

Е.В. ЛУБЕННИКОВА¹, И.П. ГАНШИНА¹ к.м.н., А.Н. ЛУД¹, к.м.н., Д.В. КОМОВ¹, д.м.н., профессор, И.В. КОЛЯДИНА², д.м.н., профессор, Я.В. ВИШНЕВСКАЯ¹, к.м.н., И.К. ВОРОТНИКОВ¹, д.м.н., профессор, Д.Л. СТРОЯКОВСКИЙ³, к.м.н., Н.А. САВЕЛОВ³, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ⁵, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, А.Г. МАНИХАС⁴, д.м.н., А.В. ОШЕЙЧИК³, Т.Б. СТРЕЛЬНИКОВА³, К.Р. ЗЕЙНАЛОВА⁶, Л.Г. ЖУКОВА¹, д.м.н.

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

³Московская городская онкологическая больница №62

⁴Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

⁵Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

⁶Государственный Азербайджанский медицинский университет

РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОДКОЖНОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА ТРАСТУЗУМАБ

В исследовании HannaH была продемонстрирована сопоставимая эффективность и переносимость подкожной и внутривенной форм трастузумаба при проведении неоадьювантной терапии HER2-позитивного рака молочной железы. Анализ результатов применения подкожной и внутривенной форм трастузумаба в рамках исследования HannaH в российских центрах показал, что достижение в процессе неоадьювантной терапии полного патоморфологического регресса опухоли, вне зависимости от формы используемого трастузумаба, ассоциируется с улучшением безрецидивной выживаемости. Подкожная форма трастузумаба позволяет больным с затрудненным венозным доступом, не требующим в данный момент назначения внутривенной химиотерапии, получать эффективное лечение без риска развития осложнений, с которыми сопряжена катетеризация центральной вены.

Ключевые слова: HER2-позитивный рак молочной железы, неоадьювантная терапия, трастузумаб.

E.V. LUBENNIKOVA¹, I.P. GANSHINA¹ PhD in medicine, A.N. LUD¹, PhD in medicine, D.V. KOMOV¹, MD, Prof., I.V. KOLYADINA², MD, Prof., Y.V. VISHNEVSKAYA¹, PhD in medicine, I.K. VOROTNIKOV¹, MD, Prof., D.L. STROYAKOVSKY³, PhD in medicine, N.A. SAVELOV³, V.F. SEMIGLAZOV⁵, MD, Prof., Corresponding Member of RAS, A.G. MANIKHAS⁴, MD, A.V. OSHEYCHIK³, T.B. STRELNKOVA³, K.R. ZEYNALOVA⁶, L.G. ZHUKOVA¹, MD

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia

³Moscow Municipal Oncology Hospital No.62

⁴Municipal Clinical Oncologic Health Center, Saint-Petersburg

⁵Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg

⁶State Azerbaijan Medical University

EXPERIENCE WITH SUBCUTANEOUS TRASTUZUMAB USED IN RUSSIAN FEDERATION

The HannaH study showed that neoadjuvant-adjunct subcutaneous and intravenous trastuzumab have similar efficacy and tolerability in patients with early HER2-positive breast cancer. The analysis of the results of the subcutaneous and intravenous trastuzumab usage in Russian population showed the favorable association between tpCR and EFS. tpCR achievement is associated with clinical benefit in HER2 positive breast cancer. For patients with difficult venous access who do not require intravenous chemotherapy currently, Subcutaneous trastuzumab allows to receive effective treatment without the risk of complications, which involves catheterization of a Central vein.

Keywords: HER2-positive breast cancer, neoadjuvant therapy, trastuzumab.

Трастузумаб является стандартом лечения рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2. С момента внедрения трастузумаба в клиническую практику произошли кардинальные изменения в течении заболевания, и исходно неблагоприятная группа пациентов имеет в настоящее время наилучший прогноз. Достигнутые успехи в лечении рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 послужили основой для дальнейшей эволюции препарата, которая произошла по двум направлениям: создание конъюгата с цитостатическим агентом (трастузумаб эмтанзин, TDM-1) и создание новой лекарственной формы, предназначенной для подкожного введения. Следует отметить, что введение подкожных объемов >2 мл обычно

сопровождается болезненными ощущениями и ограничивается физиологией внеклеточного матрикса подкожной ткани. Включение в состав препарата рекомбинантной гиалуронидазы человека (гHuPH20) позволяет временно устранить этот барьер, что обеспечивает легкость и безболезненность подкожного введения трастузумаба в объеме 5 мл. При подкожном введении трастузумаба не требуется нагрузочная доза. Проведенные исследования показали, что назначение фиксированной дозы 600 мг позволяет поддерживать достаточную концентрацию трастузумаба в крови уже с первого цикла лечения [1].

Препарат одобрен для клинического применения на основании международного исследования III фазы

HannaH (BO22227), целью которого было сравнить фармакокинетику, эффективность и безопасность двух различных форм трастузумаба: подкожной и внутривенной [2]. В исследование включались пациентки с HER2-позитивным инвазивным раком молочной железы I-III стадий (опухоль ≥ 1 см), включающая инфильтративно-отечную форму рака. Гиперэкспрессия HER2 подтверждалась в центральной лаборатории. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 на получение подкожной либо внутривенной формы трастузумаба со стратификацией по стадии болезни и рецепторному статусу. Режим лечения включал проведение неоадьювантной терапии в режиме: 4 цикла доцетаксела 75 мг/м² каждые 3 недели, далее 4 курса FEC (фторурацил 500 мг/м², эпирубицин 75 мг/м², циклофосфан 500 мг/м²) каждые 3 недели. Одновременно в комбинации с химиотерапией проводилась анти-HER2-терапия трастузумабом: внутривенный трастузумаб 8 мг/кг – нагрузочная доза, далее 6 мг/кг каждые 3 недели либо трастузумаб 600 мг подкожно каждые 3 недели.

После хирургического этапа лечения продолжалась терапия трастузумабом той же формы (внутривенно или подкожно) в прежнем режиме до 1 года. Лучевая и эндокринотерапия проводилась по клиническим показаниям.

Всего в исследование было включено 596 пациенток, из них 299 получали трастузумаб внутривенно и 297 – подкожно. Характеристика включенных больных представлена в *таблице 1*.

На момент первого запланированного анализа медиана наблюдения в группе внутривенного трастузумаба составляла 19,7 мес. и 20,4 мес. в группе подкожной формы трастузумаба.

Фармакокинетические показатели были сопоставимы в двух группах: сывороточная концентрация перед хирургическим этапом лечения составила 51,8 $\mu\text{g/mL}$ (коэффициент вариабельности 52,5%) в группе с внутривенным введением и 69,0 $\mu\text{g/mL}$ (55,8%) в группе с подкожным применением [2].

Профиль безопасности был также сопоставим в двух группах. Нежелательные явления 3–4 степеней встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Наиболее частыми осложнениями 3–4 ст. были нейтропения (33,2% из 298 пациенток из группы с внутривенным введением и 29% из 297 пациенток группы с подкожным введением) и гастроинтестинальная токсичность (6,4 и 5,7% соответственно). Частота фебрильной нейтропении составила 3,4% против 5,7% соответственно. Серьезные нежелательные явления достоверно чаще встречались в группе с подкожным применением трастузумаба (21% против 12%), боль-

шинство из них относилось к инфекционным осложнениям. У 4 больных нежелательные явления, возникшие в процессе неоадьювантного лечения, привели к смерти (1 из группы с в/в введением, 3 в группе с п/к введением). Две смерти были квалифицированы как связанные с лечением, обе в группе с подкожным введением трастузумаба.

Введение фиксированной дозы препарата трастузумаб подкожно в дозе 600 мг в течение 5 мин каждые 3 недели способно обеспечить реальную альтернативу внутривенному режиму в терапии HER2-положительного рака молочной железы. Меньшая продолжительность подкожного введения обладает потенциалом для значительной экономии временных и финансовых ресурсов пациентов, врачей и среднего медицинского персонала

Случаев развития сердечной недостаточности 3–4 ст. в обеих группах отмечено не было, у 2 больных из группы подкожного трастузумаба была зафиксирована сердечная недостаточность 2 ст., в то время как в группе в/в не отмечено. У 6 больных (2,1%) в группе в/в трастузумаба и у 7 больных (2,4%) в группе п/к трастузумаба было

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	В/в форма трастузумаба (n = 263)	П/к форма трастузумаба (n = 260)
Возраст, лет (границы)	50 (24–77)	50 (25–81)
Клинический N, n (%)		
N0	57 (21,7%)	64 (24,6%)
N1	137 (52,1%)	115 (44,2%)
N2	41 (15,6%)	47 (18,1%)
N3	28 (10,6%)	27 (10,4%)
Клинический T, n (%)		
T1b	0	1 (<1%)
T1c	19 (7,2%)	17 (6,5%)
T2	119 (45,2%)	113 (43,5%)
T3	45 (17,1%)	47 (18,1%)
T4a,b,c	65 (24,75)	63 (24,2%)
T4d	15 (5,7%)	19 (7,3%)
Рецепторный статус, n (%)		
Негативный	132 (50,2%)	125 (48,1%)
Положительный	130 (49,4%)	135 (51,9%)
Неизвестный	1 (<1%)	0
Распространенность процесса, n (%)		
Операбельный рак (T1b-3, N0-1)	149 (56,7%)	136 (52,3%)
Местно-распространенный рак (T1b-4c, N2-3)	99 (37,6%)	105 (40,4%)
Отечно-инфильтративный рак	15 (5,7%)	19 (7,3%)

зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\geq 10\%$ по сравнению с исходным уровнем.

Полного патоморфологического регресса опухоли (tpCR) удалось достичь у 107 (40,7%) из 263 пациенток в группе с внутривенным введением и у 118 (45,4%) из 260 больных в группе с подкожным применением препарата, разница в достижении полной патоморфологической регрессии была достоверно незначимой и составила 4,7% (95% ДИ 4,0–13,4). [2]

Анализ обновленных данных [3] при медиане наблюдения 40,3 мес. для группы п/к трастузумаба и 40,6 мес. для в/в формы показал, что достижение полной морфо-

спечить реальную альтернативу внутривенному режиму в терапии HER2-положительного рака молочной железы. Меньшая продолжительность подкожного введения обладает потенциалом для значительной экономии временных и финансовых ресурсов пациентов, врачей и среднего медицинского персонала.

Предпочтение пациентов той или иной лекарственной формы трастузумаба, удовлетворенность медперсонала, а также затраты времени и ресурсов здравоохранения были изучены и в исследовании PrefHer.

Результаты исследования показали, что подавляющее большинство (88,9%) пациентов предпочли подкожное введение трастузумаба, в то время как внутривенный

Таблица 2. Бессобытийная выживаемость в зависимости от достигнутой патоморфологической регрессии опухоли

	п/к форма трастузумаба (n = 294)		в/в форма трастузумаба (n = 297)	
	tpCR (n = 108)	Резидуальная опухоль (n = 186)	tpCR (n = 94)	Резидуальная опухоль (n = 203)
3-летняя БСВ HR (95%ДИ)	88%	69%	87%	67%
	0,38 (0,22–0,65)		0,32 (0,18–0,60)	

логической регрессии опухоли сочетается с достоверным увеличением бессобытийной выживаемости (БСВ) независимо от способа введения трастузумаба. Так, 3-летняя бессобытийная выживаемость в группе п/к трастузумаба составила 76% и 73% в группе в/в формы (HR = 0,95, 95% ДИ 0,69–1,3). 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 92% для п/к формы и 90% для в/в трастузумаба (HR = 0,76, 95% ДИ 0,44–1,32).

Отдаленные результаты (3-летняя БСВ и ОВ) были достоверно лучше у больных, у которых в результате неоадьювантной терапии была достигнута полная патоморфологическая регрессия опухоли. Причем различия в 3-летней бессобытийной выживаемости были достоверными вне зависимости от формы трастузумаба (табл. 2).

В качестве наиболее важных причин выбора подкожной формы пациенты назвали экономию времени (80,3%) и уменьшение боли от манипуляции (34,3%). Опрос медицинского персонала показал: 77% предпочли подкожный путь введения, 3% – внутривенную форму и 20% не определились с предпочтениями относительно способа введения препарата

Авторы исследования NannaH делают вывод, что эффективность, безопасность и фармакокинетические показатели практически идентичны при применении различных форм трастузумаба. Введение фиксированной дозы препарата трастузумаб подкожно в дозе 600 мг в течение 5 мин каждые 3 недели способно обе-

способ – только 9,6% ($p < 0,0001$); 1,5% не смогли отдать предпочтение тому или иному методу. В качестве наиболее важных причин выбора подкожной формы пациенты назвали экономию времени (80,3%) и уменьшение боли от манипуляции (34,3%). Опрос медицинского персонала показал: 77% предпочли подкожный путь введения, 3% – внутривенную форму и 20% не определились с предпочтениями относительно способа введения препарата [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В России было включено в исследование NannaH 126 больных. Нами были проанализированы результаты терапии в рамках исследования 85 пациенток из 4 российских центров.

Патоморфологический эффект оценивался в первичной опухоли и лимфоузлах в соответствии с классификацией Anderson and Hauck (1986).

Для статистической обработки материала нами использовалась программа SPSS (20.0 for Windows). Для анализа использовался тест «хи-квадрат Пирсона», различия считались достоверно значимыми при $p < 0,05$. Выживаемость рассчитывалась методом Каплана – Мейера, различия оценивались лог-ранговым тестом. В оценку безрецидивной выживаемости были включены только радикально прооперированные пациентки, длительность БРВ рассчитывалась с момента операции и до даты диагностики рецидива или метастазов, или последнего наблюдения за пациенткой. Общая выживаемость рассчитывалась с даты начала неоадьювантной химиотерапии до даты смерти (по любой причине) или даты последнего наблюдения больного.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана наблюдения за пациентами на момент анализа составила 54,6 мес. С учетом полученных международных данных о сопоставимости, безопасности и эффективности обеих форм трастузумаба и небольшим количеством наблюдений нами проведен совместный анализ подкожной и внутривенной форм трастузумаба. Основные характеристики групп больных представлены в *таблице 3*.

Как видно из приведенной таблицы, российская популяция больных отличалась большей распространенностью болезни на момент начала неоадьювантной терапии: более 60% больных имели местно-распространенный процесс по сравнению с 40% в общей группе, включенных в исследование NannaH больных.

Лишь две пациентки не завершили неоадьювантную терапию. У пациентки из группы с внутривенным введением трастузумаба после 4 курсов химиотерапии развилось прогрессирование в виде увеличения размеров первичной опухоли в молочной железе, усиление отека кожи железы, распространение отека по грудной стенке с переходом на кожу контралатеральной железы, в связи

с чем пациентка прекратила лечение в рамках исследования и была переведена на вторую линию химиотерапии. От дальнейшего наблюдения отказалась. Еще одна пациентка, из группы с подкожным введением, досрочно завершила лечение в рамках протокола в связи с развившейся после 5 курсов химиотерапии ТЭЛА, осложнившейся пневмонией, потребовавшей длительного лечения. У данной пациентки после 4 курсов терапии достигнута частичная регрессия, она переведена на эндокринотерапию, эффект сохранялся в течение 34 мес., когда был отмечен дальнейший рост опухоли, в настоящее время пациентка получает вторую линию эндокринотерапии без признаков прогрессирования. В полном объеме неоадьювантную терапию получили 83 пациентки.

НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

На фоне проводимого неоадьювантного лечения отмечен высокий процент клинических регрессов опухоли (полная + частичная регрессия опухоли) – 92,8%. Прогрессия отмечена только у одной больной из группы с в/в введением трастузумаба. У 1 пациентки из группы

Таблица 3. Российская популяция больных, характеристика группы

Характеристика	П/к трастузумаб (n = 36)	В/в трастузумаб (n = 49)	Все больные, NannaH (n = 591)
Возраст, медиана (границы), лет	51,0 (24–70)	50,0 (26–69)	50 (24–81)
Вес, кг	68 (46–136)	73 (50–118)	67 (43,0–137,1)
Менструальный статус, n (%) менструирует перименопауза менопауза	17 (42,2%) 2 (5,6%) 17 (44,4%)	25 (51%) 3 (6,1%) 21 (42,9%)	Нет данных
Гистологический подтип, n (%) инвазивный протоковый инвазивный дольковый другое	32 (88,9) 3 (8,4%) 1 (2,7%)	44 (89,8%) 4 (8,2%) 1 (2%)	545 (92,2%) 29 (5,0%) 16 (2,8%)
Степень злокачественности, n (%) I II III	2 (5,6%) 24 (66,7%) 10 (27,8%)	6 (12,2%) 26 (53,1%) 17 (34,7%)	21 (35,5%) 303 (51,3%) 267 (45,2%)
РЭ-/РП-	14 (38,9%)	32 (65,3%)	288 (48,7%)
T (клинически), n (%) T1 T2 T3 T4abc T4d	1 (2,8%) 14 (38,9%) 5 (13,9) 16 (44,4%) 0	1 (2%) 17 (34,7%) 4 (8,2%) 25 (51,1) 1 (2%)	42 (7,3%) 259 (43,8%) 101 (17,1%) 149 (25,2%) 39 (6,6%)
N (клинически), n (%) N0 N1 N2 N3	7 (19,4%) 3 (8,3%) 10 (27,8%) 16 (44,4%)	7 (14,3%) 14 (28,6%) 12 (24,5%) 16 (32,7%)	133 (22,5%) 280 (47,4%) 110 (18,7%) 67 (11,4%)
Распространенность, n (%) операбельный (T1b-3, N0-1) местно-распространенный (T1b-4c, N2-3) отечно-инфильтративный	14 (38,9%) 22 (61,1%) 0	16 (32,7%) 32 (65,3%) 1 (2%)	314 (53,1%) 238 (40,3%) 39 (6,6%)

Таблица 4. Непосредственные результаты неоадьювантной терапии

Эффективность	n = 85
Клинический эффект после 4 курсов н/адьювантной х/т, n (%)	
частичная регрессия	67 (78,8%)
полная регрессия	10 (11,7%)
стабилизация	7 (8,2%)
прогрессирование	1 (1,1%)
Клинический эффект после 8 курсов н/адьювантной х/т, n (%)	
частичная регрессия	57 (67%)
полная регрессия	22 (25,8%)
стабилизация	4 (4,7%)
прогрессирование	0
Радикальная операция, n (%)	
выполнена	82 (96,4%)
нет	3 (3,5%)
Полная патоморфологическая регрессия (n=84)	
pCR (первичная опухоль)	32 (39%)
tpCR (первичная опухоль + л/у)	30 (36,6%)

с п/к трастузумабом после 8 циклов терапии зафиксирована стабилизация болезни, опухоль признана нерезектабельной, пациентке были продолжены введения трастузумаба, проведен курс неоадьювантной лучевой терапии с удовлетворительным эффектом, после чего удалось выполнить радикальную мастэктомию. Из анализа степени лечебного патоморфоза больная была исключена (табл. 4).

Одна пациентка из группы с п/к трастузумабом отказалась от хирургического вмешательства на фоне достижения полного клинического ответа, в связи с чем была исключена из исследования.

Таким образом, 82 больным, закончившим неоадьювантную терапию в рамках клинического исследования, были выполнены радикальные операции, 4 пациенткам из группы с подкожным применением были выполнены органосохраняющие операции.

Полный морфологический регресс в первичной опухоли (pCR) достигнут у 32 пациенток (39%). Полный морфологический регресс в первичной опухоли и в л/узлах (tpCR) достигнут у 30 (36,6%).

Следует отметить, что у больных с отрицательными рецепторами частота достижения полного патоморфоза была несколько выше – 43,47%, в то время как у больных с положительными рецепторами частота достижения полного патоморфоза составила только 27,7%, однако различия не имели статистической достоверности ($p = 0,172$).

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

При медиане наблюдения 54,6 мес. 3-летняя БРВ составила 72,2%, 5-летняя – 68,8%. 3-летняя общая выживаемость составила 83,0%, 5-летняя – 79,9%.

Наиболее частой локализацией метастатического поражения оказался головной мозг, его поражение отме-

чено у 11,8% пациенток. Локальный рецидив развился у 9,4% больных, метастазы в костях – у 7,1%, печень и легкие – по 5,9%, также у одной пациентки отмечено метастатическое поражение яичника.

У 4 пациенток диагностированы метакронные опухоли: рак тела матки, рак толстой кишки, меланомы и рак второй молочной железы без признаков прогрессирования по первичному заболеванию.

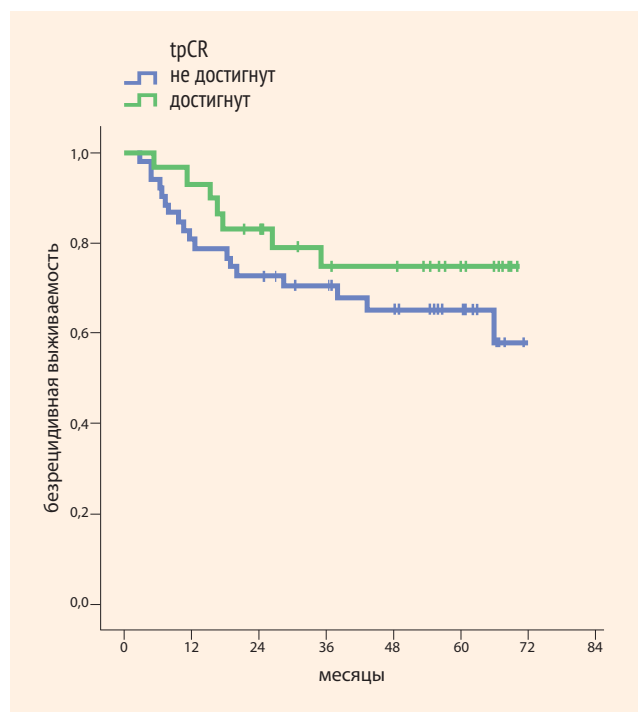
Отдаленные результаты (3-летняя БСВ и ОВ) были достоверно лучше у больных, у которых в результате неоадьювантной терапии была достигнута полная патоморфологическая регрессия опухоли

Нами был проведен анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от достижения полного патоморфологического регресса в первичной опухоли и л/узлах (tpCR). 3-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов с полным патоморфологическим регрессом составила 74,9%, тогда как в группе больных с резидуальной опухолью – 70,6% (рис. 1). Несмотря на имеющиеся различия в численном выражении статистической достоверности, различий достигнуто не было, что может быть связано с небольшим числом наблюдений.

БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

Наиболее частыми негематологическими нежелательными явлениями во время неоадьювантной терапии были алопеция, тошнота, астения, мышечно-суставной синдром, сухость кожи и слизистых оболочек 1–2 степени, частота

Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от достижения tpCR



встречаемости была одинаковой в двух группах. У одной из пациенток отмечалась местная реакция 1 степени в виде покраснения кожи в месте подкожного введения трастузумаба. Нейтропения 3–4 степени зафиксирована 18 раз в группе с п/к трастузумабом и 21 раз в группе с в/в введением препарата ($p > 0,05$), инфекционных осложнений отмечено не было. На этапе адьювантного применения трастузумаба отмечалась сухость кожи и слизистых 1 степени с равной частотой встречаемости в группах.

КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

У одной из пациенток из группы с в/в введением после 3 цикла адьювантной терапии трастузумабом диагностирована кардиомиопатия токсического генеза 2 степени, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ) до 28%. Применение трастузумаба было завершено. На фоне кардиотропной терапии симптомы регрессировали, ФВ восстановилась до 55% в течение года. У остальных пациенток кардиотоксичности не отмечено, значимого снижения ФВ в двух группах не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание доказанную равноэффективность и переносимость внутривенной и подкожной форм трастузумаба, основным ожидаемым преимуществом лечения трастузумабом в подкожной форме является экономия времени. Пациенты с HER2-положительным раком молочной железы ранних стадий получают трастузумаб в качестве адьювантной терапии на протяжении 1 года, причем 10–12 введений после завершения химиотерапии осуществляется в монотерапии. Больные метастатическим раком молочной железы получают терапию трастузумабом практически пожизненно, при этом часть больных получают монотерапию в качестве поддерживающего лечения после окончания химиотерапии.

На наш взгляд, именно эта категория больных (не нуждающихся в одновременном с трастузумабом назначении внутривенной цитостатической терапии) является идеальной для получения трастузумаба в подкожной форме, что позволяет значительно облегчить интеграцию терапии в повседневную жизнь социально активных молодых женщин.

Особую группу представляют больные с затрудненным венозным доступом. Венозный доступ считается

неадекватным, если для пункции и уверенного использования периферической вены требуется несколько попыток и/или использование дополнительных вмешательств [5]. Факторами, ассоциирующимися с затрудненным венозным доступом, являются: ожирение, лимфостаз, диабет, внутривенные инфузии в анамнезе, особенно проведение химиотерапии.

Так, по результатам анализа Paskett E.D. с соавт. было показано, что от 8 до 56% пациентов, прооперированных по поводу рака молочной железы, в течение 2 лет после хирургического вмешательства имеют риск развития лимфостаза верхней конечности со стороны имевшегося поражения, что в большинстве случаев полностью исключает дальнейшую перспективу периферического венозного доступа на стороне поражения [6]. Флебиты, индуцированные введением цитостатиков, развиваются у 70% больных [7].

Применение подкожной формы трастузумаба у больных, не получающих внутривенную цитостатическую терапию и имеющих проблемы с венозным доступом, позволяет нивелировать риски, связанные с катетеризацией центральной вены, и обеспечить возможность адекватного проведения этим пациенткам высокоэффективной таргетной терапии

При отсутствии адекватного периферического доступа единственным путем остается пункция и катетеризация центральной вены, что всегда сопряжено с определенными рисками.

Применение подкожной формы трастузумаба у больных, не получающих внутривенную цитостатическую терапию и имеющих проблемы с венозным доступом, позволяет нивелировать риски, связанные с катетеризацией центральной вены, и обеспечить возможность адекватного проведения этим пациенткам высокоэффективной таргетной терапии.

Таким образом, лекарственная форма для подкожного введения (Герцептин® SC) представляет собой полноценную альтернативу внутривенной лекарственной форме с доказанной сопоставимой эффективностью и безопасностью, но со значительными преимуществами для пациентов и медицинского персонала.



ЛИТЕРАТУРА

1. Bittner B et al. Development of a subcutaneous formulation for trastuzumab-nonclinical and clinical bridging approach to the approved intravenous dosing regimen. *Arzneimittelforschung*, 2012, 62(09): 401-409.
2. Ismael G. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo) adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *The lancet oncology*, 2012, 13(9): 869-878.
3. Jackisch C et al. HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up. *European Journal of Cancer*, 2016, 62: 62-75.
4. Pivot X et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PefHer study. *Annals of oncology*, 2014, 25(10): 1979-1987.
5. Kuensting LL et al. Difficult venous access in children: taking control. *Journal of Emergency Nursing*, 2009, 35(5): 419-424.
6. Paskett E. D. et al. The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2007, 16(4): 775-782.
7. Tagalakis V, Kahn SR, Libman M and Blostein M. The epidemiology of peripheral vein infusion thrombophlebitis: a critical review. *Am. J. Med.*, 2002, 113: 146-51.