким образом, было найдено множество молекулярных точек приложения для конкретного терапевтического агента и проведено немало исследований, тестирующих соответствующие препараты. В настоящее время доступны данные подгрупповых анализов для ТНРМЖ этих исследований.

Что показали эти исследования?

Была изучена частота полного патологического ответа (pCR) при проведении таксансодержащей химиотерапии [5]. Оказалось, что при базальноподобных подтипах (БПРМЖ) она составляет более 60%, при мезенхимальных подтипах — в половину меньше и совсем низкая при андроген-рецепторных формах (рис. 1).

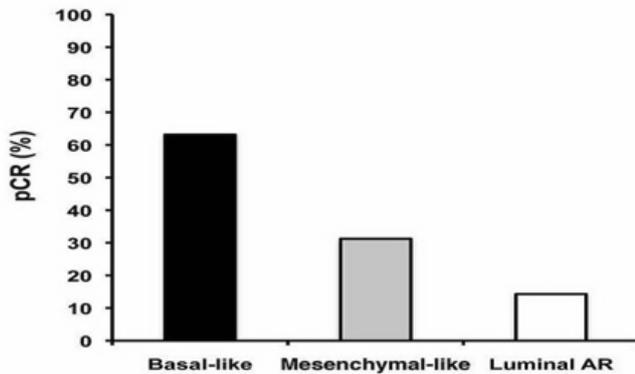


Рис. 1. Эффективность таксансодержащей химиотерапии при ТНРМЖ (по Lehmann et al. / JCI, 2011)

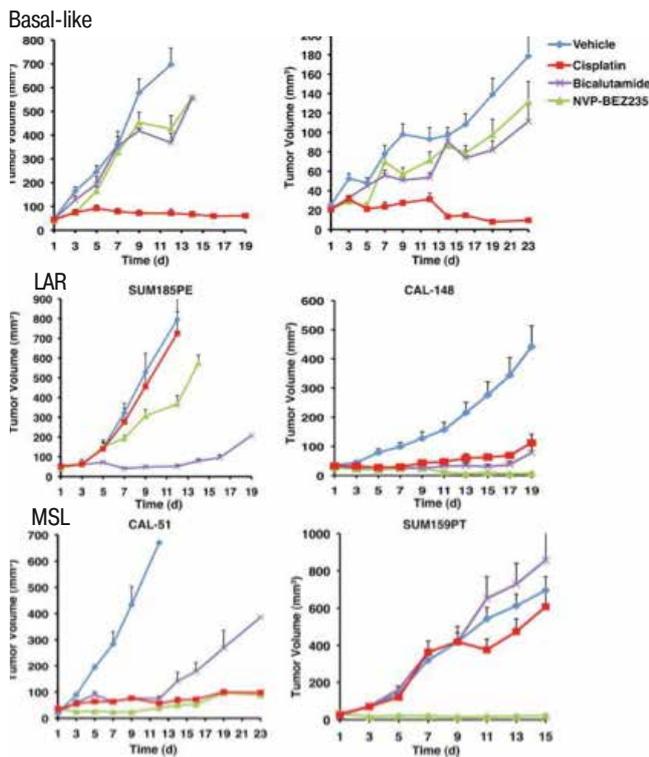


Рис. 2. Чувствительность клеточных линий ТНРМЖ (по Lehmann et al. / JCI, 2012)

На клеточных линиях (рис. 2) было показано, что при БПРМЖ эффективен цисплатин, при мезенхимальноподобном ТНРМЖ — ингибиторы m-TOR, а при LAR — ингибиторы андрогеновых рецепторов — бикалутамид.

Возможная чувствительность ТНРМЖ к препаратам платины и PАРP-ингибиторам в рандомизированных клинических исследованиях была обоснована тем, что BRCA1/2 герминогенные и соматические мутации, вызывающие геномную нестабильность и нарушение репарации ДНК, в общей группе ТНРМЖ встречаются в 20% случаев [6].

По данным Byrski T. (2009 г.), неоадьювантное лечение 25 больных с истинными BRCA мутациями 4 циклами цисплатина в монорежиме дали частоту полного патологического ответа (pCR), равную 72% случаев, но при проведении такого же режима в общей группе ТНРМЖ pCR составила только 22% [7].

Результаты монотерапии метастатического ТНРМЖ платиносодержащими препаратами были незначительными. Двух- и трехкомпонентная терапия была более эффективна, и три рандомизированных исследования описали преимущества этих комбинаций.

В рандомизированном исследовании II фазы второй линии при распространенном ТНРМЖ [8] (табл. 1) добавление цисплатина к метростатической схеме метотрексата с циклофосфамидом привело к увеличению медианы времени до прогрессирования на 6 месяцев (с 7 до 13 месяцев) и общей выживаемости на 4 месяца (с 12 до 16 месяцев). Профиль токсичности был управляемым. Результаты, хотя и казались перспективными, были ограничены незначительными единичными институциональными условиями.

Другое исследование II фазы [9] (табл. 1) продемонстрировало повышение общей частоты ответа (17% против 6%) при добавлении карбоплатина в монотерапию цетуксимабом в группах пациентов с ранее леченным распространенным ТНРМЖ, но результаты выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости находятся на рассмотрении.

В третьем исследовании II фазы [10] было продемонстрировано, что добавление препаратов платины к антрациклин- и /или таксансодержащей химиотерапии в неоадьювантном режиме дает многообещающие результаты

Таблица 1. Показатели выживаемости больных ТНРМЖ при платиносодержащей ПХТ

Исследования при распространенном ТНРМЖ, 1 линия	Общая частота ответа, %	Медиана выживаемости без прогрессирования, месяцы	Медиана общей выживаемости, месяцы
Bhattacharya	–	–	–
Метотрексат+Циклофосфамид+Цисплатин	62	13	16
Метотрексат +Циклофосфамид	33	7	12
TBCRC 001	–	–	–
Карбоплатин+Цетуксимаб	17	2	–
Карбоплатин	6	8	–

Таблица 2. Результаты применения инипариба в лечении ТНРМЖ

Исследования при распространенном ТНРМЖ, 1 линия	Общая частота ответа, %	Медиана выживаемости без прогрессирования, месяцы	Медиана общей выживаемости, месяцы
O'Shaughnessy II фаза BSI-201			
Гемцитабин+Карбоплатин+Инипариб	52	5,9; (HR=0,59 p=0,01)	12,3 (HR=0,57 p=0,01)
Гемцитабин+Карбоплатин	32	3,6	7,7
O'Shaughnessy III фаза BSI-201			
Гемцитабин+Карбоплатин+Инипариб	34	5,1 (HR=0,79p=0,27)	11,8 (HR=0,8 p=0,28)
Гемцитабин+Карбоплатин	30	4,1	11,1

с патологическим полным ответом от 30% до 62%. Наилучшие результаты были получены при использовании интенсифицированных режимов с включением препаратов платины: цисплатин + эпирубицин + паклитаксел, еженедельно в течение 8 недель с поддержкой КСФ. Этот режим позволил добиться pCR у 62% из 74 больных ТНРМЖ, а 5-летняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость составила 76% и 89% соответственно.

В качестве **ингибиторов PARP** был изучен инипариб. Результаты II фазы рандомизированного исследования инипариба с гемцитабином и карбоплатином [11] (табл. 2) заключались в снижении риска прогрессирования на 41% (медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,9 месяца против 3,6) и снижении риска смерти (медиана общей выживаемости — 12,3 месяца против 7,7).

Результаты многоцентрового исследования III фазы [12], оценивающего ту же самую комбинацию инипариба при распространенном ТНРМЖ, не подтвердили ее эффективности: выживаемость без прогрессирования составила 4,1 по сравнению с 5,1 месяца и общая выживаемость — 11,1 по сравнению с 11,8 месяца (табл. 2).

Внутриопухолевая экспрессия VEGF намного выше при ТНРМЖ, чем при не ТНРМЖ [13], что обеспечивает биологическую обоснованность применения **ингибиторов ангиогенеза** для лечения больных ТНРМЖ.

Три исследования лечения метастатического рака в первой линии оценили добавление к химиотерапии бевацизумаба — моноклонального антитела, специфичного для VEGF.

Ретроспективный анализ подгрупп ТНРМЖ (E2100-исследование) показал, что добав-

Таблица 3. Результаты применения бевацизумаба в лечении ТНРМЖ

Исследования при распространенном ТНРМЖ, 1-2 линии	Общий ответ, %	Медиана выживаемости без прогрессирования, месяцы	Медиана общей выживаемости, месяцы	Годичная выживаемость, %
E2100				
Паклитаксел	22	5,3	24,8	74
Паклитаксел+ Бевацизумаб	50	HR=0,42 p<0,0001 10,6	26,5	81,4
AVADO				
Доцетаксел	46	8,1	31,9	76
Доцетаксел + Бевацизумаб 7,5мг/кг	55	HR=0,8 p=0,045 9,0	30,8	81
Доцетаксел + Бевацизумаб 15мг/кг	64	10,0	30,2	84
RiBBOп-1				
Таксан/Антрациклин	38	8,0	23,8	83
Таксан/Антрациклин+ Бевацизумаб	51	HR=0,64 p<0,001 9,2	25,2	81
Капецитабин	24	5,7	21,2	74
Капецитабин+ Бевацизумаб	35	HR=0,69 p<0,001 8,6	29,0	81

ление бевацизумаба к паклитакселу в первой линии снижает риск прогрессирования на 51% и повышает медиану выживаемости без прогрессирования в два раза (10,6 против 5,3 месяца). Сходное снижение риска прогрессирования фиксировалось в исследовании AVADO, где применялась комбинация бевацизумаба с доцетакселом (риск уменьшился на 47%), хотя другое исследование — RiBBOп-1, в котором бевацизумаб добавлялся к химиотерапии, явных преимуществ этого препарата не выявило (табл. 3) [14].

С целью определения эффективности бевацизумаба в комбинации с химиотерапией во II линии терапии метастатического РМЖ было инициировано исследование RIBBON-2 — исследование III фазы [15]. По его результатам, добавление бевацизумаба ко II линии химиотерапии позволило значимо увеличить медиану времени до прогрессирования, причем независимо от режима химиотерапии (табл. 4).

Два клинических испытания оценили бевацизумаб в неоадьювантном режиме [16, 17]. В обоих исследованиях — GeparQuinto и NSABP-B40 — бевацизумаб комбинировали с неоадьювантной антрациклин-таксановой химиотерапией у HER2-отрицательных пациентов. В результате у пациентов, получавших бевацизумаб, наблюдалось общее улучшение патологического полного ответа в сравнении с теми, кто получал только химиотерапию (GeparQuinto — 18,4% против 14,9%, p=0,04; NSABP-40—34,5% против 28,4%, p=0,027) (табл. 5).

Анализ заранее определенной подгруппы пациентов ТНРМЖ (N=663) в исследовании GeparQuinto выявил статистически значимое улучшение патологического полного ответа (39,3% против 27,9%, p=0,003) у пациентов, получавших бевацизумаб, по сравнению с теми, кто получал химиотерапию [16]. В противоположность этому, исследование NSABP-B40

Таблица 4. Результаты применения бевацизумаба в лечении ТНРМЖ

RiBBOn-2	химиотерапия+ бевацизумаб (N=112)	химиотерапия+плацебо (N=47)	p
Непосредственная эффективность, %	41	18	0,0078
1-годичная выживаемость, %	63	50	
Медиана времени до прогрессирования, месяцы	6,0	2,7	0,0006
Общая выживаемость, месяцы	17,9	12,6	0,0534

Таблица 5. Результаты применения бевацизумаба в неoadъювантном режиме

Исследования	Бевацизумаб+химиотерапия (эпирубицин+циклофосфан +доцетаксел), pCR, %		Плацебо+химиотерапия (эпирубицин+циклофосфан +доцетаксел), pCR, %	
	HER-2 отриц. РМЖ	ТНРМЖ	HER-2 отриц. РМЖ	ТНРМЖ
GeparQuinto	18,4 p=0,04	39,3 p=0,003	14,9	27,9
NSABP-B40	34,5 p=0,027	51,3 p=0,44	28,4	47,3

показало, что комбинация бевацизумаба с химиотерапией не повышает патологический полный ответ pCR в подгруппах (N=479; 51,3% против 47,3%, p=0,44) [17].

Исследование BEATRICE III фазы (сравнение стандартной адъювантной химиотерапии с/без бевацизумаба) показало, что добавление бевацизумаба к адъювантной химиотерапии не улучшает результаты лечения больных тройным негативным раком молочной железы (табл. 6). 3-летняя безрецидивная выживаемость составила в группе химиотерапии 82,7% и 83,7% в группе химиотерапия+бевацизумаб (HR=0,87, p=0,18). Характер прогрессирования не отличался в обеих группах. Частота побочных эффектов 3–4 степени составила 57% в группе химиотерапии и 72% в группе химиотерапия+бевацизумаб [18].

Рецепторы тирозинкиназы на клеточной мембране, включая VEGF рецепторы, имеют решающее значение для ангиогенеза. Было

оценено действие двух ингибиторов тирозинкиназы на пролиферацию эндотелиальных клеток при ТНРМЖ. Ни в монотерапии, ни в комбинации с капецитабином или доцетакселом не было выявлено преимуществ сунитиниба по сравнению с контрольной группой [19, 20, 21].

Сорафениб продемонстрировал скромный результат в монотерапии [20, 21]. Однако три рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования IIb фазы продемонстрировали улучшенные общие результаты для комбинаций сорафениба с химиотерапией в первой и во второй линиях лечения метастатического ТНРМЖ [24, 25].

Анализ результатов в заранее определенных подгруппах пациентов ТНРМЖ в исследовании SOLTI-0701 показал улучшение почти на два месяца в медиане выживаемости без прогрессирования при добавлении сорафениба к капецитабину (4,3 против 2,5 месяца) и тенденцию к улучшению выживаемости без

Таблица 6. Результаты применения сорафениба при распространенном ТНPMЖ

Исследования	Медиана выживаемости без прогрессирования, месяцы	Общая выживаемость, месяцы
SOLTI-0701 (N=53) Сорафениб+Капецитабин	4,3 HR=0,596 p=0,3-1,1	17,5
Капецитабин	2,5	16,1
AC01B07 (N=50) Сорафениб+Гемцитабин+Капецитабин	3,1 HR=0,57 p=0,30-1,09	
Плацебо+ Гемцитабин+Капецитабин	2,6	

Таблица 7. Результаты применения цетуксимаба при распространенном ТНPMЖ

1-2 линии химиотерапии при распространенном ТНPMЖ	Общая частота ответа, %	Медиана выживаемости без прогрессирования, месяцы	Медиана общей выживаемости, месяцы
BALI-1 Цисплатин	20	3,7	12,9
Цисплатин+Цетуксимаб	10	1,5	9,4
USOR 04-070 Иринотекан+Капецитабин+Цетуксимаб	49	4,7 (3,8-5,6)	15,5 [10,4-19,2]
Иринотекан+Капецитабин	30	5,1 (4,2-8,1)	12,3 [9,7-22,1]

прогрессирования в исследовании AC01B07 (табл. 6) [25].

Ингибиторы EGFR были вовлечены в качестве таргетной терапии ТНPMЖ на основе частой экспрессии EGFR при иммуногистохимическом анализе тройной негативной опухоли (27%–57%) [26, 27].

Цетуксимаб продемонстрировал хорошие результаты в двух проспективных и в одном ретроспективном анализе рандомизированных исследований II фазы при распространенном ТНPMЖ. Самое большое исследование BALI-1 проспективно оценило добавление цетуксимаба к цисплатину при первой и второй линии лечения ТНPMЖ (табл. 7) [28]. Сочетание было безопасным, с минимальным повышением токсичности в виде угревой сыпи и значительным повышением медианы выживаемости без прогрессирования по сравнению с применением только цисплатина. Однако

данному режиму не удалось улучшить общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (табл. 7). Добавление цетуксимаба к иринотекану и карбоплатину в первой и второй линиях лечения пациентов с метастатическим PMЖ в исследовании USOR04-070 привело к улучшению частоты ответа среди подгрупп пациентов ТНPMЖ: общий ответ составил 49% против 30%. Тем не менее, не было очевидных улучшений ни в выживаемости без прогрессирования ни в общей выживаемости (табл. 7) [29]. В исследовании TBCRC [7] цетуксимаб был добавлен к карбоплатину в группе предварительно леченных пациентов ТНPMЖ. Общая частота ответа составила 17%, повысилась выживаемость без прогрессирования (8 против 2 месяцев) по сравнению с общей исследуемой популяцией. Результаты общей выживаемости находятся на рассмотрении.

Следующее рандомизированное исследование II фазы оценило сочетание эрлотиниба с карбоплатином и доцетакселом в неоадьювантном режиме и продемонстрировало перспективную активность с минимально повышенной токсичностью и патологическим полным ответом 40% [30].

Ретроспективные данные из двух рандомизированных исследований II фазы продемонстрировали скромный ответ гефитиниба в сочетании со стандартной неоадьювантной химиотерапией и отсутствие активности лапатиниба в комбинации с паклитакселом при распространенном ТНРМЖ [31, 32].

Доклинические исследования показали, что активированный mTOR или абберантный фосфатидилинозитол-3-киназный путь повышают чувствительность к ингибиторам mTOR [33, 34], к таким, как эверолимус, и нарушают эпителиально-мезенхимальный переход [5]. Хотя начальные клинические результаты исследования эверолимуса и паклитаксела были обнадеживающими [35, 37], рандомизированное исследование II фазы неоадьювантного лечения базальноподобного РМЖ показало, что комбинация эверолимуса со стандартной химиотерапией значительно не улучшила патологический полный ответ [37].

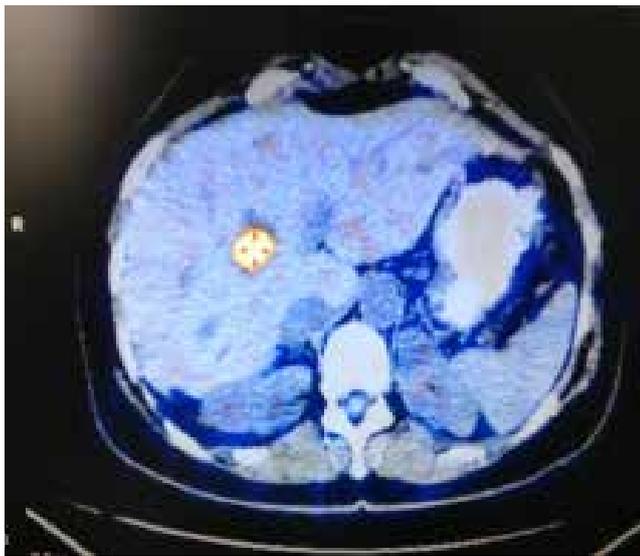
Стартовавшее в августе 2013 г. исследование II фазы (NCT0193116) еще определит роль эверолимуса при лечении ТНРМЖ. Данное исследование предусматривает проведение химиотерапии в режиме: цисплатин 20 мг/м² один раз в неделю (1, 8, 15 дни) и 4 цикла эверолимуса по 10 мг внутрь ежедневно — больным с остаточной опухолью после стандартной химиотерапии. Первичным критерием оценки будет являться ответ опухоли до химиотерапии и каждые 6 недель с начала лечения до прогрессирования заболевания.

Проведенные на сегодняшний день рандомизированные исследования позволяют сделать ряд выводов.

1. Результаты исследований таргетных препаратов в чистом виде и в комбинации с химиопрепаратами, несмотря на биологическую обоснованность их применения во многих случаях, в целом не оправдали ожиданий, хотя продемонстрировали некоторое увеличение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

2. При применении **бевацизумаба** у больных ТНРМЖ наиболее выраженным эффект был во второй линии и в неоадьювантном лечении. Однако прирост показателя выживаемости без прогрессирования остается незначительным (объединенные данные первой линии — 2,7 месяца, второй линии — 3,3 месяца).
3. Результаты исследований для **EGFR и mTOR ингибиторов оказались ничем не примечательными.**
4. Хотя начальные приросты показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости для комбинаций химиотерапии с **PARP ингибиторами были многообещающими** (3,6 и 3,5 месяца), но результаты III фазы были разочаровывающими.
5. Клеточные культуры выявленных подтипов ТНРМЖ продемонстрировали ключевые механизмы прогрессии этих подтипов опухолей, повышенную чувствительность к агентам, направленным на подтип-специфичные канонические пути, в том числе избирательный ответ BL1 и BL2 подтипов на **цисплатин** и повышенную восприимчивость эпителиально-мезенхимальных подтипов к **ингибиторам mTOR**, LAR подтипов — к **бикалутамиду**.
6. Препараты платины при ТНРМЖ наиболее эффективны при истинных наследственных мутациях BRCA1.
7. Оптимальный химиотерапевтический режим не определен. Целесообразно использование режимов химиотерапии с включением **антрациклинов и таксанов**.

В повседневной практике мы все чаще сталкиваемся с очень непростыми задачами определения тактики лечения пациентов с ТНРМЖ. Несмотря на то, что уже имеются определенные знания о характере течения заболевания, выработаны условные стандарты лечения, ряд вопросов по-прежнему не имеет однозначного ответа. Например, всегда ли нужно проводить адьювантную химиотерапию пациентам с ТНРМЖ или насколько «ранним» и «специфичным» является метастазирование при ТНРМЖ? Под наше наблюдение все чаще попадают случаи ТНРМЖ с несколько нетипичными клиническими проявлениями, что предполагает создание новой методологии лечения.



а)

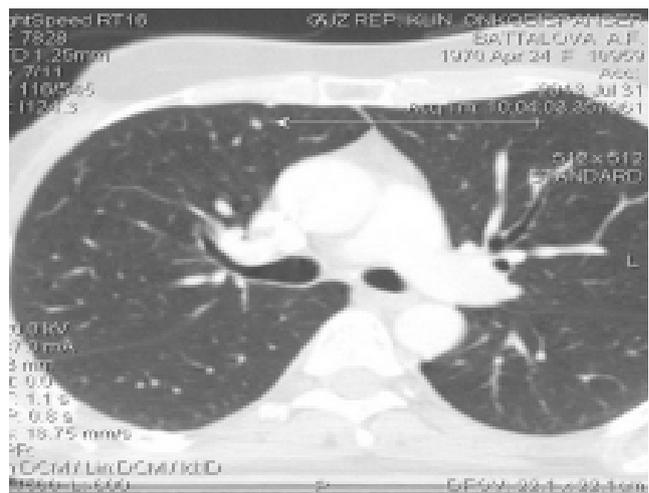


б)

Рис. 5. Позитронно-эмиссионная и компьютерная томография печени (а), легких (б) пациентки Б.А.Ф. от 12.05.2013



а)



б)

Рис. 6. Позитронно-эмиссионная и компьютерная томография печени (а), легких (б) пациентки Б.А.Ф. от 12.05.2013

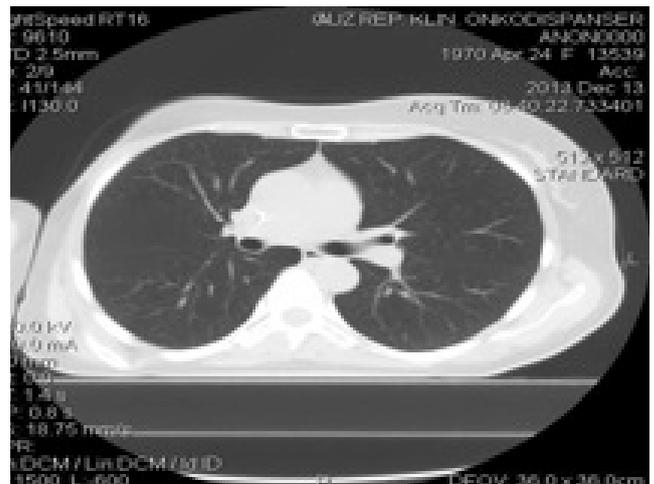
зируются единичные очаги очень маленьких размеров, не накапливающие радиофармпрепарат (рис. 5).

С мая по октябрь 2013 г. проводится 9 курсов полихимиотерапии по схеме: гемцитабин 1600 мг + карбоплатин 250 мг внутривенно в 1 и 8 дни 21-дневного цикла. После 3-х курсов, по данным КТ ОБП, ОГК (рис.6), визуализировался хороший ответ на проводимое лечение в виде уменьшения очагов в печени до бхбмм и в легких справа до 3х3мм. Несмотря на посто-

янную поддержку колониестимулирующими факторами, девятый курс полихимиотерапии привел к некупируемой тромбоцито- и лейкопении, и дальнейшая химиотерапия была приостановлена (по плану лечения 20/12/13 должен был начаться 10 курс, но при всем том, что с 6 по 20 декабря через день вводился нейпоген (в дозе 3 млн) лейкоциты не поднимались выше $1,8 \times 10^9/\text{л}$). По данным КТ, в октябре и декабре 2013 г. продолжал персистировать метастаз в печени, не имевший тенденции к уменьше-



а)



б)

Рис. 7. Компьютерная томография органов брюшной полости (а), органов грудной клетки (б) пациентки Б.А.Ф. от 13.12.2013



Рис. 8. Кожная токсичность при приеме Афинитора у пациентки Б.А.Ф.

нию и прекращению накопления контрастного вещества (рис. 7).

С 4 января 2014 г. пациентка начинает получать ингибитор mTOR — Афинитор по 10 мг в день ежедневно. На фоне приема препарата в первые недели наблюдалась кожная токсичность первой степени (рис. 8) в виде единичных гиперпигментированных папул на тыле кисти.

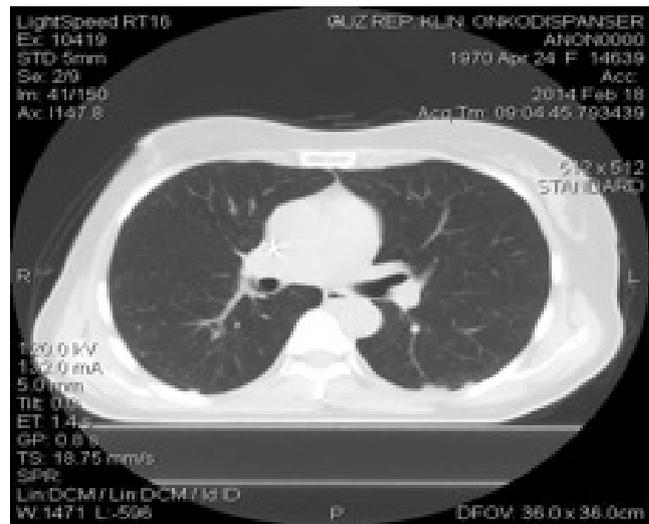
После 7-недельного приема Афинитора на контрольных КТ-исследованиях всего тела в печени и легких очаги не визуализируются, новых очагов также не выявлено (рис. 9).

Таким образом, резюмируя данное клиническое наблюдение, можно отметить, что даже при тотальной онкологической отягощенности наследственности по материнской линии (у всех 5 женщин в 2-х поколениях выявлен рак молочной железы и/ или яичников) у пациенток с ТНPMЖ может отсутствовать BRCA-герминогенная мутация.

Заметим также, что больной после выявления опухоли было проведено только местное лечение, и, несмотря на отсутствие адъювантной химиотерапии, рецидива и метастаза не



а)



б)

Рис. 9. Компьютерная томография печени (а), легких (б) пациентки Б.А.Ф. от 18.02.2014

было в течение 5 лет, а первый появившийся метастаз был в печени.

Химиотерапия (гемцитабин+цисплатин) и таргетная терапия ингибиторами m-TOR во второй линии оказались эффективными и привели к полному ответу метастатических опухолей.

И, наконец, несмотря на тщательный скрининг, ТНРМЖ может развиваться в промежутке

между ежегодными маммографиями и иметь вполне ощутимый размер при первичном выявлении (в данном случае — 2,0 см в диаметре). В связи с чем возможно рассмотрение вопроса о проведении маммографии в качестве скрининга чаще 1 раза в год у тщательно отобранного (как в данном случае) контингента из «группы риска».

Список литературы

1. Семиглазов В. Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы. — М. — RUSSCO. — 2013. — № 4. — С. 1–3.
2. Коваленко Е. И. Адьювантная терапия тройного негативного рака молочной железы // Видеоматериалы Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы», Москва, 22–24 января 2014 г. — <http://www.rosoncweb.ru/events/2014/01/22/archive/>
3. Жукова Л. Г. Современные возможности терапии метастатического рака молочной железы с тройным негативным фенотипом // Материалы Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы», Москва, 22–24 января 2014 г. — М., 2014. — С. 235–241.
4. Haffty B. G., Yang Q., Reiss M. et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer // J Clin Oncol. — 2006; 24: 5652–5657.
5. Lehmann B. D., Bauer J. A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies // J Clin Invest. — 2011; 121: 2750–2767.
6. Gonzalez-Angulo A.M., Timms K. M., Liu S. et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer // Clin Cancer Res. — 2011; 17: 1082–1089.
7. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // Breast Cancer Res Treat. — 2009; 115: 359–363.
8. Bhattacharyya G. S., Basu S., Agarwal V. et al. Single institute phase II study of weekly cisplatin and metronomic dosing of cyclophosphamide and methotrexate in second line metastatic breast cancer triple-negative // Eur J Cancer. — 2009.

9. Carey L. A., Rugo H. S., Marcom P. K. et al. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer // *J ClinOncol.*— 2008; 26 (Abstr 1009, presented data — ASCO Annual Meeting 2008).
10. Frasci G., Comella P., Rinaldo M. et al. Preoperative weekly cisplatin–epirubicin–paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer // *AnnOncol.*— 2009; 20: 1185–1192.
11. O’Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J. E. et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer // *N Engl J Med.*— 2011; 364: 205–214.
12. O’Shaughnessy J., Schwartzberg L. S., Danso M. A. et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/ carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) // *J ClinOncol.*— 2011; 29: (Abstr 1007, presented data — ASCO Annual Meeting 2011).
13. Linderholm B. K., Hellborg H., Johansson U. et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer // *Ann Oncol.*— 2009; 20:1639–1646.
14. O’Shaughnessy J., Dieras V., Glaspy J. et al. Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) // *Cancer Res.*— 2009; 69: (Abstr 207, presented data — SABCS 2009).
15. Brufsky A., Valero V., Tiangco B. et al. Impact of bevacizumab (BEV) on efficacy of second-line chemotherapy (CT) for triple-negative breast cancer (TNBC): analysis of RIBBON-2 // *J ClinOncol.*— 2011; 29: (Abstr 1010, presented data — ASCO Annual Meeting 2011).
16. VonMinckwitz G., Eidtmann H., Rezai M. et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer // *N Engl J Med.*— 2012; 366:299–309.
17. Bear H. D., Tang G., Rastogi P. et al. The effect on pCR of bevacizumab and/ or antimetabolites added to standard neoadjuvant chemotherapy: NSABP protocol B-40 // *J ClinOncol.*— 2011; 29: (Abstr LBA 1005, presented data — ASCO Annual Meeting 2011).
18. Cameron D., Brown J., Dent R. et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial // *J The Lancet Oncol.*— 2013; 14:933–942.
19. Curigliano G., Pivot X., Cortes J. et al. A randomized phase II study of sunitinib vs. standard of care for patients with previously treated advanced triple-negative breast cancer // *Cancer Res.*— 2010; 70: (Abstr P6–12–02, presented data — SABCS 2010).
20. Wildiers H., Fontaine C., Vuylsteke P. et al. Multicenter phase II randomized trial evaluating antiangiogenic therapy with sunitinib as consolidation after objective response to taxane chemotherapy in women with HER2-negative metastatic breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.*— 2010; 123: 463–469.
21. Burstein H. J., Elias A. D., Rugo H. S. et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane // *J ClinOncol.*— 2008; 26: 1810–1816.
22. Moreno-Aspitia A., Morton R. F., Hillman D. W. et al. Phase II trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer previously exposed to anthracyclines or taxanes: North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic Trial N0336 // *J ClinOncol.*— 2009; 27: 11–15.
23. Bianchi G., Loibl S., Zamagni C. et al. Phase II multicenter, uncontrolled trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer // *Anticancer Drugs.*— 2009; 20:616–624.
24. Gomez P., Roche H., Costa F. et al. Overall survival data from SOLTI-0701: a multinational, double-blind, placebo-controlled, randomized phase 2b study evaluating the oral combination of sorafenib and apicitabine in patients with locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer // *Cancer Res.*— 2010;70: (Abstr P2–16–01, presented data — SABCS 2010).
25. Hudis C., Tauer K. W., Hermann R. C. et al. Sorafenib (SOR) plus chemotherapy (CRx) for patients (pts) with advanced (adv) breast cancer (BC) previously treated with bevacizumab (BEV) // *J ClinOncol.*— 2011; 29: (Abstr 1009, presented data — ASCO Annual Meeting 2011).
26. Viale G., Rotmensz N., Maisonneuve P. et al. Invasive ductal carcinoma of the breast with the «triple-negative» phenotype: prognostic

- implications of EGFR immunoreactivity // *Breast Cancer Res Treat.* — 2009; 116: 317–328.
27. Rakha E. A., El-Sayed M.E., Green A. R. et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer // *Cancer.* — 2007; 109: 25–32.
28. Baselga J., Stemmer S., Pego A. et al. Cetuximab + cisplatin in estrogen receptor-negative, progesterone receptor-negative, HER2-negative (triple negative) metastatic breast cancer: results of the randomized phase II BALI-1 trial // *Cancer Res.* — 2010; 70: (Abstr PD01–01, presented data — SABCs 2010).
29. O'Shaughnessy J., Weckstein D., Vukelja S. et al. Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/ carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer // *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106: S32 (Abstr 308, presented data — SABCs 2007).
30. Sharma P., Khan Q. J., Kimler B. F. et al. Results of a phase II study of neoadjuvant platinum/ taxane based chemotherapy and erlotinib for triple negative breast cancer // *Cancer Res.* — 2010; 70: (Abstr P1–11–07, presented data — SABCs 2010).
31. Finn R. S., Press M. F., Dering J. et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and epidermal growth factor receptor expression and benefit from lapatinib in a randomized trial of paclitaxel with lapatinib or placebo as first-line treatment in HER2-negative or unknown metastatic breast cancer // *J Clin Oncol.* — 2009; 27: 3908–3915.
32. Rakha E. A., El-Sayed M.E., Green A. R. et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer // *Cancer.* — 2007; 109: 25–32.
33. Noh W. C., Mondesire W. H., Peng J. et al. Determinants of rapamycin sensitivity in breast cancer cells // *Clin Cancer Res.* — 2004; 10: 1013–1023.
34. Yu K., Toral-Barza L., Discafani C. et al. mTOR, a novel target in breast cancer: the effect of CCI-779, an mTOR inhibitor, in preclinical models of breast cancer // *EndocrRelat Cancer.* — 2001; 8: 249–258.
35. Mayer I., Burris H., Bendell J. et al. A phase Ib trial of RAD001, an mTOR inhibitor, with weekly cisplatin and paclitaxel in patients with HER2-negative metastatic breast cancer // *Cancer Res.* — 2009; 69: (Abstr 3093, presented data — SABCs 2009).
36. Andre F., Campone M., O'Regan R. et al. Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab // *J Clin Oncol.* — 2010; 28: 5110–5115.
37. Gonzalez-Angulo A.M., Green M. C., Murray J. L. et al. Open label, randomized clinical trial of standard neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel followed by FEC (T-FEC) versus the combination of paclitaxel and RAD001 followed by FEC (TR-FEC) in women with triple receptor-negative breast cancer (TNBC) // *J Clin Oncol.* — 2011; 29: (Abstr 1016, presented data — ASCO Annual Meeting 2011).

Клинико-экономический анализ применения препарата дегареликс (Фирмагон) для лечения больных с распространённым гормонозависимым раком предстательной железы

ПЛАВИНСКИЙ С. Л., ШАБАЛКИН П. И.

Рак предстательной железы является распространённым онкологическим заболеванием среди мужского населения. Данное заболевание характеризуется достаточно длительным течением, и на начальных стадиях его диагностика затруднена. Ключевым маркером, который используется при диагностике рака предстательной железы является – простатоспецифический антиген. Хирургическое лечение рака предстательной железы является наиболее широко используемым и эффективным, однако оно не показано больным метастатическим раком предстательной железы. В настоящее время существует большой арсенал лекарственных препаратов для достижения медикаментозной кастрации. Наиболее перспективным лекарственным препаратом из группы антагонистов ГнРг является дегареликс. Его эффективность доказана в ходе крупных рандомизированных клинических исследований. Но учитывая высокую стоимость терапии дегареликсом, необходимо провести клинико-экономическую оценку его применения. Проведенный для дегареликса анализ влияния на бюджет, продемонстрировал, что его применение сопровождается экономией бюджетных средств.

Ключевые слова: дегареликс, рак предстательной железы, анализ влияния на бюджет.

Контактная информация:

Плавинский Святослав Леонидович — д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, e-mail: s.plavinskij@gmail.com

Шабалкин Павел Игоревич — к.м.н, ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, e-mail: p.shabalkin@gmail.com

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из самых распространённых онкологических заболеваний у мужчин, в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний у мужчин РПЖ уступает только раку легкого. Чаще всего, это заболевание обнаруживается у мужчин старше 50 лет. Вероятность развития рака предстательной железы увеличивается с возрастом: частота выявления заболевания у мужчин в возрасте 40–60 лет составляет от 1 до 2%, тогда как в возрасте от 60 до 80 лет — уже около 16% [1].

По данным специалистов НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РНИМУ им. Н.И. Пирогова [2] социально-экономическое бремя рака предстательной железы с учетом общих затрат на лечение всех пациентов с этим заболеванием в России составляет около 3,7 млрд. рублей в год. В указанном исследовании оценка расходов государства (включая систему здравоохранения) выполнена в расчете на всех больных, страдающих РПЖ в РФ в 2009 г., включая впервые выявленных. Экономическое бремя болезни в 2009 г. составило 3.674.032.748 руб., затраты на 1 больного — 33.270 руб. в год. Более половины расхо-

дов (65,35%) связано с впервые выявленными в отчетном году случаями заболевания. Основную часть экономического бремени РПЖ в РФ (73,13%) составляют прямые медицинские затраты, меньшая доля приходится на прямые немедицинские затраты (19,70%) и косвенные потери государства (7,17%) [2].

На ранних стадиях РПЖ может не иметь клинических симптомов, что определяет целесообразность проведения мероприятий, направленных на внедрение скрининга РПЖ. Диагностика РПЖ базируется на сочетанном использовании 4-х компонентов [3]:

- теста на простатоспецифический антиген (ПСА),
- пальпации простаты через прямую кишку,
- трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) и
- трансректальной пункционной биопсии предстательной железы.

Простатоспецифический антиген продуцируется секреторным эпителием предстательной железы и является протеолитическим ферментом, участвующим в поддержании оптимальных реологических параметров семенной жидкости. В физиологических условиях концентрация ПСА в сыворотке крови не превышает 2,5–4 нг/мл. При раке простаты, доброкачественной гиперплазии, простатите и других патологических состояниях, сопровождающихся нарушением барьерной функции базального слоя клеток и базальной мембраны простатических желез, уровень ПСА сыворотки крови существенно повышается [4]. Таким образом, тест на ПСА является важнейшим компонентом диагностики РПЖ, однако не может рассматриваться как высокоспецифический маркер злокачественной опухоли. В тоже время ПСА является важным прогностическим фактором и ключевым маркером для контроля эффективности проводимой гормональной терапии при РПЖ.

Лечебная тактика при РПЖ определяется распространенностью опухолевого процесса. Согласно практическим рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов и Российского научного общества онкологов-химиотерапевтов по лечению рака предстательной железы, при локализованных формах РПЖ выполняется радикальная простатэктомия (РПЭ)

или проводится радикальная лучевая терапия [3,4]. В случае выявления гормоночувствительного местно-распространенного и метастатического РПЖ основным методом лечения является длительная гормональная терапия. Терапия осуществляется в форме андрогенной депривации — кастрации хирургической либо медикаментозной и/или посредством применения антиандрогенных препаратов, нарушающих взаимодействие дигидротестостерона с рецепторами андрогенов в опухолевых клетках. Хирургическая кастрация ограничивается выполнением двухсторонней орхиэктомии или двухсторонней энуклеации паренхимы яичек. Медикаментозная кастрация достигается назначением агонистов или антагонистов гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ) [3,4].

Другим подходом к блокаде андрогенной стимуляции опухоли является применение антиандрогенов. Антиандрогены могут использоваться как самостоятельный вариант лечения (монотерапия), а также в сочетании с хирургической кастрацией или аналогами ЛГРГ — максимальной андрогенной блокадой (МАБ). Выделяют стероидные (ципротерона ацетат) и нестероидные (бикалутамид, флутамид) антиандрогенные препараты. Существенных различий в эффективности лечения распространенного РПЖ между стероидными и нестероидными антиандрогенами не выявлено. Антиандрогенные препараты применяются длительно, иногда в течение нескольких лет, вплоть до развития вторичной гормонорезистентности опухоли. Результаты исследований, в которых оценивалась эффективность антиандрогенов, не являются настолько убедительными, как исследования эффективности агонистов ГнРГ [3].

В ходе многоцентровых рандомизированных исследований доказано, что применение максимальной андрогенной блокады (МАБ) на начальных этапах лечения не улучшает отдаленных результатов по сравнению с другими вариантами гормональной терапии. Поэтому орхиэктомия, применение аналогов ГнРГ и МАБ являются сопоставимыми по эффективности методами лечения распространенного РПЖ. Переход на МАБ оправдан только в тех случаях, когда терапевтические возможности кастрации и антиандрогенов, используемых по отдельности, исчерпаны [3,4].

Перечисленные выше виды терапии РПЖ имеют доказанную эффективность и широко применяются в клинической практике, однако данные виды лечения существенно ухудшают качество жизни пациента. В последнее десятилетие велись активные исследования для поиска новых терапевтических опций для лечения РПЖ. Появление нового класса лекарственных препаратов для лечения РПЖ — антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) расширяет возможности для продления жизни большим РПЖ при сохранении ее качества.

К группе антагонистов ГнРГ относится препарат — дегареликс. Дегареликс является селективным антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона. Дегареликс способен конкурентно и обратимо связывать гипофизарные ГнРГ-рецепторы, резко снижая выход гонадотропинов, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Таким образом, понижается секреция тестостерона (Т) в семенниках. В отличие от агонистов ГнРГ, антагонисты этого гормона не индуцируют выброс ЛГ с последующей активацией выброса тестостерона, развитием опухоли и возможным симптоматическим обострением после начала лечения. Дегареликс вводится подкожно в дозе 240 мг в начале терапии и затем 1 раз в месяц в поддерживающей дозе 80мг. Дегареликс зарегистрирован в России для лечения прогрессирующего гормонозависимого рака предстательной железы [5]. Его клиническая эффективность и безопасность подтверждена в ходе многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

В рандомизированном исследовании III фазы — CS-21 [6], эффективность и безопасность дегареликса оценивалась в сравнении со стандартной терапией РПЖ агонистом ГнРГ — лейпрорелином, наблюдение велось в течении 1 года, а затем продолжилось в рамках расширенного исследования CS — 21A в течении еще 5-ти лет, в настоящее время опубликованы данные за период 2-х летнего наблюдения в ходе указанного исследования [7].

Все пациенты, включенные в исследование CS — 21, имели гистологически подтвержденный РПЖ, и имели показания к назначению гормональной терапии. Всего было включено 610 пациентов, 207 пациентов получали дегареликс в стандартной дозе (240 мг в первый

месяц однократно, и затем 80мг ежемесячно), 202 пациента получали дегареликс в увеличенной дозе 160 мг ежемесячно и 201 пациент получали лейпрорелин в дозе 7,5 мг в месяц в течении 1 года. Допускалась терапия антиандрогенами в группе лейпрорелина по решению исследователя [6].

Оценивалось влияние различных доз дегареликса на снижение уровня тестостерона. Проводилась оценка вероятности появления пиков и микроволн тестостерона. Оценивался контроль уровня ПСА и показатели качества жизни пациентов, безопасность и переносимость терапии дегареликсом. У пациентов, получавших дегареликс, отмечалось быстрое снижение уровня тестостерона до кастрационного уровня (≤ 0.5 нг/мл между 28–364 днями наблюдения). Этот эффект сохранялся на протяжении всего курса лечения во всех группах наблюдения. Дегареликс достоверно быстрее, чем лейпрорелин снижал уровень тестостерона и ПСА. На 3 день терапии 96.1% пациентов в группах дегареликса имели кастрационный уровень тестостерона, в группе лейпрорелина уровень тестостерона к 3 дню не изменился и достиг кастрационного уровня только у 18% пациентов к 14 дню от начала терапии [6]. Появление пиковых значений уровня тестостерона и микроволн было отмечено у 80% пациентов получавших лейпрорелин, против 0% в группах дегареликса. На 14 день от начала терапии уровень ПСА достоверно быстрее снижался в группах дегареликса. У 64% и 65% пациентов, получавших дегареликс отмечалось достоверное снижение уровня ПСА, в то время как в группе леупролида только у 18% больных была выявлена аналогичная динамика [6].

Анализ контроля уровня ПСА в исследовании CS-21 продемонстрировал достоверное снижение риска повышения уровня ПСА и риска смерти для пациентов получавших дегареликс. По результатам исследований CS-21 и CS-21A, спустя 3 года в группе дегареликса отмечено достоверное ($p=0,05$) увеличение на 34% выживаемости без прогрессирования заболевания определяемого по уровню ПСА. Было показано достоверное ($p=0,01$) увеличение выживаемости на 7 месяцев у 25% пациентов с исходным уровнем ПСА ≥ 20 нг/мл в течение 3-х летнего наблюдения. У пациентов переведенных спустя 1 год от начала тера-

пии из группы лейпрорелина на терапию дегареликсом, на фоне применения дегареликса частота событий (нарастание уровня ПСА или смерть) составляла 0,08 событий, в то время как на фоне предшествующей терапии лейпрорелином — она составляла 0,2 события в год ($p=0,003$) [6,7].

Дегареликс не вызывал пикового повышения или возникновения микроволн тестостерона. В группе лейпрорелина 11% пациентов потребовали добавления антиандрогенной терапии, в группах дегареликса ни один пациент не нуждался в добавлении антиандрогенной терапии.

Дегареликс и лейпрорелин продемонстрировали сходный профиль безопасности и переносимости. Наиболее частые побочные эффекты были связаны с андрогенной депривацией, т.е. приливы, увеличение веса и др. Большинство из них были легкой и умеренной интенсивности и не требовали медикаментозной коррекции или отмены препарата. Дегареликс показал большую частоту развития местных реакций в месте инъекций, что вероятно связано с различным способом введения препаратов, дегареликс вводился подкожно, а лейпрорелин внутримышечно. Большинство местных реакций на дегареликс происходило при введении первой дозы — 240 мг. В группах получавших дегареликс отмечался достоверно более низкий уровень побочных эффектов таких, как инфекция мочевыводящих путей, боли в мышцах и суставах. При использовании дегареликса не отмечено дозозависимых системных аллергических реакций. При оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений в рамках данного исследования была выявлена тенденция к уменьшению кардиоваскулярных осложнений в группе Дегареликса. Кроме того, результаты мета-анализа с включением 2328 пациентов свидетельствуют о снижении риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне годичной курсовой терапии дегареликсом на 56% в сравнении с агонистами ГнРГ. Агонисты ГнРГ успешно использовались в качестве антиандрогенной терапии в течение последних 25 лет, их применение у больных РПЖ оправдано с позиции доказательной медицины. Однако, их использование ограничено развитием пиков уровня тестостерона; внезапными обострениями симптомов заболевания; микроволнами и резкими колебаниями уровня тестостерона;

системными побочными эффектами и часто требует проведения сопроводительной антиандрогенной терапии. В отличие от агонистов ГнРГ, антагонист ГнРГ дегареликс имеет прямой последовательный механизм действия, который обеспечивает: быстрое и полное снижение уровней ПСА и тестостерона до кастрационного уровня и обеспечивает их стабильный контроль на протяжении длительного времени [9]. При применении антагонистов ГнРГ отсутствует необходимость в сопроводительной антиандрогенной терапии для предотвращения внезапной «вспышки», что повышает уровень приверженности пациентов к лечению и сопровождается сохранением качества жизни у больных РПЖ [9].

Как показали рандомизированные клинические исследования, дегареликс обладает большей клинической эффективностью по сравнению с лейпрорелином, имеет сопоставимый профиль безопасности, простой и удобный режим дозирования, терапия дегареликсом не требует назначения сопроводительной антиандрогенной терапии.

Материалы и методы.

Большинство пациентов с распространенным гормонозависимым раком предстательной железы нуждаются в постоянном длительном применении дорогостоящих лекарственных препаратов. Эти препараты различаются как по своему механизму действия, так и по стоимости. Применение аналогов ГнРГ и антагонистов ГнРГ позволяет значительно увеличить продолжительность жизни у больных РПЖ, сократить число рецидивов опухоли и снизить инвалидизацию больных РПЖ, что обуславливает высокую социальную значимость обеспечения этой категории пациентов современными высокоэффективными препаратами.

Этот аспект обуславливает важность проведения клинико-экономического анализа терапии больных гормонозависимым РПЖ с применением инновационного лекарственного препарата дегареликса (Фирмагон) в сравнении с наиболее широко применяемыми в России в настоящее время препаратами — аналогами ГнРГ, лейпрорелином, трипторелином, бусерелином, гозерелином.

Исследование было проведено методом моделирования с использованием методологии анализа «влияния на бюджет». При анализе влияния на бюджет были сделаны следующие предположения:

1. Распределение получающих аналоги ГнРГ соответствует таковому в третьем квартале 2012 года (IMS Health)
2. Препарат дегареликс назначается только пациентам с вновь выявленным раком предстательной железы. Схема назначения базируется на первоначальном введении дозы в 240 мг, с дальнейшим применением препарата в дозе 80 мг один раз в месяц (каждые 28 дней).
3. Количество новых случаев рака предстательной железы (III-IV стадий) соответствует таковому в 2011 году
4. 50% лиц, у которых выявляется РПЖ III стадии имеют стадию IIIВ
5. 90% лиц с III-IV стадиями РПЖ имеют гормонопозитивный рак
6. 70% лиц с гормонопозитивным раком будут получать аналоги ГнРГ
7. Горизонт оценки влияния на бюджет составляет 3 года (144 недели)
8. Заболеваемость в течение этого периода и стоимости терапии не меняются.
9. В отсутствие дегареликса препараты назначаются согласно их удельному весу в третьем квартале 2012 года
10. 11% пациентов на аналогах ГнРГ требуют назначения бикалутамида для предотвращения тестостероновых «вспышек». Была использована зарегистрированная в действующем перечне ЖНВЛП предельно допустимая оптовая цена с учетом НДС 10% для препарата бикалутамид «Каби», таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг N 28, составляющая 3383,77 руб.
11. Предполагается, что при назначении дегареликса у 35% возникнут осложнения в месте инъекции, что потребует дополнительного амбулаторного визита к врачу-онкологу (стоимость визита взята по данным генерального тарифного соглашения по городу Санкт-Петербургу за 2012 год). При назначении аналогов ГнРГ у 9%, а дегареликса — у 5% возникнут осложнения в виде артропатий, что также потребует визита к врачу.
12. Предполагается, что эффективность всех используемых аналогов ГнРГ в лечении рака предстательной железы одинаковая. Клинические данные о сравнительной эффективности дегареликса и аналога ГнРГ взяты из исследования CS-21 [7] и опубликованных данных его расширенной фазы CS-21A [8]. Данное исследование было выбрано исходя из того, что оно является одной из работ, в которой дегареликс напрямую в открытом исследовании сравнивается с аналогом ГнРГ.
13. Стоимость упаковки препарата взята из данных IMS Health по третьему кварталу 2012 года в системе ОНЛС и пересчитана в рубли по курсу 40 руб/евро.
14. Базовый сценарий предполагает, что дегареликс получают 50% лиц, с вновь выявленным раком предстательной железы IIIВ — IV стадий
15. Рассматриваются два ценовых сценария: стоимость дегареликса после включения в перечень ЖНВЛП и его присутствия в системе ОНЛС оказывается на 25% ниже нынешней цены и стоимость дегареликса на 29% ниже нынешней цены. Исходная стоимость препарата дегареликс (Фирмагон) 120 мг N 2 была принята равной 17630 руб., 80 мг N 1—8200 руб (информация компании-производителя).

Результаты и обсуждение

В настоящий момент наиболее широко используемыми препаратами для лечения РПЖ являются препараты, которые вводятся пациенту один раз в месяц (табл. 1), исключением является только Золадекс 10,8 вводимый раз в три месяца. Лидирующими по объему рынка являются гозерелин и бусерелин, а трипторелин получают почти 18%.

Анализируемая модель предполагала, что в отсутствие в системе ОНЛС дегареликса нынешняя процентная структура назначения препаратов сохранится на протяжении ближайших трех лет. При этом ежегодно будет диагностироваться новых 5897 случаев РПЖ, требующих назначения препаратов этой группы.

Таблица 1.

Процентное распределение препаратов, применяемых для лечения РПЖ (расчеты на основании количества упаковок в системе ОНЛС, 3 квартал 2012 года, IMS Health)

Препарат	МНН	Доля
Декапептил депо	Трипторелин	0,84%
Диферелин 3,75	Трипторелин	9,54%
Диферелин 11,25	Трипторелин	7,37%
Бусерелин депо	Бусерелин	21,90%
Золадекс 10,8	Гозерелин	22,28%
Золадекс 3,6	Гозерелин	37,33%
Элигард	Лейпрорелин	0,73%

В случае сохранения нынешней структуры назначения аналогов ГнРГ расходы бюджета на гормонотерапию вновь выявленных случаев РПЖ составят 3,05 млрд. руб. за три года. В том случае, если дегареликс будет назначаться 50% лиц с вновь выявленным РПЖ расходы бюджета составят 2,9 млрд. руб. или на 158,9 млн. руб. меньше, чем в отсутствие данного препарата. Если стоимость препарата будет на 29% меньше нынешней цены, расходы бюджета составят 2,8 млрд. руб. или на 231,9 млн. руб. меньше (Таблица 2). Для того, чтобы расходы бюджета в базовом случае (50% получают дегареликс) не изменились, необходимо, чтобы цена препарата снизилась, как минимум, на 16,3%.

Таблица 2.

Расходы на лечение новых случаев РПЖ на протяжении трех лет (млн. руб)

Год	Сохранение нынешних условий, млн. руб.	Дегареликс (25% снижение цены) млн. руб.	Дегареликс (29% снижение цены) млн. руб.
1	509	493	480
2	1018	965	941
3	1527	1437	1401
За 3 года	3054	2895	2822
Экономия средств		159	232

Для оценки чувствительности полученного результата к изменениям доли пациентов, принимающих дегареликс, модель была перерасчитана с изменением этой доли от 10% до 80% пациентов, требующих терапии. Было установлено, что с ростом числа пациентов, принимающих дегареликс, линейно увеличивается экономия бюджета. Для модели, в которой стоимость препарата была на 25% ниже нынешней цены, прирост доли пациентов на 10% приводил к экономии бюджетных средств на 32 млн. руб., а для ситуации, в которой стоимость препарата была на 29% ниже существующей цены, прирост доли пациентов на 10% приводил к экономии бюджетных средств на 46 млн. руб. Соответственно, если на долю препаратов, используемых для лечения РПЖ приходится 70%, экономия средств бюджета составит 222 млн. руб. в случае снижения цены на 25%, а в случае снижения цены на 29% — 325 млн. руб.

В ходе данного анализа с применением метода моделирования было проведено сравнение двух тактик лечения наиболее тяжелых пациентов с распространенным гормонозависимым раком предстательной железы, включающих существующие препараты аналоги ГнРГ и антагонист ГнРГ — дегареликс (Фирмагон).

Анализ «влияния на бюджет» продемонстрировал, что применение препарата дегареликс (Фирмагон), обладающего высокой эффективностью, также сопряжено с экономией бюджетных средств. В этой связи применение дегареликса при лечении больных местно-распространенным или метастатическим РПЖ может быть признано оптимальной терапевтической опцией.

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой, М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2012.
2. Е. В. Деркач, В. И. Игнатъева, В. И. Широкопад и соавт. Социально-экономическое бремя рака предстательной железы в Российской Федерации, 2012 г.
<http://www.hta-rus.ru/magazine-archive/117-otsialno-ekonomicheskoe-bremya-raka-predstatelnoy-zhelezyi-v-ossiyskoy-ederatsii/>
3. Рекомендации по лечению рака предстательной железы Европейской Ассоциации урологов
<http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>
4. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных раком предстательной железы Российского научного общества онкологов химиотерапевтов, 2012 г.
http://www.rosoncoveb.ru/library/treatment/RUSSCO/2012/russco_advices_25.pdf
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата дегареликс.
http://www.vidal.ru/drugs/firmagon__28759
6. Klotz L., Boccon Gibod L., Shore N. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12 month, comparative, randomized, open-label, patients with prostatecancer BJU. Int. — 2008.— Vol.102.— P.1531–1538
7. Boccon-Gibod L, van der Meulen E, Persson BE: An update on the use of gonadotropin-releasing hormone antagonists in prostate cancer.. Ther Adv Urol. 2011 Jun; 3 (3):127–40.
8. Smith M., Klotz L., van der Meulen E., Colli E., Tankó L. (2011) Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analyses of prospective clinical trials of degarelix. J Urol 186: 1835–1842.
9. Crawford ED, Tombal B, Miller K, et al: A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. J Urol 186 (3):889–897, 2011.

Адьювантная терапия пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями: стратификация больных по группам риска

КОРНИЛОВА А.Г., МОРДАНОВ С.В., ОКСЕНОК О.С., КОГОНИЯ Л.М.

Опыт проведения адьювантной терапии больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) продемонстрировал свою высокую эффективность, позволив увеличить безрецидивную выживаемость пациентов почти в 2 раза. В настоящее время пациенты группы низкого риска после проведения радикального хирургического лечения остаются под динамическим наблюдением, больным ГИСО группы умеренного риска рекомендовано проведение адьювантной терапии иматинибом в течение 1 года, высокого риска – 3 лет. В статье представлен обзор наиболее значимых прогностических факторов, анализ которых позволит клиническому онкологу наиболее точно стратифицировать больных по группам риска и тем самым увеличить эффективность проводимой таргетной терапии.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, адьювантная терапия, группы риска, иматиниб.

Контактная информация:

Корнилова Ануш Григорьевна — онколог МУЗ Подольская городская клиническая больница, аспирант кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», e-mail: doc.kornilova@mail.ru

Морданов Сергей Викторович — к.м.н., заведующий лабораторией медицинской генетики, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Оксенок Оксана Станисловна — к.м.н., руководитель биохимического отдела Ростовского ЦНИЛ.

Когония Лали Михайловна — д.м.н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», e-mail: lali51@yandex.ru

Новые открытия в области молекулярной биологии, иммуногистохимического исследования (ИГХ), изучение прогностически значимых морфологических особенностей строения злокачественных новообразований, а также развитие таргетной терапии позволили разработать и внедрить в клиническую практику новые подходы в дифференциальной диагностике и лечении пациентов с мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) впервые были выделены в отдельную нозологическую единицу лишь в 1983 г. [1]. До этого времени данные новообразования относили к «другим» типам сарком.

ГИСО относятся к числу редких опухолей, составляя 0,1–3% от всех злокачественных новообразований ЖКТ, но при этом на их долю приходится 80% от всех сарком данной локализации [2,3]. Кроме того, многие ГИСО остаются нераспознанными: 20% опухолей выявляются при эндоскопическом исследовании или лучевой диагностике органов брюшной полости; из 100 больных, оперированных по поводу рака желудка, у 35 обнаруживаются микроскопические ГИСО; на каждую 1000 аутопсий приходится 10 нераспознанных ГИСО [4,5].

В ряде клинических исследований была продемонстрирована зависимость эффективности хирургического лечения пациентов

с ГИСО от степени локальной распространенности болезни и радикальности оперативного вмешательства. Так, частота рецидивов при локальном поражении составляет 35%, тогда как при местнораспространенном процессе приближается к 90%. В среднем 5-летняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35% до 65%. В течение двух лет рецидив возникает в 80% наблюдений [6, 7]. В случае рецидива заболевания или при первичном диагностировании неоперабельного/диссеминированного процесса медиана выживаемости составляет 10–20 месяцев [8, 9]. При этом хирургическое удаление рецидивных образований в целом не приводит к улучшению прогноза [10].

Опыт применения системной химиотерапии для лечения данной группы опухолей продемонстрировал отсутствие удовлетворительных результатов. Наиболее часто применялся доксорубицин и дакарбазин. Но ни монохимиотерапия, ни наиболее часто применяющаяся комбинация MAID не были эффективны: уровень ответа, по данным разных авторов, составлял от 0% до 27%, а медиана общей выживаемости — 14–18 месяцев [11, 12, 13].

Открытие основного патогенетического механизма, ответственного за развитие ГИСО, гиперактивации c-KIT рецептора [14, 15], а также результаты предклинических исследований лекарственного средства STI-571 послужили основанием для оценки эффективности таргетного препарата иматиниба и его внедрения в широкую клиническую практику для лечения больных ГИСО, что в свою очередь позволило увеличить продолжительность жизни данной группы пациентов более чем в 2 раза [16, 17].

В рамках крупного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования ACOSOG Z9001, проведенного в США и включавшего 713 пациентов с локализованными формами ГИСО из 230 клиник США и Канады, была доказана эффективность 1-годичной адъювантной терапии после проведения радикального хирургического лечения у данной категории больных [18]. Критериями включения были следующие показатели: возраст пациентов старше 18 лет, опухоль более 3 см в диаметре, CD117-положительная опухоль. Больные были разделены на 2 группы: в первой группе (n=359) в течение года

назначался иматиниб в суточной дозе 400 мг, во второй группе (n=354) назначалось плацебо. Было установлено, что адъювантная терапия иматинибом способствовала улучшению показателей безрецидивной выживаемости с 83% в контрольной группе до 97% в группе послеоперационного лечения [18]. Двухгодичная безрецидивная выживаемость больных с локализованными формами ГИСО с высокой степенью риска оказалась почти в 2 раза выше при приеме иматиниба против плацебо: 77% и 41% соответственно (Таблица 1) [18].

Таблица 1. Двухгодичная безрецидивная выживаемость больных ГИСО в зависимости от степени риска (клиническое исследование III фазы Z9001)

Степень риска	Группа адъювантной терапии иматинибом	Контрольная группа (плацебо)	P
Низкая	98%	98%	0,92
Средняя	98%	76%	0,05
Высокая	77%	41%	<0,0001

Столь значительное различие в безрецидивной выживаемости привело к тому, что организаторами протокола было принято решение об открытии результатов, и пациентам из группы плацебо было предложено лечение иматинибом.

Результаты клинического исследования ACOSOG Z9001 послужили основанием для того, чтобы в 2008 г. в США — а в Европе и России в 2009 г. — иматиниб был одобрен в качестве препарата 1-годичной адъювантной терапии при c-kit+ ГИСО.

Аналогичные результаты были получены в ряде других клинических исследований. В частности, Zhan W. H. и соавт. изучали эффективность адъювантной терапии иматинибом у больных ГИСО с высоким риском рецидива (размер опухоли более 5 см и наличие более 5 митозов в 50 полях зрения при увеличении 400) [19]. В исследование были включены 57 пациентов с ГИСО высокого риска. С 2004 по 2005 гг. всем больным оказано радикальное хирургическое лечение по поводу первичной

опухоли с последующей адьювантной терапией иматинибом в суточной дозе 400 мг. При медиане наблюдения 12 месяцев метастазы появились только у 2 (3,5%) больных. Медиана безрецидивной выживаемости составила 12,8 месяцев [19].

В рамках клинического исследования EORTC 62024, результаты которого были представлены на заседании ASCO-2013, изучалась эффективность адьювантной терапии иматинибом у пациентов с ГИСО высокого и среднего риска в сравнении с хирургическим лечением с последующим динамическим наблюдением. 908 больных ГИСО, включенных в исследование, были разделены на 2 группы по 454 человека в каждой: в одной группе проводилась адьювантная терапия в течение двух лет, во второй группе после хирургического лечения таргетная терапия не проводилась. По итогам исследования 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе адьювантного лечения составила 84%, в группе динамического наблюдения — 66%. После завершения программы исследователи пришли к выводу, что адьювантная терапия иматинибом в группах больных ГИСО со средним и высоким рисками должна проводиться более 1 года [20].

В многоцентровом проспективном рандомизированном скандинавском клиническом исследовании SSG XVIII/AIO сравнивались 2 варианта продолжительности адьювантной терапии иматинибом 400 больных ГИСО группы высокого риска. Медиана наблюдения составила 54 месяца. В данном исследовании было выявлено значительное преимущество адьювантной терапии иматинибом в течение 3 лет. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе, получавшей лечение в течение 3 лет, составила 66% по сравнению с 48% в группе 1-годовой таргетной терапии. 3-летняя безрецидивная выживаемость в группе 3-летней терапии составила 92% по сравнению с 82% в группе 1-годовой терапии. Переносимость терапии иматинибом в целом была хорошей. Доля пациентов, прекративших прием иматиниба в период участия в исследовании по любым причинам, за исключением рецидива ГИСО, составила 26% в группе адьювантной терапии в течение 36 месяцев и 13% в группе больных, принимавших иматиниб в течение 12 месяцев [21].

На основании данного исследования в 2012 г. были внесены изменения в рекомендации ESMO: для больных ГИСО группы высокого риска после проведения радикальной операции рекомендовано проведение адьювантной терапии иматинибом в течение 3 лет [22].

В соответствии с Международной онкологической классификацией различают ГИСО доброкачественные, с не уточненным прогнозом и злокачественные. Существует мнение как о потенциальной злокачественности всех ГИСО, так и о доброкачественном характере опухолей размером до 2 см и с минимальной митотической активностью. В то же время описаны случаи рецидивов и метастазирования ГИСО любых размеров [4].

В настоящее время диагноз ГИСО базируется на морфологических и иммуногистохимических данных. К основным гистологическим типам ГИСО относятся веретенноклеточный (70%), эпителиоидный (20%) и смешанный (10%). В исследовании, проведенном Singler S. и соавт., было выявлено, что 5-летняя безрецидивная выживаемость при веретенноклеточном типе строения ГИСО составила 61%, эпителиоидноклеточном — 33%, а при смешанном — 23% ($p=0,002$) [23].

Объединенная рабочая группа Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health, NIH), созданная для изучения ГИСО, рекомендует использовать систему определения «риска агрессивности», учитывающую только размеры опухоли и число митозов в 50 репрезентативных полях зрения при увеличении 400 (Таблица 2) [24].

Таблица 2. Оценка злокачественного потенциала ГИСО

Уровень риска	Величина опухоли	Митотический индекс
Высокий	не имеет значения	$\geq 10/50$
	≥ 10 см	не имеет значения
	≥ 5 см	$\geq 5/50$
Средний	5–10 см	$\leq 5/50$
	≤ 5 см	6–10/50
Низкий	2–5 см	$\leq 5/50$
Крайне низкий	≤ 2 см	$\leq 5/50$

Таблица 3. Риск прогрессирования ГИСО в зависимости от митотического индекса, размера и локализации опухоли

Митотический индекс (число митозов в 50 полях зрения)	Размер опухоли (см)	Риск рецидива заболевания (%)			
		Желудок	12-перстная кишка	Тонкий кишечник	Прямая кишка
≤ 5	≤2	0	0	0	0
	>2, ≤5	1,9	8,3	4,3	8,5
	>5, ≤ 10	3,6	*	24	*
	>10	10	34	52	57
>5	≤2	*	*	*	54
	>2, ≤ 5	16	50	73	52
	>5, ≤ 10	55	*	85	*
	>10	86	86	90	71

Примечание: * — нет точных данных.

Дифференцируя ГИСО по степени злокачественности, ряд авторов опирается на предложенную Федерацией французских национальных онкологических центров систему критериев, разработанную для гистологической градации сарком, в совокупности с оценкой выраженности клеточного полиморфизма, показателями клеточности опухоли, наличием инвазии в слизистую оболочку и очагов некроза [25].

Вместе с тем в руководствах Европейского общества онкологов (European Society for Medical Oncology, ESMO) и Американской национальной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) отражен тот факт, что еще большей прогностической значимостью обладает локализация первичного опухолевого очага (Таблица 3) [26, 27].

Значение локализации первичной опухоли в качестве прогностического фактора также продемонстрировано в работах М. Miettinen. Автор пришел к выводу, что прогноз хуже у пациентов с локализацией первичной опухоли в кишечнике [24].

В 2008 г. Н. Joensuu с целью уточнения показаний к адьювантной терапии внес предложения по изменению классификации групп риска с учетом локализации первичной опухоли (Таблица 4) [28].

Таблица 4. Риск прогрессирования ГИСО

Риск	Размер опухоли, см	Митотический индекс	Локализация опухоли
Очень низкий	<2	≤5	Любая
Низкий	2.1–5.0	≤5	Любая
Промежуточный	2.1–5.0	>5	Желудок
	<5	6–10	Любая
	5.1–10.0	≤5	Желудок
Высокий	Любой	Любой	Разрыв опухоли
	>10	Любой	Любая
	Любой	>10	Любая
	>5.0	>5	Любая
	2.1–5.0	>5	Вне желудка
5.1–10.0	≤5	Вне желудка	

Вероятность развития рецидива через 2 и 6 лет после радикального хирургического лечения можно вычислить с помощью номограмм, представленных в работе J. S. Gold: оценка риска выполняется по размеру опухоли, ее локализации и митотическому индексу [29].

Кроме того, руководством ESMO признается, что разрыв капсулы опухоли (как спонтанный, так и при выполнении хирургической резекции) является значимым неблагоприятным прогностическим фактором, если учесть

Таблица 5. Клиническое значение различных мутаций генов *c-kit* и *PDGFRa*

Сайт мутации	% от числа всех мутаций	Клиническое значение
<i>c-kit</i> , экзон 11	5–15	Встречается при всех локализациях. Хороший эффект на иматиниб.
<i>c-kit</i> , экзон 9	60–70	Многие опухоли тонкой кишки. Чувствительность меньше, чем при мутации в 11 экзоне. Эффективна эскалация суточной дозы иматиниба до 800 мг.
<i>c-kit</i> , экзон 13	1	Иматиниб эффективен.
<i>c-kit</i> , экзон 17	1	Иматиниб эффективен.
<i>PDGFRa</i> , экзон 12	1	Опухоли локализуются в желудке. Иматиниб эффективен.
<i>PDGFRa</i> , экзон 14	Менее 1	Крайне редкие случаи.
<i>PDGFRa</i> , экзон 18	5	Чаще опухоли желудка. Вариант D842 чувствителен к иматинибу.
«Дикий» тип	10–15	Только 40% опухолей отвечают на иматиниб, выражена первичная резистентность.
ГИСО у детей	3	Мутации в генах <i>c-kit</i> и <i>PDGFRa</i> отсутствуют.
Триада Карнея	Менее 1	Мутации в генах <i>c-kit</i> и <i>PDGFRa</i> отсутствуют.
ГИСО в сочетании с нейрофиброматозом	Менее 1	Мутации чаще отсутствуют, возможна мутация в гене <i>NF1</i> .

сопровождаящую разрыв контаминацию брюшины [27].

Объективными признаками неблагоприятного прогноза на сегодняшний день также признано повышение индекса пролиферации по экспрессии Ki-67 (более 10% ядер, экспрессирующих Ki-67), утрата опухолевыми клетками экспрессии маркеров нейrogenной и гладкомышечной дифференцировок [30].

Необходимость точной стратификации риска рецидива стала особенно острой после внедрения в широкую клиническую практику иматиниба в качестве препарата адьювантной терапии. Согласно современным данным, важнейшим прогностическим фактором является генотип первичной ГИСО, определяющий ответ на терапию иматинибом (Таблица 5) [31, 32, 33, 34].

Стоит отметить, что в современной литературе отражены различные мнения о прогностическом значении мутаций в 11 экзоне КИТ. Ряд авторов связывает данный тип мутаций с высокой степенью злокачественности опухоли [35, 36]. Другие считают, что мутации

в 11 экзоне КИТ часто встречаются в доброкачественных ГИСО [37]. Однако стромальные опухоли ЖКТ с мутацией в 11 экзоне КИТ являются самыми чувствительными к иматинибу: полная регрессия опухоли отмечается в 6% случаев, частичная регрессия — в 61%, стабилизация процесса — в 25% и прогрессирование — в 3% случаев [38, 39].

Терапевтический эффект иматиниба у пациентов с мутацией в 9 экзоне КИТ хуже: в 5% случаев отмечается полная регрессия опухоли, частичная регрессия — в 29%, стабилизация процесса — в 47%, прогрессирование заболевания — в 17% случаев [38, 39]. Эффективность терапии достигается путем увеличения суточной дозы препарата до 800 мг. Следует отметить, что, по данным литературы, нет достоверных различий в выживаемости между больными стромальными опухолями с делециями в 11 и 9 экзонах КИТ [3, 40, 41].

ГИСО с мутацией в 13 экзоне КИТ ассоциированы с более агрессивным течением заболевания, чем ГИСО с мутацией в 17 экзоне у больных стромальными опухолями желудка.

В то же время клиническое течение стромальных опухолей тонкой кишки с мутациями в 13 и 17 экзонах KIT не отличается от других стромальных опухолей данной локализации [42].

ГИСО с PDGFRa мутациями в общем ассоциированы с низкой митотической активностью и более благоприятным клиническим течением. Эти опухоли чаще всего локализованы в желудке [43, 44].

Первичная резистентность к иматинибу отмечается у больных с мутациями в 17 экзоне KIT и в 18 экзоне PDGFRa [38, 39].

В небольших группах больных ГИСО также были продемонстрированы другие клинико-патологические прогностически значимые факторы. Так, по данным исследования Martin J. и соавт., высокая клеточность была независимым фактором низкой 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с опухолями средней или низкой клеточности [45]. Hassan I. и соавт. показали в своих работах, что прогноз у пациентов с клиническими симптомами заболевания в момент постановки диагноза был хуже, чем при бессимптомном течении [46].

В настоящее время исследовано прогностическое значение многих других биологических и гистопатологических факторов ГИСО: ploидность ДНК, наличие некроза опухоли, инсулиноподобных факторов роста 1 и 2, экспрессия CD44 и S-100, белок ретинобластомы, степень клеточной атипичности, активность теломеразы, плотность микрососудов и отсутствие экспрессии гена KIT. Но из-за небольшого размера выборок и ретроспективного характера этих исследований затруднительно установить вли-

яние отдельных клинико-патологических факторов на прогноз течения заболевания. К тому же в большинстве наблюдений эти показатели были связаны с другими факторами высокого риска (большой размер опухоли или большое число митозов), что еще более снижало независимость их прогностической значимости.

При промежуточном риске прогрессирования ГИСО подходы к адъювантной терапии в настоящее время не определены. Исследования в этом направлении продолжаются.

На сегодняшний день важность определения факторов риска прогрессирования ГИСО с прогностической целью не вызывает сомнений. Проведено значительное количество клинических исследований, посвященных изучению данных признаков. Суммируя полученные результаты, крупнейшие мировые общества онкологов пришли к выводу, что с целью увеличения продолжительности эффективной терапии и, как следствие, выживаемости пациентов с ГИСО, необходимо учитывать широкий спектр факторов, позволяющих оценить агрессивность опухоли.

Стратификация риска крайне важна для отбора пациентов с ГИСО, которым показана адъювантная терапия иматинибом. Оценка степени риска прогрессирования заболевания, основанная на анализе таких прогностических факторов, как размер новообразования, его локализация, частота митозов, разрыв капсулы опухоли и сайт мутации, позволит проводить более тщательное распределение пациентов по группам риска и, как следствие, увеличить безрецидивную и общую выживаемость больных ГИСО.

Литература

1. Mazur M. T., Clark H. B. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg. Pathol.*— 1983; 7: 507–519.
2. Sarlomo-Rikala M., Kovatich A. J., Barusevicius A. et al. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol.*— 1998; 11 (8): 728–34.
3. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.*— 2006; 130: 1466–1478.
4. Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S. et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Human Pathol.*— 2006; 37 (12): 1527–1535.
5. Agaimy A., Wunsch P. H., Hofstaedter F. et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol.*— 2007; 31 (1): 113–20.
6. Ng E. H., Pollock R. E., Munsell M. F. et al. Prognostic factors influencing survival in

- gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg.*— 1992; 215 (1): 68–77.
7. De Matteo R., Lewis J., Leung D., et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surgery.*— 2000; 231: 51–58.
 8. Dougherty M. J., Compton C., Talbert M., Wood W. C. Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg.*— 1991; 214 (5): 569–74.
 9. Plaat B. E., Hollema H., Molenaar W. M. et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol.*— 2000; 18 (18): 3211–20.
 10. Mudan S., Conlon K., Woodruff J. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer.*— 2000; 88: 66–74.
 11. Antman K., Crowley J., Balcerzak S. et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol.*— 1993; 11 (7): 1276–85.
 12. Zalupski M., Metch B., Balcerzak S. et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group study. *J Nat Cancer Inst.*— 1991; 83 (13): 926–32.
 13. Pithorecky I., Cheney R. T., Kraybill W. G. et al. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol.*— 2000; 7 (9): 705–12.
 14. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.*— 1998; 279: 577–580.
 15. Kindblom L. G., Remotti H. E., Aldenborg F. et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.*— 1998; 152 (5): 1259–69.
 16. Van den Abbelle A. D. 18-FDG-PET provides early evidence of biological response to STI-571 in patients with malignant gastrointestinal stromal tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol.*— 2001; 20: 362.
 17. Van Oosterom A. T., Judson I. R., Verweij J. et al. Update of phase I study of imatinib (STI 571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumours: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer.*— 2002; 38: 83–87.
 18. Blackstein M. E., Corless C. L., Ballman K. V. et al. Risk assessment for tumor recurrence after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor: North American Intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *GI ASCO.*— 2010: 6.
 19. Znah W. H. Efficacy and safety of adjuvant post-surgical therapy with imatinib in patients with high risk of relapsing GIST. *ASCO 2007*, Abstr. 10045.
 20. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC 62024 study protocol. Phase III randomized study of adjuvant imatinib mesylate versus observation only in patients with completely resected localized gastrointestinal stromal tumor at intermediate- or high-risk of relapse. Available at: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/EORTC-62024>
 21. Joensuu H., Eriksson M., Sundby H. K. et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable GIST: a randomized trial. *JAMA.*— 2012; 307 (12): 1265–72.
 22. ESMO Update Clinical Practice Guidelines. *Ann of Oncol.*— 2012; 23, Supplement 7.
 23. Singer S., Rubin B. P., Lux M. L. et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.*— 2002; 20 (18): 3898–905.
 24. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.*— 2001; 438 (1): 1–12.
 25. Guillou L., Coindre J. M. Prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Ann Pathol.*— 1997; 17 (6): 375–377.
 26. De Matteo R. P., Gold J. S., Saran L. et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer.*— 2008; 112: 608–615.
 27. ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.— 2010: 147–153.
 28. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.*— 2008; 39 (10): 1411–1419.

29. Gold J. S., Gönen M., Gutiérrez A. et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.*— 2009; 10 (11): 1045–52.
30. Belev B., Brčić I., Prejac J. et al. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.*— 2013; 19 (4): 523–7.
31. Miettinen M., El-Rifai W. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol.*— 2002; 33: 478–483.
32. Miettinen M., Makhlof H. R., Sobin L. H. et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 906 cases prior to imatinib with longterm follow-up. *Am. J Surg. Pathol.*— 2006; 30: 477–489.
33. Miettinen M., Fetsch J. F., Sobin L. H. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*— 2006; 30: 90–96.
34. Rutkowski P., Nowecki Z., Nyczkowski P. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol.*— 2006; 93: 304–311.
35. Tarn C., Merkel E., Canutescu A. A. Analysis of KIT mutations in sporadic and familial gastrointestinal stromal tumors: therapeutic implications through protein modeling. *Clin. Cancer Res.*— 2005; 11: 3668–3677.
36. Lasota J., Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. Department of Soft Tissue Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC. USA *Histopathology.*— 2008: 4–16.
37. Никулин М. П., Стилиди И. С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО). Эпидемиология, диагностика, современные подходы к лечению. Современная онкология. Экстра выпуск.— 2007: 3–50.
38. Benjamin R. S., Rankin C., Fletcher C. For the Sarcoma Intergroup. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (ST1571) for GIST: Intergroup S0033 early results. *Proc Am Soc Clin Oncol.*— 2003; 22: 814.
39. Raut C. P., Posner M., Desai J. et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J. Clin. Oncol.*— 2006; 15: 2325–31.
40. Miettinen M., Sobin L. H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach — a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 1756 cases with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.*— 2005; 29: 52–68.
41. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol. J. Pathol.*— 2003; 54: 3–24.
42. Снигур П. В., Анурова О. А. Стромальные опухоли двенадцатиперстной кишки. Хирургия.— 2003; 11: 46–48.
43. Corless C. L., Schroeder A., Griffith D. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J. Clin. Oncol.*— 2005; 23: 5357–5364.
44. Daum O., Grossmann P., Vanecek T. Diagnostic morphological features of PDGFRA-mutated gastrointestinal stromal tumors: molecular genetic and histologic analysis of 60 cases of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann. Diagn. Pathol.*— 2007; 11: 27–33.
45. Martin J., Poveda J., Llombart-Bosch A. Deletions affecting codons 557–558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J. Clin. Oncol.*— 2005; 23: 6190–6198.
46. Hassan I., You Y. N., Shyyan R. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol.*— 2008; 15 (1): 52–9.

Эффективность Фирмагона при распространенном раке предстательной железы после прогрессирования на стандартной схеме МАБ: разбор клинического случая

КАЗАНЦЕВА М.В., СТРЫГИНА Е.А.

Рак предстательной железы является самой распространенной формой рака у мужчин в странах Запада и в некоторых странах стоит на втором месте в списке ведущих причин смерти от рака у мужчин (3). В Европе ежегодно регистрируется около 300 000 новых случаев рака предстательной железы (3). В мировом масштабе этот показатель достигает 670 000 (3).

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормонотерапия при раке предстательной железы, методы лечения рака предстательной железы, заболеваемость раком предстательной железы в Краснодарском крае.

Контактная информация:

Казанцева Маргарита Викторовна – к.м.н., главврач ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1», департамента здравоохранения Краснодарского края.

Стрыгина Елена Александровна – к.м.н, зав отделением амбулаторной химиотерапии с дневным стационаром, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1», департамента здравоохранения Краснодарского края, e-mail: elenastrygina@rambler.ru

Введение

Рак предстательной железы в России занимает 4 место после рака легкого, желудка и немеланомных образований кожи. По величине прироста (в 2,8 раза) показателя заболеваемости в России за период с 1999 г. по 2009 г. РПЖ занял 1-е место. На долю опухолей предстательной железы приходится 6,9% от всех злокачественных новообразований у мужчин. Смертность от РПЖ составляет 10,4 на 100 тыс. мужского населения.

В Краснодарском крае в настоящее время проживает 5 млн. 284,5 тыс. человек. Повышающийся процент лиц пожилого и старческого возраста, рост средней продолжительности жизни будут в ближайшее время способствовать дальнейшему увеличению онкологической заболеваемости населения (1). В структуре онкологической заболеваемости мужского

населения края рак предстательной железы в 2012 году занимает 3 место (11,7%), причем в основном у мужчин 60–74 лет. Смертность от рака предстательной железы в 2012 году составила 15,9%, в структуре онкологической смертности — 3,6% (1).

Наиболее многочисленной является когорта больных раком предстательной железы с умеренным или высоким риском прогрессирования, локализованным либо местнораспространенным (МРПП), имеющим достаточно высокий риск метастазирования и неблагоприятного исхода. Предлагаемые варианты лечения чаще всего зависят от мощности и оснащенности лечебного учреждения, опыта специалистов и не всегда четко регламентированы: от хирургической кастрации до медикаментозной, комбинированной андрогенной блокады, радикальной простатэктомии, дистанционной лучевой или сочетанной лучевой терапии.

Целесообразность использования комбинированной андрогенной терапии в качестве I линии окончательно не доказана, но отмечают, что эффективность монотерапии антиандрогеном ниже эффективности терапии агонистами или хирургической кастрации. Чаще всего выбор метода лечения дискутабелен, а решение принимается в каждом случае индивидуально.

Ряд клинических исследований показал преимущество сочетания гормонального лечения с дистанционной лучевой терапией в сравнении с дистанционной лучевой монотерапией. Продолжаются поиски наиболее приемлемых комбинаций сочетанного применения гормональной и лучевой терапии. При этом главным условием успешности лечения является кастрационный уровень тестостерона и стойкое снижение уровня общего ПСА сыворотки крови (менее 1 нг/мл).

Старение населения в развитых странах, постоянный рост онкологической заболеваемости и, в частности, широкое распространение рака предстательной железы заставляют искать варианты его наиболее эффективного и безопасного лечения.

По своим химическим характеристикам и механизму действия Фирмагон отличается от традиционно используемых гормональных препаратов. Он быстро снижает уровень тестостерона за счет блокады рецепторов ГнРГ в гипофизе. В результате блокирования рецепторов подавляется высвобождение лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, что, в свою очередь, в течение трех дней ведет к снижению выработки тестостерона в яичках до кастрационного уровня и, как следствие, к замедлению роста раковых клеток (4).

В клинических исследованиях Фирмагон снижал выработку тестостерона быстро и на долгий период (5, 6, 7), обеспечивал долговременный контроль ПСА и уменьшал риск его повторного повышения (8). Из побочных эффектов при приеме Фирмагона отмечены приливы, боль и эритема в месте инъекции, увеличение массы тела, иногда назофарингит, усталость и боль в спине (5, 9).

Данные, представленные на ежегодной конференции Европейской урологической ассоциации (EAU) в Милане в 2013 г., свидетельствуют о том, что применение антагониста гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) — пре-

парата дегареликс (торговое название Фирмагон) может сопровождаться более низким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) или смерти, чем использование агонистов ГнРГ. Такой вывод был сделан на основании анализа совокупных данных наблюдения 2328 мужчин, страдающих раком предстательной железы, принимавших участие в шести проспективных рандомизированных исследованиях. Кроме того, анализ выявил, что в группе мужчин, которых лечили препаратом Фирмагон, был выше показатель общей выживаемости и уровень контроля заболевания, о чем свидетельствовали более низкие показатели частоты переломов и неблагоприятных явлений со стороны почек или мочевых путей по сравнению с группой пациентов, принимавших агонисты ГнРГ (4, 9).

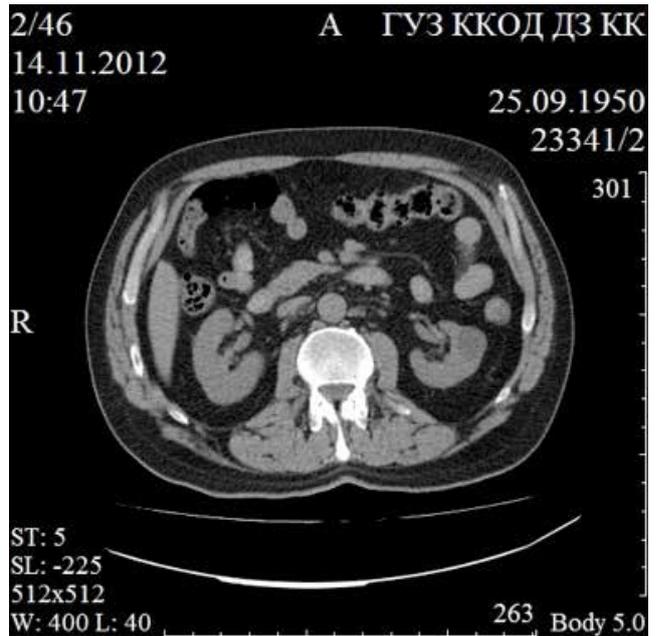
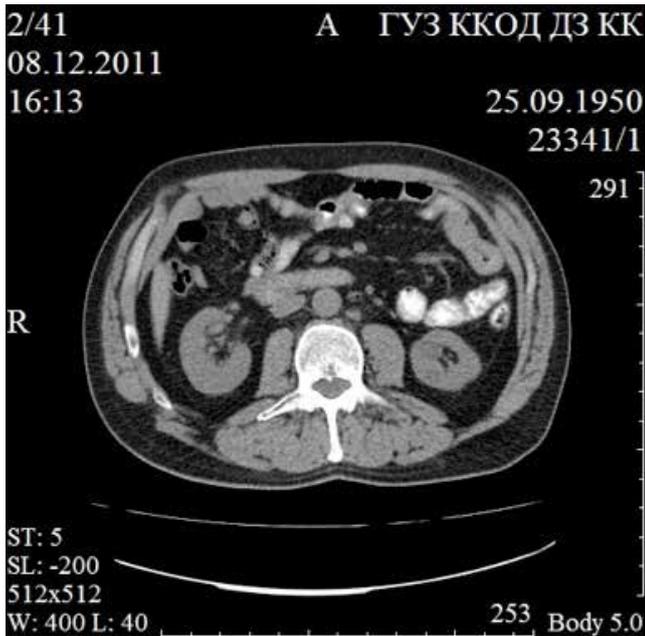
Цель работы — на основании собственного опыта лечения пациента с распространенным раком предстательной железы проанализировать эффективность применения монорежима Фирмагона при прогрессировании болезни на стандартной схеме МАБ.

Материалы и методы

Клинический случай. Пациент Ф.Х. 62 лет наблюдается в КОД с ноября 2011 г., когда впервые обратился с жалобами на частое мочеиспускание, в основном ночью, с режями, на ослабление эрекции. Свободный ПСА в ноябре 2011 года составил 3,473 нг/мл, общий — 33,791 нг/мл. Уровень тестостерона не определялся.

Цитологическое исследование в ноябре 2011 года выявило умеренно дифференцированную аденокарциному. В ноябре 2011 года для постановки гистологического диагноза выполнена биопсия предстательной железы, в результате чего была выявлена аденокарцинома с суммой баллов по Глиссону 9 (5+4). Остеосцинтиграфия, выполненная в ноябре 2011 года, не выявила костных метастазов.

По данным компьютерной томографии (КТ), в декабре 2011 года была выявлена патология предстательной железы. Удалось верифицировать левостороннюю наружную подвздошную и забрюшинную лимфаденопатию, слева от аорты ниже почечных сосудов разрозненные лимфоузлы 1,1 см, в области левых наружных подвздошных сосудов лимфоузел 1,8 см.



С декабря 2011 года в течение 1 года пациент получает лечение по схеме МАБ (бусерелин-депо 3,75 мг 1 раз в 28 дней, бикалутамид 50 мг внутрь ежедневно). По данным КТ, регистрировалось уменьшение размеров предстательной железы и стабилизация забрюшинных лимфоузлов.

По данным КТ, в ноябре 2012 года отмечалась положительная динамика опухолевого процесса — сокращение в размерах предста-

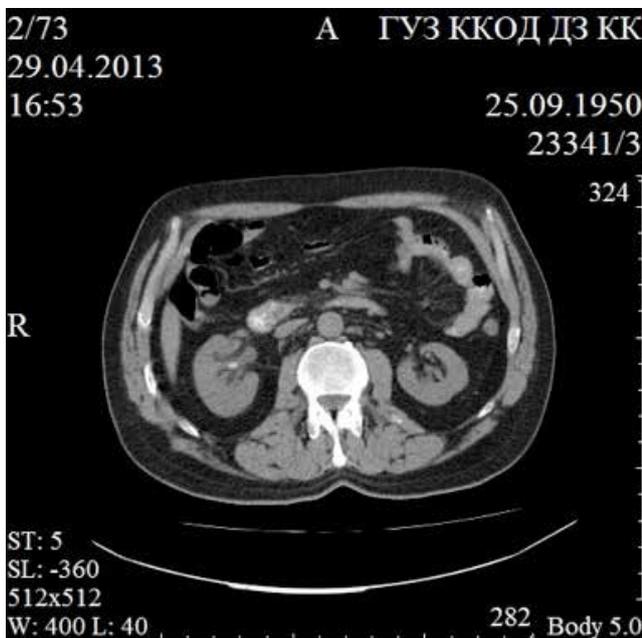
тельной железы, стабилизация размеров лимфатического узла слева от аорты.

При определении ПСА в январе 2013 года выявлено прогрессирование опухолевого процесса, что подтверждалось значимым повышением его уровня до 9,27 нг/мл. При этом, по данным КТ, отсутствовали признаки клинического прогрессирования болезни. С учетом данной клинической ситуации в январе 2013 года было принято решение о назначении Фирмагона.

Для лечения пациента применена стандартная схема введения Фирмагона: 240 мг однократно, затем 1 раз каждые 28 дней по 80 мг.

При повторном определении ПСА в апреле 2013 года имелось уменьшение его уровня до 0,293 нг/мл.

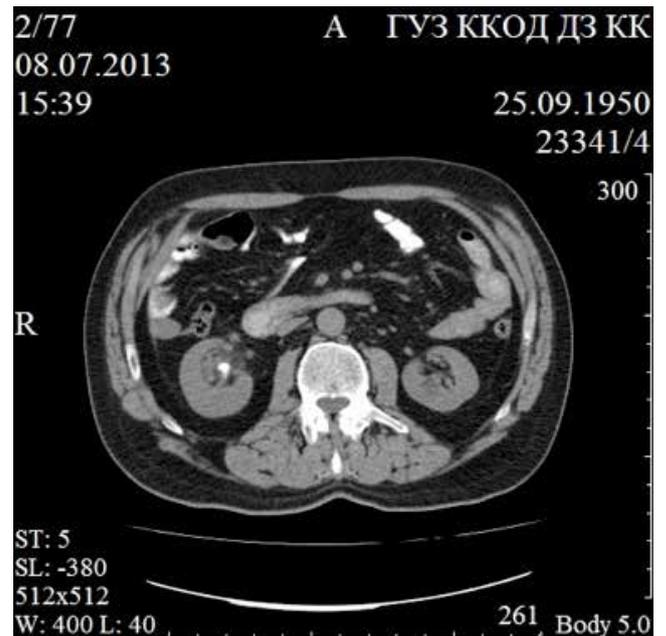
Результаты КТ в апреле 2013 года свидетельствовали о наличии структурных изменений предстательной железы, стабилизации остаточной забрюшинной парааортальной лимфаденопатии.



Данные биохимического обследования, выполненного в июне 2013 года, свидетельствовали об уменьшении уровня ПСА до 0,544 нг/мл.

КТ исследование в августе 2013 года идентифицировало структурные изменения предстательной железы. Признаков абдоминальной и тазовой лимфаденопатии не выявлено. Ранее определявшийся лимфоузел не визуализировался.

На основании данных инструментального и лабораторного обследования предстательной железы был поставлен диагноз: гормонзависимый рак предстательной железы, T3N1M0, состояние после МАБ. Биохимический прогресс на фоне клинической стабилизации,



по данным КТ. Гормонотерапия Фирмагоном с 30.01.13 г., полная резорбция забрюшинной парааортальной лимфаденопатии, 2 кл. гр.

Результаты и обсуждение

Пациенту проводится гормональная терапия Фирмагоном в монорежиме после прогрессирования на стандартной схеме МАБ. Через 6 месяцев от начала применения Фирмагона, по данным КТ, выявлена полная регрессия метастатических очагов в забрюшинных лимфоузлах.

Известно, что при распространенном опухолевом процессе с вовлечением забрюшинных лимфатических узлов эффективность лечения в целом низкая, ответ на гормональную терапию незначителен за весь период лечения до появления первых признаков прогрессирования болезни. Данный клинический случай продемонстрировал высокую клиническую эффективность Фирмагона при его назначении после произошедшего прогрессирования рака простаты на фоне назначения гормональных препаратов по схеме МАБ.

Важно отметить высокую переносимость лечения Фирмагоном при сохранении оптимального уровня качества жизни пациентов, что подтверждалось улучшением суммы баллов оценочной шкалы ОКС ECOG.

Назначение Фирмагона после прогрессирования на фоне применения схемы МАБ позволило выявить ряд преимуществ клинического использования Фирмагона.

1. Медиана выживаемости пациента в настоящее время составляет 19 месяцев (из них 7 месяцев с момента первого введения Фирмагона при его применении после прогрессирования на стандартной схеме МАБ).
2. Применение Фирмагона при прогрессировании на стандартной схеме МАБ обусловило наличие не только контроля над опухолевым процессом, но и его полную регрессию в течение 7 месяцев. Наряду с этим имелась резорбция метастатических очагов в забрюшинных лимфатических узлах.
3. За время назначения препарата Фирмагон токсических эффектов, нежелательных явлений не отмечено.

Выводы

1. Паллиативная гормонотерапия распространенного рака предстательной железы Фирмагоном после прогрессирования болезни на фоне применения режима МАБ является эффективным методом гормональной депривации распространенной стадии опухоли простаты.
2. Применение Фирмагона приводит к достоверному увеличению выживаемости без прогрессирования заболевания, длительному контролю опухолевого процесса.

Литература

1. Казанцева М. В., Тесленко Л. Г., Цокур И. В., Бондарева И. С. Распространённость злокачественных новообразований в Краснодарском крае (200–20 годы). — Краснодар, 2011. — С. 151.
2. ФГБУ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздравсоцразвития РФ (Москва). Павлов А. Ю., Гафанов Р. А., Фастовец С. В., Герасимов А. А., Исаев Т. К. Опыт применения Фирмагона в комбинации с сочетанной лучевой терапией у больных раком предстательной железы.
3. Tombal B. et al. Lower risk of cardiovascular (CV) events and death in men receiving ADT by gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist, degarelix, compared with luteinising hormone-releasing (LHRH) agonists. EAU 2013, Poster #677.
4. Miller K. et al. Lower risk of cardiovascular (CV) events and death in men receiving ADT by gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist, degarelix, compared with luteinising hormone-releasing (LHRH) agonists. EAU 2013, Poster #678.
5. Klotz L. et al. BJU Int 2008; 102:1531–1538.
6. Firmagon (degarelix). Summary of product characteristics. July 2012.
7. Tombal B et al. Eur Urol 2010; 57:836–42.
8. Crawford ED et al. J Urol 2011;186 (3): 889–897.
9. Van Poppel H et al. Abstract (23.) Euro Urol Suppl 2007; 6 (2):28.

Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Русскоязычное издание журнала

The Journal
MALIGNANT TUMOURS

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

Журнал «Злокачественные опухоли», является официальным печатным органом Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (РФ) и заинтересован в предоставлении наиболее современной научной информации членам Общества и всем специалистам, работающим в области лечения злокачественных опухолей.

Редакция ведет работу по включению журнала в список изданий, одобренных ВАК, и в список цитирования Medline.

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Плата с авторов, в том числе аспирантов, за публикацию рукописей в журнале «Злокачественные опухоли» не взимается.

Рукопись должна быть представлена в соответствии с принятыми в журнале требованиями. Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Правила представления рукописей к публикации размещены на сайте журнала.

Научные статьи для публикации в журнале «Злокачественные опухоли», оформленные надлежащим образом, следует направлять в адрес редакции по электронному адресу: editorial@russco.org