

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)



медицинский совет

2019 | № 19

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



9
и
огонь
онкология

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ONCOLOGY



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н.,
профессор

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
e-mail: khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Редакторы: Ксения Кириллова,
Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана
Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Реклама: reklama@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, г. Москва,
ул. Бакунинская, 71, стр. 10
e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25/26/27

(многоканальный).

Для корреспонденций:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «Группа Ремедиум»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации

ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Прессы России –
подписной индекс 88144.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов ВАК РФ. Авторские матери-
алы не обязательно отражают точку зрения ре-
дакции, исключительные (имущественные)
права с момента получения материалов при-
надлежат редакции. Любое воспроизведение
опубликованных материалов без письменного
согласия издательства не допускается.
Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»
Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.
Дата выхода в свет 29 ноября 2019 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного
аудита ABC

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины. Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Неврология/Ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	08.02.2019
№2	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	20.02.2019
№3	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	28.02.2019
№4	Эндокринология Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна	15.03.2019
№5	Кардиология Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	20.03.2019
№6	Терапия Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	05.04.2019
№7	Акушерство и Гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	09.04.2019
№8	Оториноларингология Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	20.04.2019
№9	Неврология/Ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.05.2019
№10	Онкология Гл. ред. вып. Даудыев Михаил Иванович	20.06.2019
№11	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	15.06.2019
№12	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2019
№13	Акушерство и Гинекология Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	20.09.2019
№14	Гастроэнтерология Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2019
№15	Пульмонология Гл. ред. вып. Абдеев Сергей Николаевич	10.10.2019
№16	Кардиология Гл. ред. вып. Шляхто Евгений Владимирович	30.09.2019
№17	Педиатрия Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2019
№18	Неврология/Ревматология Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2019
№19	Онкология Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	29.11.2019
№20	Оториноларингология Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	03.11.2019
№21	Поликлиника Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.12.2019



Founder and publisher:
Remedium Group LLC

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
MD, Prof.

Editorial office:

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov
e-mail: khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

Editorial team: Ksenia Kirillova,
Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Advertising: reklama@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

Bakuninskaya St, 71/10,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel/fax: +7 (495) 780-34-25/26/27(multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of Remedium Group LLC: www.remedium.ru

Website of the journal: www.med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФС77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office. The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.

The Issue was sent to the printer on November 29, 2019.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007
Publication frequency: 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine. The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists. The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia. The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



The list of thematic issues of the journal

№1	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	08.02.2019
№2	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	20.02.2019
№3	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Igor V. Maev</i>	28.02.2019
№4	Endocrinology <i>Ch. Ed. of Issue Marina V. Shestakova</i>	15.03.2019
№5	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Dmitriy A. Napalkov</i>	20.03.2019
№6	Therapy <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	05.04.2019
№7	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	09.04.2019
№8	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Valeriy M. Svistushkin</i>	20.04.2019
№9	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.05.2019
№10	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Mikhail I. Davydov</i>	20.06.2019
№11	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	15.06.2019
№12	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2019
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	20.09.2019
№14	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2019
№15	Pulmonology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey N. Avdeev</i>	10.10.2019
№16	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Evgeniy V. Shlyakhto</i>	30.09.2019
№17	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	31.10.2019
№18	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2019
№19	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	29.11.2019
№20	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey V. Ryazantsev</i>	03.11.2019
№21	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.12.2019



Главный редактор журнала и номера:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российской национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялкова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гнусаев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртычян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свищушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия не-прерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушкин С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Сания Колачек (Sania Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреба (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Франческо Савино (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

Editor in Chief of the Journal and the Issue:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)
L.I. Alekseeva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Reumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)
G.G. Amaryan, Dr. of Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)
B.M. Blokhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)
V.Yu. Bogachev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)
Yvan Vandenplas, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)
A.A. Vizel, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)
A.A. Vjalkova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)
T.I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)
E.S. Gasilina, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)
S.F. Grusayev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)
I.N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)
N.I. Il'ina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)
A.T. Kamilova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)
S.E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)
I.A. Koroleva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)
A.I. Kryukov, Dr. of Sci., Prof., Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)
R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)
O.V. Kurushina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)
I.V. Maev, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)
V.I. Mazurov, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)
I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)
E.P. Merkulova, Dr. of Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)
Yu.L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)
O.N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)
V.P. Mikhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)
A.M. Mkrtumyan, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)
S.V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)
I.L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)
V.A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)
A.P. Rachin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)
I.G. Rusakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)
S.V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)
V.V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)
V.M. Svistushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)
V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Oncology*)
V.N. Serov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)
E.V. Shlyakhto, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia) (Saint Petersburg, Russia) (*Cardiology*)
A.I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)
G.T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)
S.A. Sushkov, MD, PhD of Sci. (Med.), assistant-prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)
Sania Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. of Sci. (Med.), Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)
T.E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)
D.I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), assistant-prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)
R.S. Fassakhov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)
Francesco Savino, д.м.н., профессор, University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)
E.G. Khil'kevich, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)
M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)
I.S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

16+

Новости. Открытия и события 7

Иммунотерапия в онкологии

**К.К. Лактионов, К.А. Саранцева, Д.И. Юдин, В.В. Бредер,
Е.В. Реутова, К.П. Лактионов**

Трехлетние результаты применения ниволумаба у больных с немелкоклеточным раком легкого в клинической практике Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина 16

**К.К. Лактионов, В.В. Бредер, Д.И. Юдин, К.А. Саранцева,
Л.В. Лактионова, М.С. Ардзинба, Е.В. Реутова, А.В. Егорова**
Станет ли неоадьювантная иммунотерапия новой парадигмой лечения больных раком легкого 22

Таргетная терапия опухолей

В.В. Бредер, К.К. Лактионов

Вторая линия лечения гепатоцеллюлярного рака:
от теории к практике 30

Е.И. Борисова, С.Л. Гуторов, М.Е. Абрамов

Тактика лечения эрлотинибом немелкоклеточного рака легкого:
обзор литературы и описание клинического случая 38

Л.Г. Жукова, С.А. Смолин

Постнеоадьювантная терапия – новый подход в лечении
HER2-положительного рака молочной железы (результаты
исследования KATHERINE) 44

Е.В. Реутова, К.К. Лактионов, Д.И. Юдин, М.С. Ардзинба

Рациональный подход к терапии EGFR-позитивного рака
легкого 51

Гормонотерапия

**Л.Ю. Владимирова, И.Л. Попова, Н.А. Абрамова, А.Э. Сторожакова,
Н.М. Тихановская, К.А. Новоселова, А.А. Льянова, Л.А. Рядинская,
М.О. Ежова, М.А. Теплякова, Л.К. Страхова**

Фулвестрант в терапии метастатического рака
молочной железы 58

Ренессанс эндокринотерапии гормоночувствительного РМЖ 66

Интервью с доктором медицинских наук, профессором кафедры
клинической медицины последипломного образования
медицинского университета «Реавиз» Ириной Альбертовной
Королевой

Химиотерапия злокачественных опухолей

Е.В. Глазкова, М.А. Фролова, М.Б. Стенина

Клинический случай применения комбинации
иксабепилона и капецитабина при диссеминированном
тройном негативном раке молочной железы 69

**И.А. Покатаев, М.А. Лядова, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин,
В.А. Чубенко, Ф.В. Моисеенко, Л.А. Загорская, М.Л. Степанова,
А.В. Андросова, Д.А. Носов, Н.В. Карпова, О.И. Кит,
Л.Ю. Владимирова, И.Л. Попова, А.В. Белоногов,
Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, В.Е. Шикина, Н.В. Иванова,
А.И. Хасанова, А.Д. Круглов, И.Ю. Страндаева, А.С. Переплетова,
В.М. Филиппова, Н.Л. Бузова, О.В. Хаванева, Х.С. Мусаева,
А.Ю. Горянина, О.В. Романчук, И.Ш. Теспижек, С.А. Тюляндина**
Факторы, влияющие на эффективность комбинации
гемцитабина и паб-паклитаксела (паклитаксел + альбумин)
в российской популяции пациентов: результаты
многоцентрового ретроспективного исследования 74

Оригинальные исследования

Л.М. Когония, А.С. Нелюбина, Е.В. Марковова, Е.Е. Тунцова

Чувственное восприятие болезни пациентами в зависимости
от степени ее осознания при раке молочной железы 84

Н.В. Доброва, А.Д. Даренская

Результаты применения трехкомпонентного режима TEGOXIRI
(тегафур, оксалиплатин, иринотекан) ± Лейковорин у пациентов
с распространенным колоректальным раком 92

**Н.С. Бесова, Т.А. Титова, Е.В. Артамонова, Д.Л. Столяковский,
Е.В. Перминова, Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Н.П. Беляк,
Р.В. Орлова, Г.М. Телетаева, Е.Ю. Ратнер, А.С. Мочалова,**

**О.О. Гордеева, А.С. Жабина, С.В. Гамаюнов, А.В. Смолин,
А.Ю. Повышев, М.И. Андриевских, А.А. Трякин, И.С. Стилиди**

Переносимость рамуцирумаба во второй линии лечения
больных диссеминированным раком желудка в рутинной
клинической практике России 104

Клиническое наблюдение

А.А. Маркович, А.А. Кузнецова, Е.Л. Дронова, Г.С. Емельянова

Сунитинib при нейроэндокринных опухолях поджелудочной
железы. Клинический случай 114

С.Г. Багрова, А.А. Коломейцева, Е.В. Трусилова, В.А. Горбунова

Клинический случай многолетнего применения алектиниба
в лечении ALK-позитивного НМРЛ 120

**А.А. Качмазов, Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, Т.В. Устинова,
В.А. Толстов, А.А. Феденко**

Возможности таргетной терапии метастатического
колоректального рака с гиперэкспрессией HER2:
клинический случай 126

**Е.О. Родионов, С.В. Миллер, С.А. Тузиков, Л.А. Ефтеев,
В.А. Маркович, Д.С. Миллер**

Иммунотерапия рецидивного немелкоклеточного
рака легкого в первой линии 132

Т.А. Титова, Н.С. Бесова, Е.В. Артамонова

Клинический пример длительного контроля диссеминированного
перстневидноклеточного рака желудка на фоне химиотерапии
второй линии лечения в комбинации с бевацизумабом 138

Онкогинекология

А.А. Румянцев, А.С. Тюляндина

Практические аспекты лечения рецидивов
BRCA-ассоциированного рака яичников 144

С.В. Хохлова

Возможности улучшения результатов лечения первичного
рака яичников 150

Онкогематология

**Е.В. Харченко, Т.Ю. Семиглазова, А.С. Артемьева, Г.С. Киреева,
И.Л. Поляцкин, И.С. Зюзгин, Л.В. Филатова, Ю.А. Чудиновских,
М.С. Моталкина, Ю.А. Олейник**

Прогностическая значимость клинических характеристик
диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы 158

Поддерживающая терапия в онкологии

Р.Р. Сарманаева, Г.Р. Абузарова, Н.В. Бычкова, Г.С. Алексеева

Лечение вариативного болевого синдрома при лучевой
терапии костных метастазов рака молочной железы 165

Онкоурология

С.В. Попов

Клинические исследования эффективности химиотерапии
в сочетании с андрогенной депривацией у пациентов
с олигометастатическим гормоночувствительным раком
предстательной железы 170

Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко, А.Д. Каприн

Возможности терапии больных кастрационно-рефрактерным
раком предстательной железы с применением препарата
энзалутамид 176

Обзоры

Т.И. Ашхацева, М.Ю. Татаринова, Л.М. Когония, Д.Р. Насхлеташвили

Актуальные вопросы клиники первичных опухолей
головного мозга 181

16+

Content

News, discoveries and events 7

Immunotherapy in oncology

K.K. Laktionov, K.A. Sarantseva, D.I. Yudin, V.V. Breder, E.V. Reutova, K.P. Laktionov

Three-year results of application of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 12

K.K. Laktionov, V.V. Breder, D.I. Yudin, K.A. Sarantseva, L.V. Laktionova, M.S. Ardzinba, E.V. Reutova, A.V. Egorova

Will neo-adjuvant immunotherapy become a new paradigm in the treatment of lung cancer patients 22

Target therapy of tumors

V.V. Breder, K.K. Laktionov

Second-line treatment of hepatocellular carcinoma: from theory to practical issues 30

E.I. Borisova, S.L. Gutorov, M.E. Abramov

Treatment tactics of non-small-cell lung cancer with erlotinib: literature review and description of a clinical case 38

L.G. Zhukova, S.A. Smolin

Postneoadjuvant therapy: a new approach to the treatment of HER2-positive breast cancer (KATHERINE study results) 44

E.V. Reutova, K.K. Laktionov, D.I. Yudin, M.S. Ardzinba

Rational approach to the treatment of EGFR-positive lung cancer 51

Hormonotherapy

L.Yu. Vladimirova, I.L. Popova, N.A. Abramova, A.E. Storozhakova, N.M. Tikhonovskaya, K.A. Novoselova, A.A. L'yanova, L.A. Ryadinskaya, M.O. Ezhova, M.A. Teplyakova, L.K. Strakhova

Fulvestrant in treatment for metastatic breast cancer 58

The renaissance of endocrine therapy in hormone sensitive breast cancer 66

Interview with Irina A. Koroleva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Clinical Medicine, Postgraduate Education, Reaviz Medical University Samara, Russia) (oncology)

Chemotherapy of malignant tumors

EV. Glazkova, M.A. Frolova, M.B. Stenina

Combination of Ixabepilone and Capecitabine in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Clinical case 69

I.A. Pokatae, M.A. Lyadova, M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, V.A. Chubenko, F.V. Moiseenko, L.A. Zagorskaya, M.L. Stepanova, A.V. Androsova, D.A. Nosov, N.V. Karpova, OI. Kit, L.Yu. Vladimirova, I.P. Popova, A.V. Belonogov, D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukal'chuk, V.E. Shikina, N.V. Ivanova, A.I. Khasanova, A.D. Kruglov, I.Yu. Stradaeva, A.S. Perepletova, V.M. Filippova, N.L. Buzova, OV. Khavaneva, K.S. Musaeva, A.Yu. Goryainova, O.V. Romanchuk, I.Sh. Tepizhek, S.A. Tyulyandin

Factors affecting the efficacy of gemcitabine and nab-paclitaxel (paclitaxel + albumin) combination in the Russian patient population: results of a multicenter retrospective study 74

Original research

L.M. Kogoniya, A.S. Nelyubina, E.V. Markarova, E.E. Tuntsova

Sensitivity of patients to the disease depending on the degree of its awareness in breast cancer 84

N.V. Dobrova, A.D. Dareneskaya

Results of using 3-component regimen TEGOXIRI (tegafur, oxaliplatin, irinotecan) ± Leucovorin in patients with advanced colorectal cancer 92

N.S. Besova, T.A. Titova, E.V. Artamonova, D.L. Stroyakovskiy, E.V. Perminova, D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, N.P. Belyak, R.V. Orlova, G.M. Teletaeva, E.Yu. Ratner, A.S. Mochalova, O.O. Gordeeva, A.S. Zhabina, S.V. Gamayunov, A.V. Smolin, A.Yu. Povyshev, M.I. Andrievskikh, A.A. Tryakin, I.S. Stiliidi

Tolerance of ramucirumab in the second-line therapy of patients with disseminated gastric cancer in the routine clinical practice of Russia 104

Clinical observation

A.A. Markovich, A.A. Kuznetsova, E.L. Dronova, G.S. Emel'yanova

Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors Clinical case 114

S.G. Bagrova, A.A. Kolomeytseva, E.V. Trusilova, V.A. Gorbunova

Clinical case of prolonged use of alectinib in the treatment of ALK-positive NSCLC 120

A.A. Kachmazov, L.V. Bolotina, A.L. Kornietskaya, T.V. Ustinova, V.A. Tolstov, A.A. Fedenko

Possibilities of therapeutic use of HER2-inhibitors in metastatic colorectal cancer: a case report 126

E.O. Rodionov, S.V. Miller, S.A. Tuzikov, L.A. Efteev, V.A. Markovich, D.S. Miller

Immunotherapy in first-line treatment of recurrent non-small cell lung cancer 132

T.A. Titova, N.S. Besova, E.V. Artamonova

Clinical example of long-term control of disseminated signet-ring cell carcinoma of the stomach against the background of chemotherapy of the second line of treatment in combination with bevacizumab 138

Oncogynecology

A.A. Rumyantsev, A.S. Tyulyandina

Practical aspects of treating relapsed BRCA-associated ovarian cancer 144

S.V. Khokhlova

Primary ovarian cancer: possibilities for improving treatment outcomes 150

Oncohematology

E.V. Kharchenko, T.Y. Semiglazova, A.S. Aretemeva, G.S. Kireeva, I.L. Polatskin, I.S. Zuzgin, L.V. Filatova, Yu.A. Chudinovskikh, M.S. Motalkina, Y.A. Oleynik

Prognostic impact of immunohistochemical and molecular genetic markers in Diffuse Large B-cell lymphoma 158

Supportive therapy in oncology

R.R. Sarmanayeva, G.R. Abuzarova, N.M. Bychkova, G.S. Alexeeva

Treatment of variable pain syndrome in radiation therapy of bone metastases of breast cancer 165

Oncurology

S.V. Popov

Clinical studies of chemotherapy efficacy in combination with androgenic deprivation in patients with oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer 170

B.Ya. Alekseyev, K.M. Nyushko, A.D. Kaprin

Possibilities of treatment of patients with castration-refractory prostate cancer using enzalutamide 176

Reviews

T.I. Ashkhatcava, M.Yu. Tatarinova, L.M. Kogoniya, D.R. Naskhletashvili

Topical issues of the clinic of primary brain tumors 181

Трехлетние результаты применения ниволумаба у больных с немелкоклеточным раком легкого в клинической практике Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина

К.К. Лактионов, ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

К.А. Саранцева, ORCID: 0000-0002-7817-8429, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Д.И. Юдин, ORCID: 0000-0002-0620-2696, e-mail: yudinden@mail.ru

В.В. Бредер, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru

Е.В. Реутова, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru

К.П. Лактионов, e-mail: Laktionov.K@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире. Несмотря на успехи последних лет в лечении НМРЛ, до сих пор не удалось достигнуть хороших результатов долгосрочной выживаемости. Создание ингибиторов контрольных точек иммунного ответа изменило подходы к лечению распространенных онкологических заболеваний, включая немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Ниволумаб, ингибитор PD-1-рецептора, одобренный для лечения НМРЛ, показал преимущество в выживаемости по сравнению со стандартной терапией в рандомизированных исследованиях III фазы. В настоящий момент во всем мире растет число пациентов, получающих иммунотерапию ингибиторами контрольных точек, включая ниволумаб. Опыт врачей в обычной клинической практике часто отличается от опыта в контролируемых клинических исследованиях. Целью этого анализа является оценка применения ниволумаба в реальной клинической практике. Результаты: проанализирована общая выживаемость у 76 пациентов метастатическим НМРЛ, получавших иммунотерапию ниволумабом в период с 2015 по 2019 г. Минимальное время наблюдения составило 1,6 мес. Медиана общей выживаемости составила 7,6 мес. (5,92-9,41, ДИ 95%). Однолетняя выживаемость – 35%, при этом 3-летняя выживаемость составила 25%. У пациентов с объективным ответом медиана общей выживаемости не была достигнута. Иммуноопосредованные нежелательные явления развились у 42% пациентов, но лишь у 6,6% отмечено развитие нежелательных явлений 3–4-й ст., что свидетельствует о благоприятном профиле токсичности. Заключение: полученные нами результаты коррелируют с данными клинических исследований.

Ключевые слова: иммунотерапия, немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек, ниволумаб

Для цитирования: Лактионов К.К., Саранцева К.А., Юдин Д.И., Бредер В.В., Реутова Е.В., Лактионов К.П. Трехлетние результаты применения ниволумаба у больных с немелкоклеточным раком легкого в клинической практике Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. *Медицинский совет*. 2019;(19):16-21. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-16-21.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Three-year results of application of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Konstantin K. Laktionov, ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Kseniya A. Sarantseva, ORCID: 0000-0002-7817-8429, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Denis I. Yudin, ORCID: 0000-0002-0620-2696, e-mail: yudinden@mail.ru

Valeriy V. Breder, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru

Elena V. Reutova, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru

Konstantin P. Laktionov, e-mail: Laktionov.K@mail.ru

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of death from cancer worldwide. Despite the success over recent years in the treatment of NSCLC it has not yet been able to achieve good long-term survival. The development of immune checkpoint

inhibitors has altered the landscape of treatment of advanced cancers, including non-small cell lung cancer (NSCLC). Nivolumab is the PD-1 inhibitor approved for the treatment of NSCLC to show a survival benefit in a randomised phase III trials. The experience of physicians in routine clinical practice is often different from those in a controlled clinical trial setting. The purpose of this analysis is to evaluate nivolumab use in real world setting. Results: The general survival at 76 patients by metastatic NSCLC receiving an immunotherapy nivolumab during the period from 2015 to 2019 is analysed. The minimum time of observation was 1.6 months. The median of the general survival made 7.6 months (5.92-9.41. DI 95%). The one-year survival - 35%, at the same time 3-year survival was 25%. At patients with the objective answer the median of the general survival was not reached. Immuno-mediated adverse events developed in 42% of patients, but only 6.6% showed the development of adverse events of 3-4 degrees, which indicates a favorable toxicity profile. Conclusion: the results received by us correlate with data of clinical trials.

Keywords: immunotherapy, non-small cell lung cancer, checkpoint inhibitors, nivolumab

For citation: Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Yudin D.I., Breder V.V., Reutova E.V., Laktionov K.P. Three-year results of application of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2019;(19):16-21. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-16-21.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время иммунотерапия прочно вошла в практику лечения диссеминированного немелкоклеточного рака легкого. Накоплен значительный опыт применения ингибиторов PD-1, в частности ниволумаба, у пациентов с НМРЛ, прогрессирующих на фоне предшествующей платиносодержащей терапии.

Его эффективность была доказана в целом ряде международных исследований. На сегодняшний день опубликованы результаты 5-летнего наблюдения за пациентами в исследовании CA209-003 и 3-летнего наблюдения в регистрационных исследованиях CheckMate-017 и CheckMate-057. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе в общей выживаемости и времени без прогрессирования ниволумаба над химиотерапией. При этом у определенной группы больных возможно достичь длительной устойчивой ремиссии и высокого качества жизни. По данным исследования I фазы CA 209-003, 5-летняя ОВ составила 16% для всех пролеченных пациентов ($N = 129$); этот показатель был одинаковым для плоскоклеточного (16%) и адено-генного (15%) вариантов НМРЛ. Из переживших 5-летний рубеж большинство (88%) были активными курильщиками или курили ранее [1].

В рандомизированные исследования III фазы CheckMate-017 и CheckMate-057 включались пациенты с плоскоклеточным ($n = 272$) или неплоскоклеточным ($n = 582$) НМРЛ, прогрессирующие после платиносодержащей химиотерапии (2+ линия терапии). Все пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группу с ниволумабом (3 мг/кг через каждые 2 недели) или доцетакселом (75 мг/м² каждые 3 недели). Минимальное последующее наблюдение за выживаемостью составило 24,2 месяца. Было показано, что общая двухлетняя выживаемость с применением ниволумаба в сравнении с доцетакселом составила 23% (95% ДИ, 16–30%) против 8% (95% ДИ, 4–13%) в плоскоклеточном НМРЛ и 29% (95% ДИ, от 24% до 34%) против 16% (95% ДИ, от 12% до 20%) при аденокарциноме [2]. Относительное снижение риска смерти от приема ниво-

лумаба по сравнению с доцетакселом оставалось таким же, как и в первичных анализах. Длительные ответы наблюдались в группах с ниволумабом: у 10 (37%) больных из 27 с подтвержденным ответом на терапию при плоскоклеточном раке и у 19 (34%) из 56 при аденокарциноме ответ сохранялся после минимального наблюдения в течение 2 лет. Ни у одного пациента, ни в одной из групп с доцетакселом не было зафиксировано длительного ответа на лечение [2]. В объединенном анализе относительное снижение риска смерти от приема ниволумаба по сравнению с доцетакселом составило 28% (отношение рисков 0,72; 95% ДИ от 0,62 до 0,84), а частота связанных с лечением нежелательных явлений была ниже при приеме ниволумаба по сравнению с доцетакселом (3–4-й ст. 10% против 55%). Отмечено статистически достоверное уменьшение выраженности симптомов болезни у пациентов в группе ниволумаба, улучшение показателей качества жизни [3].

В 2019 году на конгрессе AACR были представлены данные 4-летней выживаемости в обоих исследованиях (CheckMate017; CheckMate057). Было показано, что у пациентов с достигнутым объективным эффектом в течение 6 месяцев от момента начала терапии риск смерти снижался на 82%. Однолетняя выживаемость в группе с объективным ответом составила 81% против 62% в аналогичной группе с доцетакселом, 2-летняя – 63% и 38%, а 3-летняя 61% и 26% соответственно.

Преимущество иммунотерапии при назначении в качестве второй и последующих линий терапии было показано в исследованиях с другим препаратом этой группы – пембролизумабом (KEYNOTE 010), а также ингибитором PD-L1 атезолизумабом в исследовании OAK.

Учитывая, что в России препарат ниволумаб был зарегистрирован в конце 2016 года, опыт его применения в российской популяции пациентов пока невелик и не так много больных получают его длительное время. Ранее мы публиковали результаты однолетнего наблюдения за больными, получавшими ниволумаб в отделении клинических биотехнологий ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ. Назначение препарата стало возможным с лета

2015 года в рамках программы расширенного доступа к препарату по жизненным показаниям. На сегодняшний день мы готовы представить результаты 3-летнего анализа. Срез базы на момент марта 2019 года. Медиана прослеживаемости составила 33,8 месяцев. Целью данной работы является представление результатов по эффективности и безопасности применения нового подхода к лечению НМРЛ во второй линии в российской популяции пациентов. Перед нами стояла задача на основании проведенного анализа оценить эффективность и безопасность иммунотерапии ниволумабом в условиях реальной клинической практики на неселектированной группе больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2015 по 2019 год в отделении клинических биотехнологий ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ лечение препаратом ниволумабом проведено 76 пациентам, ранее получившим химиотерапию по поводу диссеминированного НМРЛ. В анализ включены только пациенты из ранее описанной группы [4]. Допускалось включение больных с первично-множественными злокачественными опухолями, при условии, что они достигли полной ремиссии не менее чем за год до начала исследования и не нуждались в дополнительном лечении во время исследования.

Терапия ниволумабом проводилась внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели до наступления прогрессии заболевания или развития непереносимой токсичности. Не допускалась модификация дозы ниволумаба.

Для оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включающее в себя компьютерную томографию органов грудной клетки, УЗИ или компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ головного мозга, сканирование костей скелета. При необходимости выполнялось ПЭТ-исследование.

Определение уровня гормонов щитовидной железы производилось после каждого трех введений препарата. Дополнительные методы обследования, такие как ЭКГ, ЭхоКГ, консультация терапевта и др., выполнялись при наличии или появлении показаний к их проведению.

Оценка НЯ проводилась на всех этапах согласно основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США, версия 4.0 (NCI CTCAE v. 4.0).

Ответ на лечение со стороны опухоли оценивали с помощью критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) версии 1.1 на 9-й неделе, затем через каждые 6 недель.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics 23.0 на основе собранной базы данных. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Мейера.

Для анализа социodemографических и клинических характеристик больных использованы методы описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди включенных в исследование пациентов преобладали мужчины с диссеминированным процессом, в основном уже получившие как минимум 1 линию системной терапии (табл. 1). У подавляющего большинства больных статус экспрессии PD-L1 не определялся, так как для назначения препарата ниволумаб не требуется определения этого биомаркера. Однако нами был выполнен ретроспективный анализ уровня экспрессии у 12 больных, при котором в 6 случаях уровень экспрессии оказался менее 1%, в 3 случаях экспрессия оставила 5–7%, и у 3 больных выявлен уровень экспрессии более 80%.

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов, получавших терапию препаратом ниволумаб (n = 76)

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients receiving Nivolumab therapy (n = 76)

Параметры		
Пол, n (%)	Мужской	57 (75%)
	Женский	19 (25%)
Возраст, медиана (диапазон)		61 (33-86)
Морфологический тип, n (%)	Аденокарцинома	37 (48,6%)
	Плоскоклеточный	37 (48,6%)
	Смешанный	2 (2,6%)
Статус PD-L1 экспрессии, n (%)	Положительный	16 (21,1%)
	Отрицательный	10 (13,2%)
	Не определяли	50 (65,7%)
Линии терапии ниволумабом	2	31 (40,8%)
	3	21 (27,6%)
	4+	24 (31,6%)

У 55 пациентов (в том числе у пациентов с плоскоклеточным гистотипом опухоли) ранее было проведено молекулярно-генетическое исследование на выявление генетических нарушений. У 11 (20%) из них были выявлены генетические перестройки: 4 пациента – положительный статус по мутации в гене KRAS, у 6 – определялась мутация в гене EGFR и в одном случае отмечалась амплификация гена HER2/new. Стоит отметить, что ни в одном случае назначения иммунотерапии пациентам с мутацией гена EGFR и HER2/new не было достигнуто объективного ответа на лечение и удовлетворительного контроля болезни. При этом у пациентов с мутацией гена KRAS на момент среза данных только в одном случае было выявлено прогрессирование

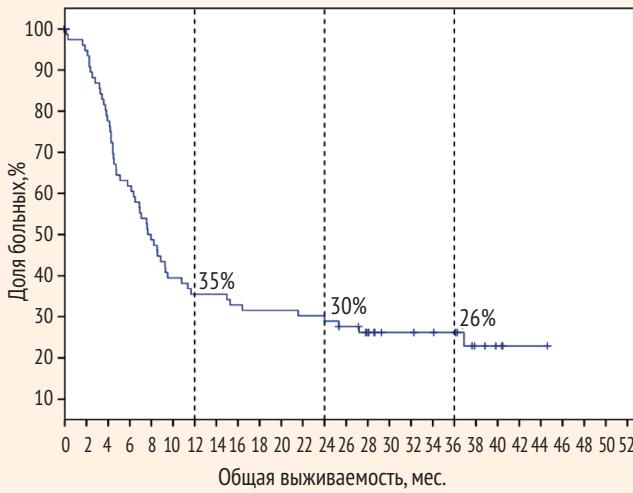
заболевания после 24 мес. лечения, еще в 3 – сохранился достигнутый частичный ответ и лечение продолжалось.

Медиана продолжительности лечения ниволумабом составила 2,1 месяца. Пять человек продолжают иммунотерапию в среднем уже более 3 лет. Оценка эффективности лечения проведена у 72 больных (в 4 случаях оценка эффекта не производилась в связи с резким ухудшением состояния). Всего было зарегистрировано 4 полных (5,6%) и 7 частичных ремиссий (9,7%). На момент анализа 3 пациента с частичной регрессией умерли (2 от прогрессирования заболевания, 1 от острой сердечной недостаточности). Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 35 больных (48,6%). Объективный ответ составил 15,3%, контроль над опухолью – 63,9%. У 26 (36,1%) больных зафиксировано прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения.

Медиана общей выживаемости составила 8,4 мес. (1,63-44,30; ДИ 95%). Однолетняя выживаемость составила 35%, при этом 3-летняя выживаемость составила 26%, что даже несколько превышает данные показатели, полученные в ходе клинических исследований (рис. 1). У пациентов с объективным ответом медиана общей выживаемости не была достигнута. Однолетняя выживаемость составила 82% против 30% в группе со стабилизацией, двухлетняя выживаемости составила 70% и 24% соответственно (рис. 2). Различия статистически значимы.

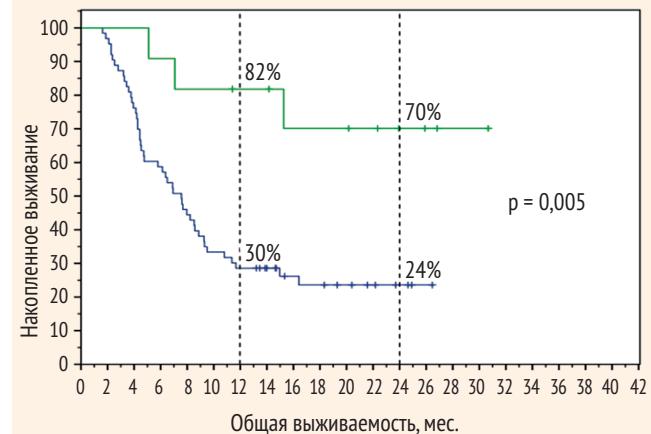
Рисунок 1. 3-летняя общая выживаемость больных, получавших ниволумаб в качестве 2-й и последующих линий терапии

Figure 1. 3-year total survival rate of patients receiving nivolumab as 2nd and subsequent therapy lines



У 6 пациентов на момент включения в исследование было проведено лечение по поводу второй опухоли, в том числе базалиомы, рака щитовидной железы, рака слизистой дна полости рта. Еще у 3 больных уже в процессе лечения были выявлены рак толстой кишки в полипе, рак почки и рак предстательной железы. В двух

Рисунок 2. Общая выживаемость в группах с достигнутым объективным ответом и со стабилизацией процесса
Figure 2. Total survival rate in groups with achieved objective response and process stabilization



последних случаях, на момент выявления второй опухоли, пациенты уже около года не получали ниволумаб при сохраняющемся эффекте, что позволило начать химиотерапию и гормональную терапию соответственно. Полип кишки был удален эндоскопически, но потребовалось прекращение иммунотерапии. При дальнейшем наблюдении у пациента реализовался полный эффект.

При подгрупповом анализе назначения ниволумаба в качестве различных линий терапии препарат показал почти равную эффективность в отношении частоты объективного ответа (рис. 3). Частота ответов составила 14,3% ($n = 4$) при назначении во 2-й линии, 14,3% ($n = 3$) – в 3-й линии и 17,4% ($n = 4$) в 4-й и последующих линиях терапии. Контроль над опухолью достигался в 75% и 71,4% случаев при назначении во 2-й и 3-й линии, но при назначении в качестве 4+ линии терапии этот показатель снизился до 47,8%.

В группе плоскоклеточного рака иммунотерапия чаще всего назначалась во 2-ю линию лечения (62,2%), в то время как в группе аденокарциномы иммунотерапия чаще назначалась в качестве 4-й и последующих линий лечения (54,1%).

Иммуноопосредованные нежелательные явления развились у 42% пациентов, но лишь у 6,6% отмечено развитие нежелательных явлений 3–4 ст. (табл. 2). Наиболее часто выявлялись отклонения лабораторных показателей периферической крови, пульмониты ($n = 5$), кожная токсичность ($n = 4$) и тиреоидиты ($n = 8$). К редким НЯ можно отнести центральную нейротоксичность 3 ст. Стоит отметить, что почти во всех случаях развития пульмонитов одновременно было зафиксировано и прогрессирование заболевания. Развитие НЯ наблюдалось как после 1 введения препарата, так и после 13 месяцев терапии (рис. 4). Прекращение лечения в связи с НЯ потребовалось в 7,9% случаев. При этом после 1 года наблюдения НЯ у пациентов зафиксированы не были.

- Рисунок 3.** Клинический пример полного ответа у пациента с плоскоклеточным раком легкого IV стадии на фоне иммунотерапии ниволумабом. Длительность времени без прогрессирования 40 мес. (по состоянию на март 2019 г.)
- Figure 3.** Clinical example of a complete response in a patient with mild stage IV squamous cell lung cancer during immunotherapy with nivolumab. Duration of time without progression of 40 months. (as of March 2019)

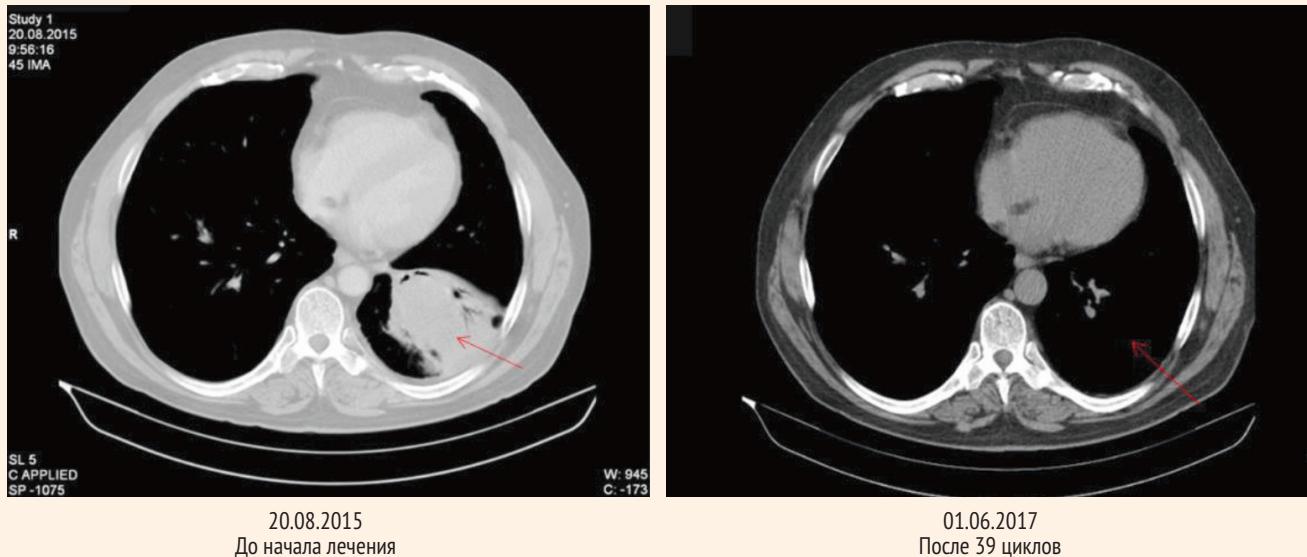


Таблица 2. Наиболее часто встречающиеся иммuno-опосредованные НЯ

Table 2. The most common immune-mediated AE

Нежелательное явление	1–2 степень	3–4 степень	Потребовало прекращения терапии
Пульмонит	5 (6,6%)	3 (4%)	5 (6,6%)
Кожная токсичность	4 (5,3%)	1 (1,3%)	0
Диарея	2 (2,65)	0	0
Тромбоцитопения	8 (10,5%)	0	0
Гипертиреоз	5 (6,6%)	0	0
Гипотиреоз	3 (3,9%)	0	0
Нейротоксичность	0	1 (1,3%)	1 (1,3%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день иммунотерапия ингибиторами PD-1/PD-L1 является одним из обязательных этапов лечения больных диссеминированным НМРЛ. Данные международных клинических исследований свидетельствуют о неоспоримом преимуществе назначения иммунотерапии по сравнению со стандартной химиотерапией НМРЛ и ряда других злокачественных опухолей [5–7]. Очень важно отметить, что при применении иммунотерапии изменились подходы к оценке эффективности, ключевыми точками оценки стали ОВ и контроль над опухолевым процессом [7]. С 2017 года иммунотерапия стала доступна широкому кругу практикующих онкологов, однако опыт только накапливает-

Рисунок 4. Буллезно-геморрагический дерматит, развившийся через 13 месяцев от начала иммунотерапии ниволумабом

Figure 4. Bullous hemorrhagic dermatitis developed 13 months after the start of nivolumab immunotherapy



ся и зачастую не проходит должного статистического анализа. Наш опыт применения ниволумаба у пациентов с НМРЛ в рутинной практике свидетельствует о том, что и при отдаленной оценке препарат эффективен и безопасен, хорошо переносим и даже при назначении в 3+ линию позволяет достигнуть долгосрочного контроля над ростом опухоли почти у половины больных (47,3%).

В РФ иммунотерапия является стандартом лечения 2-й линии у пациентов, прогрессирующих на платиносодержащей химиотерапии все зависимости от уровня экспрессии PD-L1.



Поступила / Received 07.08.2019
Отрецензирована / Review 11.09.2019
Принята в печать / Accepted 17.09.2019

Список литературы / References

1. Gettinger S., Horn L., Jackman D. et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36(17):JCO2017770412. doi: 10.1200/JCO.2017.77.0412.
2. Horn L., Spigel D.R., Vokes E.E., Holgado E., Ready N., Steins M. et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3924-3933. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3062
3. Reck M., Taylor F., Penrod J.R., DeRosa M., Morrissey L., Dastani H., Orsini L., Gralla R.J. Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study. *J Thorac Oncol.* 2018;13(2):194-204. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.029.
4. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Рeutova Е.В., Юдин Д.И., Лактионова Л.В. Результаты применения ниволумаба у больных с немелкоклеточным раком легкого в клинической практике. Вопросы онкологии. 2017;63(5):724-728.
Laktionov, K.K., Sarantseva, K.A., Breder, V.V., Reutova, E.V., Yudin, D.I., Laktionova, L.V. Results of nivolumab use in patients with non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Cancer Research Center. *Voprosy onkologii = Problems in oncology* 2017;63(5):724-728. (In Russ.)
5. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Окружнова М.А., Перегудова М.В. Место иммunoонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. 2016;(3):17-24. doi: 10.18027/2224-5057-2016-3-17-24.
6. Burstein H.J., Krilov L., Aragon-Ching J.B., Baxter N.N., Chiorean E.G., Chow W.A. et al. Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2017;35(12):1341-1367. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5292.
7. Chae Y.K., Pan A., Davis A.A., Raparia K., Mohindra N.A., Matsangou M., Giles F.J. Biomarkers for PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer: Is PD-L1 Expression a Good Marker for Patient Selection? *Clin Lung Cancer.* 2016;17(5):350-361. doi: 10.1016/j.cllc.2016.03.011.

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии №1 торако-абдоминального отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: lkoskos@mail.ru
Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: yudinden@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: vbreder@yandex.ru

Рeutova Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: evreutova@rambler.ru

Лактионов Константин Павлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: Laktionov.K@mail.ru

Information about the authors:

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Chemotherapy No.1 of the Thoraco-Abdominal Department, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: lkoskos@mail.ru

Kseniya A. Sarantseva, Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Denis I. Yudin, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: yudinden@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: vbreder@yandex.ru

Elena V. Reutova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: evreutova@rambler.ru

Konstantin P. Laktionov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: Laktionov.K@mail.ru

Станет ли неоадьювантная иммунотерапия новой парадигмой лечения больных раком легкого

К.К. Лактионов^{✉1,2}, ORCID: 0000-0003-4469-502X, e-mail: lkoskos@mail.ru

В.В. Бредер¹, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru

Д.И. Юдин¹, ORCID: 0000-0002-0620-2696, e-mail: yudinden@mail.ru

К.А. Саранцева¹, ORCID: 0000-0002-7817-8429, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Л.В. Лактионова³, ORCID: 0000-0002-5749-9864, e-mail: laktionova@list.ru

М.С. Ардзинба¹, ORCID: 0000-0002-8967-7987, e-mail: merabii@mail.ru

Е.В. Реутова¹, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru

А.В. Егорова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Медицинский центр в Коломенском; 115533, Россия, Москва, ул. Высокая, д. 19, корп. 2

Резюме

Неоадьювантная иммунотерапия – одно из основных исследовательских направлений в онкологии, которое позволяет продвинуться в понимании механизмов действия и поиске предиктивных факторов эффективности иммунотерапии. В раке легкого этот интерес подкреплен успехами монотерапии иммунологическими препаратами и комбинированной иммунохимиотерапии при метастатических формах. Постулат, что неоадьювантной иммунотерапией достигается девитализация опухоли перед хирургическим вмешательством, подтверждается морфологической оценкой операционного материала с градацией противоопухолевого эффекта. Кроме влияния непосредственно на опухолевый очаг, оказывается воздействие на потенциальные микрометастазы. Морфологическая оценка с градацией противоопухолевого эффекта (MPR – значимый патоморфологический ответ; CPR – полный патоморфологический эффект) дает уникальную возможность выявить предикторы эффективности и скорректировать лечебную тактику. Значимый морфологический ответ (MPR – менее 10% жизнеспособных опухолевых клеток в резецированном образце) ассоциирован с лучшей общей выживаемостью. В настоящий момент имеются данные, что назначение неоадьювантной иммунотерапии в монорежиме позволяет достичь MPR в 18–45%, а применение комбинации иммунопрепаратов с химиотерапией увеличивает данный показатель до 32–92%. Неоадьювантная иммунотерапия или ее комбинация с химиотерапией не откладывает хирургическое лечение, но позволяет надеяться на восстановление собственного иммунологического надзора организма и длительного стойкого противоопухолевого эффекта или даже излечения.

Ключевые слова: неоадьювантная иммунотерапия, немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек

Для цитирования: Лактионов К.К., Бредер В.В., Юдин Д.И., Саранцева К.А., Лактионова Л.В., Ардзинба М.С., Реутова Е.В., Егорова А.В. Станет ли неоадьювантная иммунотерапия новой парадигмой лечения больных раком легкого. *Медицинский совет*. 2019;(19):22-29. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-22-29.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Will neo-adjuvant immunotherapy become a new paradigm in the treatment of lung cancer patients

Konstantin K. Laktionov^{✉1}, ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Valeriy V. Breder¹, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru

Denis I. Yudin¹, ORCID: 0000-0002-0620-2696, e-mail: yudinden@mail.ru

Kseniya A. Sarantseva¹, ORCID: 0000-0002-7817-8429, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Lyudmila V. Laktionova³, ORCID: 0000-0002-5749-9864, e-mail: laktionova@list.ru

Merab S. Ardzinba¹, ORCID: 0000-0002-8967-7987, e-mail: merabii@mail.ru

Elena V. Reutova¹, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru

Angelina V. Egorova²

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia

³ Medical center in Kolomenskoye; bldg. 2, 19, Vysokaya Str., Moscow, 115533, Russia

Abstract

Nowadays neoadjuvant immunotherapy is one of the main research areas in oncology. This interest is supported by the success of check-point inhibitors in treatment of advanced and metastatic lung cancer. The postulate that neoadjuvant immunotherapy achieves tumor devitalization before surgery is confirmed by a morphological assessment of surgical material with a gradation of the antitumor effect. In addition to affecting directly to the tumor, it also affects at potential micrometastases. A morphological

assessment with a gradation of the antitumor effect (MPR – a major pathomorphological response, CPR – a complete pathomorphological response) provides a unique opportunity to identify predictors of effectiveness and adjust the treatment tactic. A major morphological response (MPR – less than 10% of viable tumor cells in the tumor tissue) is associated with better overall survival. Currently, there is evidence that the appointment of neoadjuvant immunotherapy in mono mode allows you to achieve MPR in 18–45%, and the use of a combination of immunotherapy with chemotherapy increases it to 32–92%. Neoadjuvant immunotherapy or combination with chemotherapy does not postpone surgical treatment but allows us to achieve the better result.

Keywords: neoadjuvant immunotherapy, non-small cell lung cancer, checkpoint inhibitors

For citation: Laktionov K.K., Breder V.V., YUDin D.I., Sarantseva K.A., Laktionova L.V., Ardzinba M.S., Reutova E.V., Egorova A.V. Will neo-adjuvant immunotherapy become a new paradigm of treatment of lung cancer patients. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(19):22-29. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-22-29.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с ранними стадиями рака легкого, которые получили хирургическое лечение, 5-летняя выживаемость составляет около 50% с последующим развитием отдаленных метастазов. Даже при полностью резецированных опухолях менее 1 см без поражения региональных лимфатических узлов пациенты имеют неоптимальный прогноз: 8% пациентов умирают от заболевания в течение 5 лет и у более 25% пациентов с I стадией опухоль рецидивирует в течение 5 лет [1–3].

В терапии рака легкого неоадьювантные подходы впервые были использованы у пациентов с местно-распространенным НМРЛ с признаками поражения медиastинальных лимфатических узлов. Hilaris et al. и Faber et al. показали, что у большинства пациентов, получавших комплексную терапию (неоадьювантная терапия + хирургия), результаты лечения улучшились по сравнению с группой только хирургического лечения, а в ряде случаев в операционном материале отмечался полный патоморфоз [4, 5]. Рандомизированные исследования Rosell et al., Roth et al., Pisters et al., Felip et al. и Scagliotti et al., сравнивающие неоадьювантную терапию с только хирургическим лечением, продемонстрировали улучшение общей выживаемости при комплексном лечении [6–10]. Метаанализ рандомизированных исследований неоадьювантной терапии показал достоверное улучшение выживаемости со снижением риска смерти на 20%, что приравнивается к преимуществу выживания 5% в течение 5 лет [11]. Полученные результаты подтверждают целесообразность данного подхода в терапии рака легкого.

УСПЕХИ ИММУНОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НМРЛ

В целом лечение рака легкого остается актуальнейшей задачей, а неудовлетворенность результатами заставляет клиницистов двигаться вперед в поиске новых стратегий. Иммунотерапия прочно вошла в онкологическую практику. Успехи в лечении распространенных и метастатических опухолей различной локализации позволяют надеяться на улучшение результатов

лечения рака в целом. Безусловно, есть много вопросов, которые требуют осмыслиения и более глубокого изучения. Воздействуя на иммунную систему и опосредованно на опухоль и микроокружение, мы вправе ожидать восстановления иммунологического надзора организма и длительного стойкого эффекта или даже излечения. Вопрос результативности, вероятно, находится в плоскости воздействия на основной действующий механизм у конкретного индивидуума. К сожалению, не все ожидания сегодня оправдались, невысокая эффективность ингибиторов чек-пойнтов (анти-CTLA-4, анти-PD-1, анти-PD-L1), около 30%, заставляет нас искать новые пути и комбинации с традиционными методами (химиотерапия, таргетная терапия, лучевая терапия). Обновленные данные рандомизированного исследования KEYNOTE-001, представленные на ASCO-2019 Edward B. et al. [12], продемонстрировали 5-летнюю общую выживаемость пациентов с распространенным НМРЛ при применении пембролизумаба 29,6% в 1-й линии терапии и 25% – в последующих линиях терапии (рис. 1). Результаты использования ниволумаба у пациентов с НМРЛ во второй линии терапии представлены в отчетах по рандомизированному исследованию CheckMate 017 и 057 Brahmer J. et al. [13]. Четырехлетняя общая выживаемость составила 48% (рис. 2). Результаты исследования I фазы PCD4989 атезолизумаба в терапии НМРЛ Horn L. et al. (2018) показали 3-летнюю выживаемость 28% (рис. 3) [14].

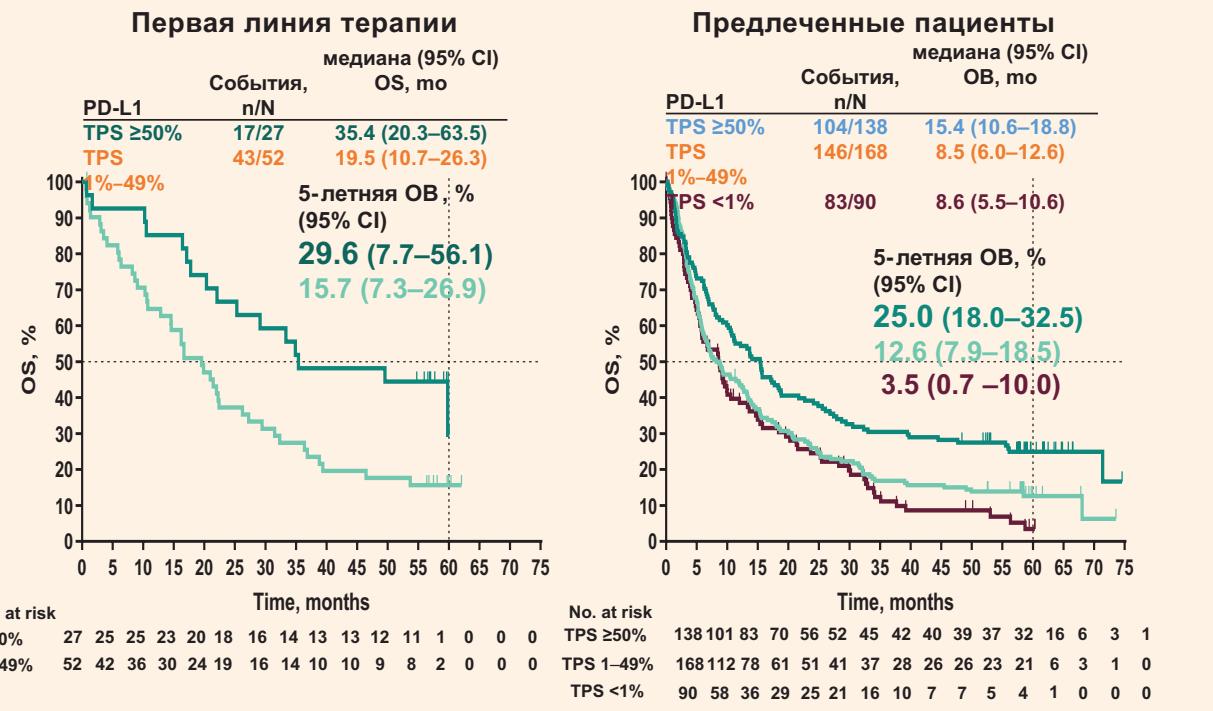
Во всех представленных исследованиях обращает на себя внимание длительный эффект терапии у пациентов, переживших два года. Потенциально формируется группа с перспективой на длительный контроль над болезнью или на излечение.

Последние годы углубленно изучаются и позиционируются как приоритетные направления – мультимодальные подходы: иммунотерапия + химиотерапия, иммунотерапия + иммунотерапия, химиотерапия + радиотерапия + иммунотерапия. Но пожалуй, самым многообещающим является неоадьювантное использование иммунотерапии при локализованных и местно-распространенных опухолевых процессах.

Во-первых, это научно-познавательный интерес, позволяющий глубже понять логику восстановления

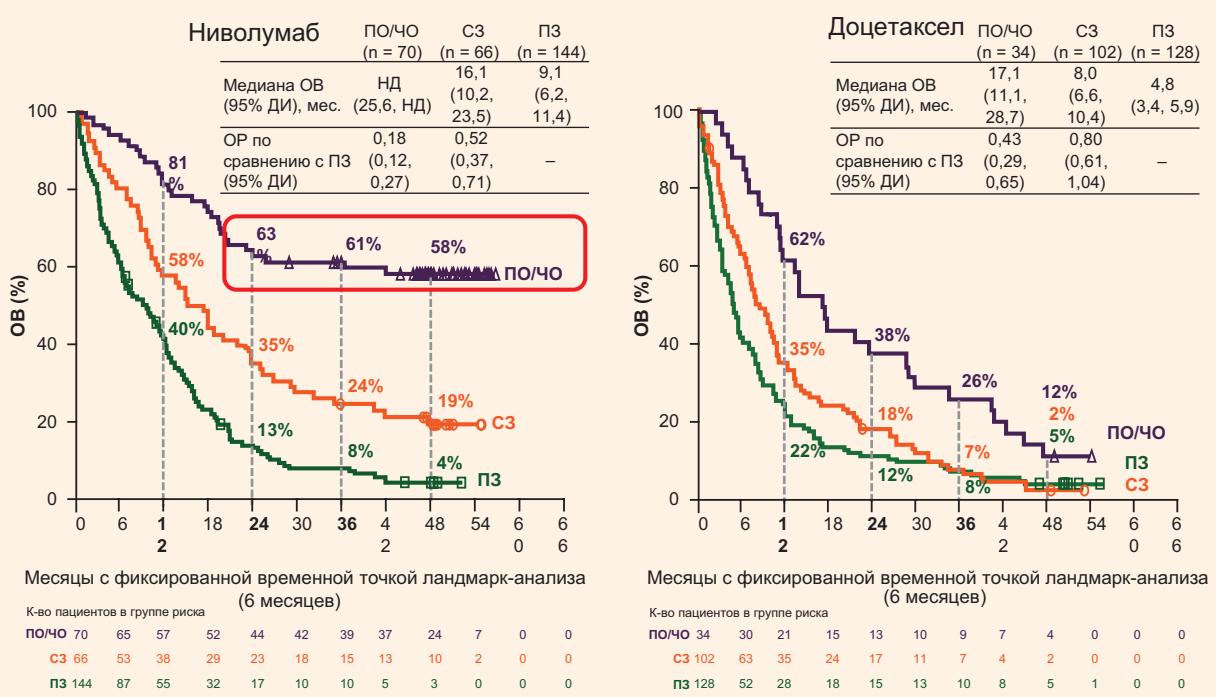
● **Рисунок 1.** Результаты применения пембролизумаба у пациентов с распространенным НМРЛ, 5-летняя общая выживаемость, данные исследования Keynote 001 (Edward B. Garon, Abstract LBA9015: Five-year long-term overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: Results from KEYNOTE-001, ASCO-2019)

● **Figure 1.** Results of pembrolizumab application in patients with common NSCLC, 5-year overall survival rate, data from Keynote 001 study (Edward B. Garon, Abstract LBA9015: Five-year long-term overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: Results from KEYNOTE-001, ASCO-2019)



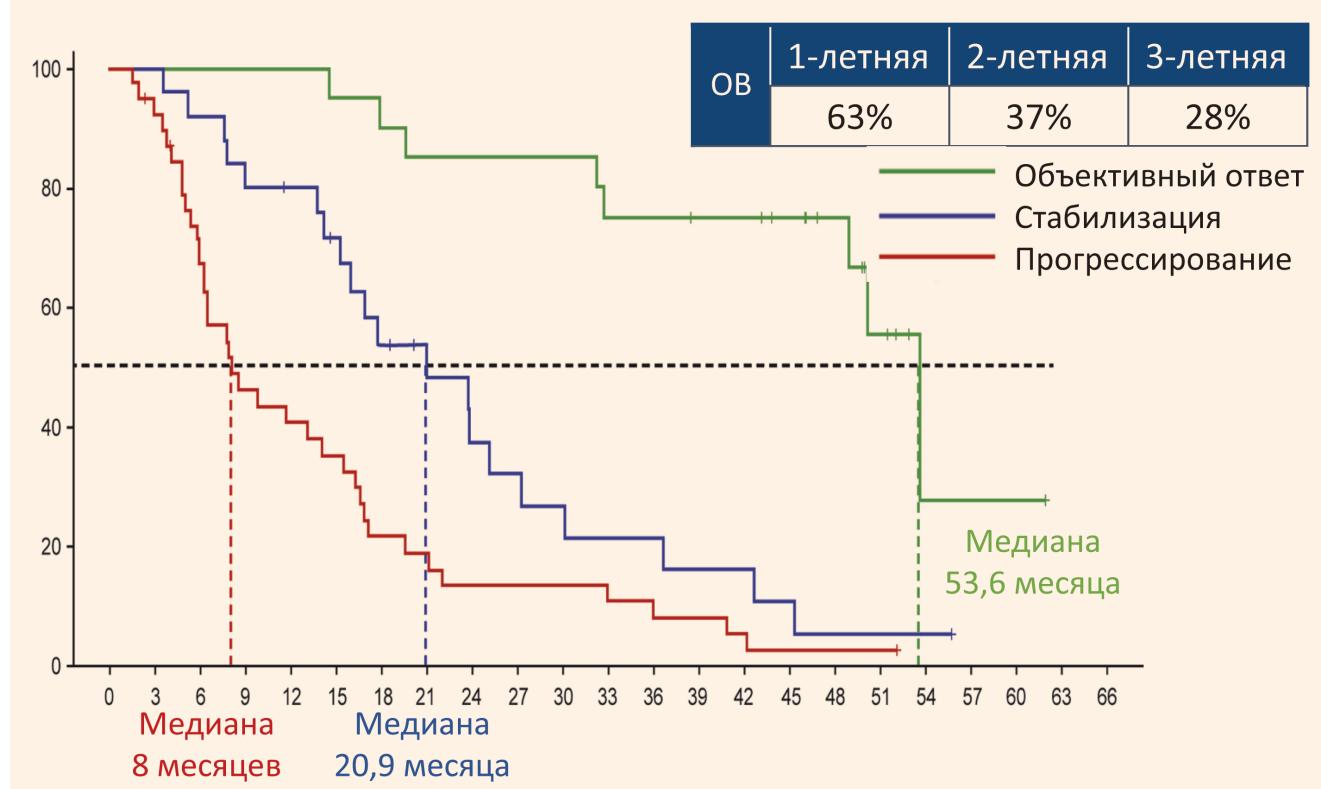
● **Рисунок 2.** Результаты общей выживаемости у пациентов с распространенным НМРЛ при использовании ниволумаба по данным CheckMate 017 и 057 (Brahmer J. et al. Presented at AACR-2019, abstr. CT195)

● **Figure 2.** Results of total survival rate in patients with common NSCLC when using nivolumab according to CheckMate 017 and 057 data (Brahmer J. et al. Presented at AACR-2019, abstr. CT195)



У всех randomизированных пациентов из исследований CheckMate 017 и 057, которые были живы на момент 6-месячной временной точки; были включены 65,6% и 61,8% пациентов групп терапии ниволумабом и доцетакселом соответственно.

- **Рисунок 3.** Результаты общей выживаемости у пациентов с распространенным НМРЛ на терапии атезолизумабом (исследование I фазы PCD4989; Horn L. et al. European Journal of Cancer 101, 2018)
- **Figure 3.** Results of overall survival rate in patients with common NSCLC in atezolizumab therapy (Phase I study PCD4989; Horn L. et al. European Journal of Cancer 101, 2018)



иммунного контроля на ранних стадиях болезни с минимальными биологическими нарушениями. На сегодняшний день очень много белых пятен в понимании механизмов действия и причин неэффективности иммунотерапии. Иммунная система, как истинная система гомеостаза, имеет множественные механизмы реализации эффектов и их регулирования. Любой процесс осуществляется несколькими путями, которые могут контролировать друг друга конкурентным способом или по обратной связи. Опухоль также имеет различные механизмы ускользания от иммунного ответа: биологические свойства опухоли (мутационная нагрузка, экспрессия ингибирующих молекул, опухоль-инфилtrирующие лимфоциты), взаимодействие иммунных клеток с опухолевыми на всех этапах цикла «иммунитет – опухоль», влияние микроокружения, факторы хемотаксиса и, возможно, еще много аспектов (рис. 4) [15].

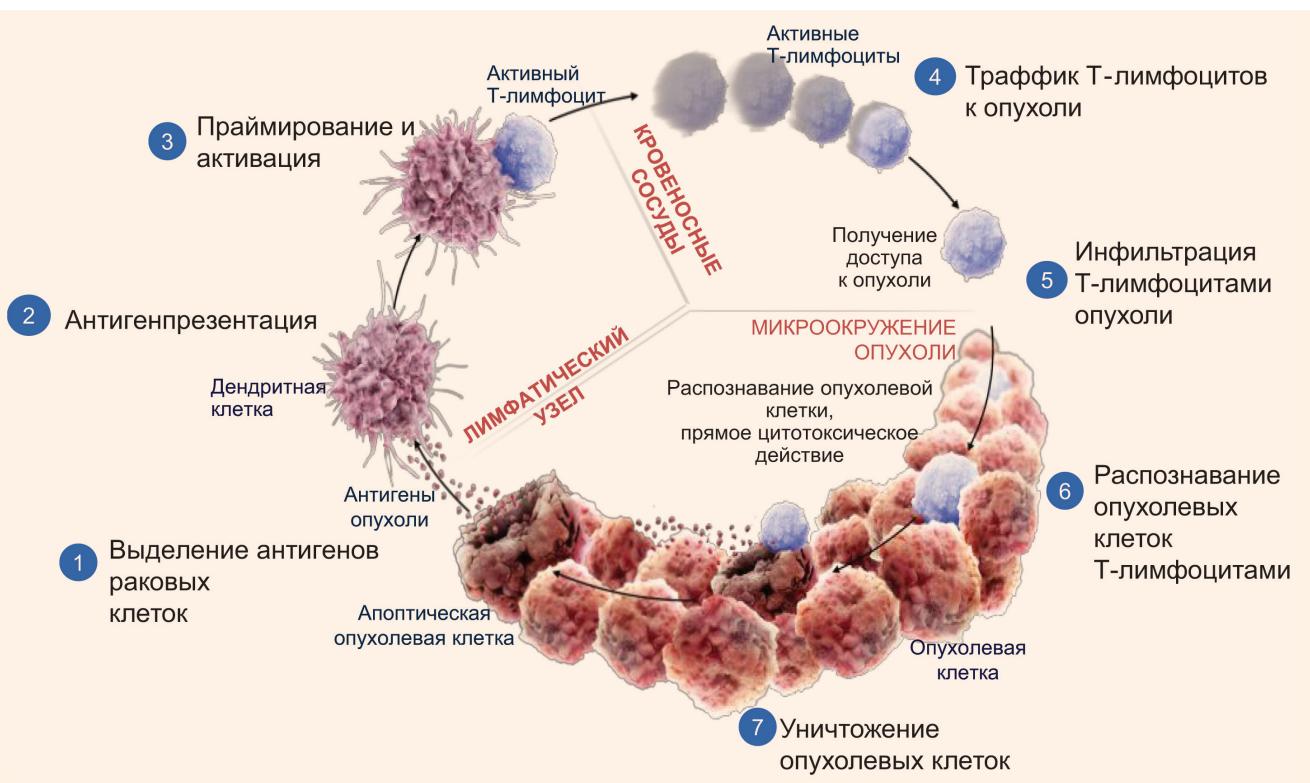
Назначая комбинацию разных препаратов, мы преследуем различные цели (увеличить антигеннность опухоли под действием цитотоксических препаратов, повысить радиочувствительность опухолевых клеток с помощью химио- и иммунотерапии и т. д.) или стараемся перекрыть максимум существующих у конкретного индивидуума механизмов иммунологического контроля. Однако такие эмпирические подходы хоть и хороши, но не всегда максимально эффективны.

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ НМРЛ

Неoadьювантная иммунотерапия дает реальную возможность обогатить наши знания по механизмам действия и индивидуальным особенностям опухоли. Сравнение дооперационного и операционного материала даст возможность проанализировать пути реализации эффекта иммунотерапии с учетом исходных характеристик опухоли. Кроме того, изучение операционного материала позволит оценить оставшийся жизнеспособный клон клеток опухоли с оценкой механизмов резистентности: собственные генетические нарушения и анализ микроокружения, а также позволит выработать новые стратегии лечения с учетом резистентности. Например, комбинация лекарственных воздействий на Т-клеточное звено (адаптивный иммунитет) и NK-клетки (врожденный иммунитет) представляется перспективной.

Во-вторых, морфологическая оценка с градацией противоопухолевого эффекта (MPR – значимый патоморфологический ответ, CPR – полный патоморфологический эффект) дает уникальную возможность выявить предикторы эффективности и скорректировать лечебную тактику. Значимый морфологический ответ (MPR – менее 10% жизнеспособных опухолевых клеток в резецированном образце) ассоциирован с лучшей общей выживаемостью, однако стандартизация определения MPR в рутинной практике не достигнута.

- Рисунок 4. Этапы формирования и реализации иммунного противоопухолевого ответа (по Chen and Mellman, 2013)
- Figure 4. Stages of formation and implementation of immune antitumor response (by Chen and Mellman, 2013)



Как видно из данных, представленных в таблице, назначение неоадьювантной иммунотерапии в монорежиме позволяет достичь MPR в 18–45%, а применение комбинации иммунопрепаратов с химиотерапией увеличивает данный показатель до 32–2%.

В несравнительном открытом многоцентровом исследовании второй фазы по оценке эффективности сочетания химиотерапии и иммунотерапии в неоадьювантном режиме у пациентов с операбельным НМРЛ IIIA ст. M. Provencio et al. показали, что MPR и CPR составили 82,9

и 70,5% соответственно [20]. Надо обратить внимание, что частичные и полные клинические ответы по RECIST в этой группе пациентов были достигнуты в 72 и 6,5%, а стабилизация – в 17,5%, что свидетельствует о низкой специфичности рентгенологической оценки. Перспективным представляется использование ПЭТ для контроля за эффективностью, что является в настоящий момент предметом исследований.

В случае если выраженность патоморфологического ответа будет доказана как прогностический фактор,

Таблица. Анализ эффективности применения неоадьювантной иммунотерапии у больных раком легкого

Table. Analysis of the efficacy of neoadjuvant immunotherapy in patients with lung cancer

Исследование	Число прооперированных пациентов	Стадия	Иммунопрепарат	Количество введений	MPR	RESIST ORR
LCVC3 [16]	84	IB-IIIB	атезолизумаб	2	18% (10–28%)	7%
NEOSTAR [17] Arm A Arm B	23 21	IA-IIIA IA-IIIA	ниволумаб ниволумаб + ипилимумаб	3	17 (5–39%) 33 (15–57%)	22% 19%
				3		
Forde et al. [18]	20	IB-IIIA	ниволумаб	2	45 (23–68%)	10%
Исторический контроль						
Chat et al. [19]	41	IB-IIIA	цисплатин + доцетаксел + бевацизумаб	4	27 (15–43%)	45%
Иммунотерапия + химиотерапия						
NADIM [20]	30	IIIA	ниволумаб + карбоплатин + паклитаксел	3	80 (61–92%)	70%
Shu et al. [21]	11	IB-IIIA	атезолизумаб + карбоплатин + НАБ-паклитаксел	2	64% (32–88%)	73%

MPR – значимый патоморфологический ответ; RESIST ORR – объективный ответ по системе оценки RECIST.

сроки внедрения результатов клинических исследований в практику сократятся в два раза по сравнению с адьювантными исследованиями, что чрезвычайно важно в условиях потребности в новых эффективных лечебных подходах.

В-третьих, неоадьювантные режимы и доступность морфологического материала открывают дополнительные возможности по изучению биомаркеров, внедрение которых в практику позволит повысить результативность иммунотерапии с распределением пациентов по ожидаемой эффективности и рискам развития иммуноопосредованных осложнений. Поиск и внедрение предикторов – актуальнейшая задача клинической онкологии с учетом стоимости лечения и широты применения практически во всех когортах пациентов.

Очевидным влиятельным фактором является то, что неоадьювантной иммунотерапией достигается девитализация опухоли перед хирургическим вмешательством. Кроме влияния непосредственно на опухолевый очаг с его уменьшением и переводом неоперабельного состояния в операбельное, оказывается воздействие на потенциальные микрометастазы.

Надо отметить, что в ряде случаев неоадьювантная терапия позволяет уменьшить объем резекции легочной паренхимы, что значимо для переносимости хирургического вмешательства и последующих длительности и качества жизни.

Неоадьювантная терапия дает время для реализации субклинических метастазов (при их наличии) и в ряде случаев избавляет пациента от ненужного хирургического вмешательства.

Важный иммунологический аспект: применение иммунотерапии в неоадьювантном режиме может быть эффективнее адьюванта у пациентов с резектабельными опухолями, т. к. операция сопровождается систематической медиастинальной лимфодиссекцией и исключает в дальнейшем участие дренирующих непораженных лимфоузлов в формировании локального иммунного ответа.

В свете актуальной постановки вопроса о качестве жизни онкологических пациентов надо отметить, что переносимость неоадьювантной терапии лучше, чем адьювантной, тем более что в некоторых случаях адьювантная терапия непереносима совсем. Особенно это важно пациентам старших возрастов, которые имеют несколько коморбидных заболеваний, в т. ч. сердечно-сосудистые и бронхологические. Период неоадьювантной терапии позволяет выявить скрытую сопутствующую патологию, компенсировать ее, тем самым снизив риски операции и послеоперационного периода.

Необходимо отметить, что эффективная неоадьювантная терапия повышает приверженность пациента к адьювантному лечению. Для российских пациентов, имеющих низкий приоритет здоровья и зачастую немотивированных на финансовые, физические и эмоциональные затраты на лечение, это является особенно актуальным фактором. Кроме того, пациенты с плоскоклеточным раком легкого имеют длительный стаж курения и интервал

отказа от курения при неоадьювантном лечении до хирургического вмешательства является функционально значимым для них и улучшает течение послеоперационного периода.

Успех исследований неоадьювантных режимов иммунотерапии во многом зависит от мультидисциплинарного подхода, и особенно от привлечения к сбору и анализу данных торакальных хирургов и морфологов. Неоадьювантная химиотерапия при ранней стадии рака легкого улучшает безрецидивную и общую выживаемость в той же степени, что и адьювантная химиотерапия. Сегодня клиницистам нужны дополнительные данные, чтобы определить, могут ли критерии патологического ответа, такие как MPR или pCR, служить конечной точкой исследования. Для получения данных и стандартизации методов медицинскому сообществу необходимо использовать определение MPR и pCR во всех текущих и запланированных неоадьювантных исследованиях иммунотерапии, таргетной терапии и комбинированной терапии. Стоит задача выявления взаимосвязи MPR и pCR с клиническими критериями: безрецидивной и общей выживаемостью, которую можно решить только метаанализом. Важным аспектом является изучение остаточного клона опухолевых клеток в послеоперационном материале, чтобы выявить причины сохранения жизнеспособности клеток и механизмы резистентности, которые помогут модифицировать последующие адьювантные подходы.

Включение хирургического этапа представляется крайне важным для элиминации жизнеспособных, а главное, резистентных к терапии опухолевых клеток, которые являются потенциальным источником будущей прогрессии. Такой комплексный подход, безусловно, отразится на отдаленных результатах лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня неоадьювантная иммунотерапия является основным исследовательским направлением по проблеме рака легкого, которое может дать максимум информации о биологических механизмах развития опухоли, взаимодействии с иммунной системой и микроокружением, понимании механизмов резистентности и путей их преодоления. Изучение дооперационного и операционного материала с использованием секвенирования и других биологических тестов позволит выявить новые биомаркеры, определяющие эффективность терапии и селекцию пациентов в разные группы лечения. Этот подход определит научные разработки в онкологии на ближайшую перспективу.

Главные цели неоадьювантных исследований – помочь большему числу пациентов выявить эффективные биомаркеры, которые могут улучшить результаты после радикальной операции, и ускорить внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов.

Поступила / Received 13.10.2019
Отрецензирована / Review 29.10.2019
Принята в печать / Accepted 05.11.2019



Список литературы / References

1. Eberhardt W.E., Mitchell A., Crowley J., Kondo H., Kim Y.T., Turrissi A. 3rd, Goldstraw P., Rami-Porta R. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(11):1515-22. doi: 10.1097/JTO.0000000000000673.
2. Asamura H., Chansky K., Crowley J., Goldstraw P., Rusch V.W., Vansteenkiste J., et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;(10):1675-1684. doi: 10.1097/JTO.0000000000000678.
3. Rami-Porta R., Bolejack V., Crowley J., Ball D., Kim J., Lyons G., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;(10):990-1003. doi: 10.1097/JTO.0000000000000559.
4. Hilaris B.S., Gomez J., Nori D., Anderson L.L., Martini N. Combined surgery, intraoperative brachytherapy, and postoperative external radiation in stage III non-small cell lung cancer. *Cancer.* 1985;(55):1226-1231. doi: 10.1002/1097-0142(19850315)55:6<1226::aid-cncr2820550614>3.0.co;2-6.
5. Faber L.P., Kittle C.F., Warren W.H., Bonomi P.D., Taylor S.G. 4th, Reddy S., Lee M.S. Preoperative chemotherapy and irradiation for stage III non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1989;(47):669-675; discussion 676-667. doi: 10.1016/0003-4975(89)90115-x.
6. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C., Maestre J., Padille J., Cantó A., et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994;(330):153-158. doi: 10.1056/NEJM199401203300301.
7. Roth J.A., Fossella F., Komaki R., Ryan M.B., Putnam J.B. Jr., Lee J.S., et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable
- stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994;(86):673-680. doi: 10.1093/jnci/86.9.673.
8. Pisters K.M., Vallieres E., Crowley J.J., Franklin W.A., Bunn P.A. Jr., Ginsberg R.J., Putnam J.B. Jr., Chansky K., Gandara D. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;(28):1843-1849. doi: 10.1200/JCO.2009.26.1685.
9. Felip E., Rosell R., Maestre J.A., Rodriguez-Paniagua J.M., Morán T., Astudillo J., Alonso G., et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;(28):3138-3145. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6204.
10. Scagliotti G.V., Pastorino U., Vansteenkiste J.F., Spaggiari L., Faccioli F., Orlowski T.M., et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;(30):172-178. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7089.
11. Burdett S., Stewart L., Auperin A., Pignon J.P. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: an update of an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2005;(23):924-925. author reply 925-926. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7162.
12. Garon E.B., Hellmann M.D., Costa E.C., et al. Five-year long-term overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: Results from KEYNOTE-001. *J Clin Oncol.* 2019 (suppl; abstr LBA9015). doi: 10.1200/JCO.2019.37.18_supplLBA9015.
13. Brahmer J., Borghaei H., Ramalingam S.S., Horn L., Holsgado E., Pluzanski A., Burgioet M., et al. Abstract CT195: Long-term survival outcomes with nivolumab (NIVO) in pts with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Impact of early disease control and response. Conference: Proceedings: AACR Annual Meeting. 2019; March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA. doi: 10.1158/1538-7445. AM2019-CT195.
14. Horn L., Gettinger S., Gordon M., Herbst R., Gandhi L., Felip E., et al. Safety and clinical activity of atezolizumab monotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: final results from a phase I study. *European Journal of Cancer.* 2018;(101):201-209. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.031.
15. Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013;39(1):1-10. doi: 10.1016/j.immu.2013.07.012.
16. Rusch V., Chaft J., Johnson B., Wistuba I., Kris M., Lee J., et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from a multicenter study (LCMC3). *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15_suppl):8541-8541. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8541.
17. Cascone T., William W.N., Weissferdt A., Leung C.H., Federico L., Haymaker C., et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. *J Clin Oncol.* 2019;(37S):ASCO#8504. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8504.
18. Forde P.M., Chaft J.E., Smith K.N., Anagnostou V., Cottrell T., Hellmann M., Zahirak M., Yang S., et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1976-1986. doi: 10.1056/NEJMoa1716078.
19. Chaft J.E., Rusch V., Ginsberg M.S., Paik P.K., Finley D.J., Kris M.G., et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab plus chemotherapy and adjuvant bevacizumab in patients with resectable nonsquamous non-small-cell lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2013;8(8):1084-1090. doi: 10.1097/JTO.0b013e31829923ec.
20. Provencio M., Nadal E., Insa A., García Campelo R., Huidobro G., Domíne M., et al. WCLC 2018 Abstract OA01.05. Available at: <https://adisinsight.springer.com/trials/700281155>.
21. Shu C., Grigg C., Chiuzan C., Garofano R., Patel V., Hernandezet S., et al. Neoadjuvant atezolizumab + chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15_suppl):8532-8532. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8532.

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии №1 торако-абдоминального отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: lkoskos@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: vbreder@yandex.ru

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: yudinden@mail.ru

Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Лактионова Людмила Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, Федеральное медико-биологическое агентство России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 30; заместитель генерального директора по медицинской части, ЗАО «Медицинский центр в Коломенском»; 115533, Россия, Москва, ул. Высокая, д. 19, корп. 2; e-mail: laktionova@list.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., врач, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: merab@mail.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: evreutova@rambler.ru

Егорова Ангелина Владимировна, к.м.н., доцент, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Information about the authors:

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Chemotherapy No.1 of the Thoraco-Abdominal Department, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: lkoskos@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: vbreder@yandex.ru

Denis I. Yudin, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: yudinden@mail.ru

Kseniya A. Sarantseva, Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Lyudmila V. Laktionova, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Restorative Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia6; 30, Volokolamskoe shosse, Moscow, 123182, Russia; Deputy General Director for Medical Affairs, CJSC «Medical center in Kolomenskoye»; bldg. 2, 19, Vysokaya Str., Moscow, 115533, Russia; e-mail: laktionova@list.ru

Merab S. Ardzinba, Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment No. 17 (chemotherapeutic), Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: merabii@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: evreutova@rambler.ru

Angelina V. Egorova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia

Вторая линия лечения гепатоцеллюлярного рака: от теории к практике

В.В. Бредер, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru

К.К. Лактионов, ORCID: 0000-0003-4469-502X, e-mail: lkoskos@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Улучшение результатов терапии гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) остается глобальной проблемой. В стандарты 1-й линии лечения распространенного ГЦР, помимо сорафениба, внесен новый мультикиназный ингибитор (МКИ) ленватиниб, показавший сравнимую с сорафенибом эффективность. Регоррафениб – мультикиназный ингибитор, впервые продемонстрировал эффективность при лечении сорафениб-рефрактерного ГЦР в плацебо-контролируемом исследовании III фазы RESORCE, показав достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) на 2,8 месяца по сравнению с плацебо (10,6 мес vs 7,8 месяца). Позже кабозантиниб и рамуцирумаб в плацебо-контролируемых клинических исследованиях также продемонстрировали сравнимое улучшение ОВ у сорафениб-рефрактерных больных ГЦР при благоприятном профиле токсичности. Лечение ГЦР ингибиторами контрольных точек иммунного надзора ниволумабом и пембролизумабом – monoclonalными антителами (МКА) к рецептору PD1 – в 15–18% случаев имеет выраженный и длительный противоопухолевый эффект. Иммунотерапия также не увеличивает риски, ассоциированные с вирусными гепатитами, но сравнительные исследования как в первой, так и во второй линиях лечения ГЦР не показали значимого увеличения ОВ в сравнении с сорафенибом и плацебо соответственно. Меньшая, чем у МКИ, токсичность иммунотерапии открывает возможности для лечения ГЦР на фоне цирроза Child – Pugh B. Клинические исследования различных сочетаний МКИ, иммунотерапии и блокаторов ангиогенеза показывают хорошие результаты и могут быстро изменить ландшафт опций первой линии терапии ГЦР и поставить вопрос о выборе эффективной последовательности вариантов лечения. В статье обсуждаются возможности увеличения числа кандидатов на вторую линию лечения ГЦР, рассматриваются вопросы лекарственного лечения ГЦР второй линии в различных клинических ситуациях и выбора оптимальной последовательности вариантов лечения для достижения наилучшей ОВ.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, сорафениб-рефрактерный, ленватиниб, регоррафениб, анти-PD1, ниволумаб, пембролизумаб, кабозантиниб, рамуцирумаб

Для цитирования: Бредер В. В., Лактионов К.К. Вторая линия лечения гепатоцеллюлярного рака: от теории к практике. *Медицинский совет*. 2019;(19):30-36. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-30-36.

Конфликт интересов: Публикация при поддержке АО «Байер»

Second-line treatment of hepatocellular carcinoma: from theory to practical issues

Valeriy V. Breder, ORCID: 0000-0002-6244-4294, e-mail: vbreder@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, ORCID: 0000-0003-4469-502X, e-mail: lkoskos@mail.ru

N.N. Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most frequent primary liver cancer with unmet needs of effective medications. Lenvatinib – a new oral multikinase inhibitor (MKI) proved to be as effective as sorafenib in terms of survival has been added recently to standard first-line treatment of advanced HCC. Regorafenib, another MKI in the RESORCE trial, a phase 3 study evaluating regorafenib in HCC patients who experience disease progression after first-line treatment with sorafenib, have shown a 2.8-month median survival benefit over placebo (10.6 versus 7.8 months). Cabozantinib and ramucirumab have all been shown to extend overall patient survival in sorafenib-refractory HCC patients and appear to have a reasonable safety profile. Immune checkpoint inhibitors therapy with nivolumab or pembrolizumab – monoclonal antibody to PD1-receptor are effective in about 15–18% of HCC patients presenting with long-lasting objective responses. Immunotherapy was safe in terms of viral hepatitis activation, but in comparative trials in first and second-line settings failed to achieve statistical difference in overall survival other sorafenib and placebo, respectively. Due to less toxic profile HCC immunotherapy seems to be a reasonable option to Child-Pugh B patients. Multiple ongoing trials are studying immune checkpoint inhibition alone or in combination with TKIs. The results of these trials will help determine the optimal choice, timing, and sequence of agents. This article reviews current situation in the field of new therapies of HCC from the point of common medical practice in searching for optimal second-line treatment decision in different clinical situations.

Keywords: hepatocellular carcinoma, sorafenib-refractory, lenvatinib, regorafenib, nivolumab, pembrolizumab, cabozantinib, ramucirumab

For citation: Breder V.V., Laktionov K.K. Second-line treatment of hepatocellular carcinoma: from theory to practical issues. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2019;(19):30-36. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-30-36.

Conflict of interest: Publication with the support of Bayer

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) в РФ не относится к онкологии с высокой заболеваемостью и находится только на 11-м месте по данному показателю. Но, как и во многих странах [1], заболеваемость ГЦР в РФ неуклонно растет: в 2017 г. рак печени был впервые выявлен у 8 896 пациентов, прирост заболеваемости за 10 лет составил 34,8% [2]. Почти 10 лет для лечения больных ГЦР, не подходивших для хирургического лечения, трансплантации или химиоэмболизации, использовался только один лекарственный препарат – сорафениб. Прогрессирование ГЦР на терапии сорафенибом означало, как правило, прекращение любого противоопухолевого лечения.

Сегодня у онкологов уже есть большой опыт ведения этой сложной категории пациентов, улучшилась ранняя диагностика, расширился спектр лечебных возможностей, в том числе хирургических и интервенционно-радиологических, увеличивается популяция больных ГЦР, получающих лекарственную терапию. В РФ к ноябрю 2019 г. зарегистрированы новые лекарства для терапии рака печени: ленватиниб – для первой линии лечения, регорафениб и блокаторы контрольных точек иммунного надзора пембролизумаб и ниволумаб – для второй линии терапии. В статье будет представлен анализ возможностей второй линии лечения ГЦР.

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ГЦР

Сорафениб, показавший достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) в плацебо-контролируемых исследованиях, спустя 10 лет после внедрения в клиническую практику остается золотым стандартом терапии неоперабельного ГЦР [3–5]. К сожалению, исследования не выявили потенциальных маркеров эффективности препарата при распространенном процессе [6, 7], также сорафениб не увеличивал эффективности локальных методов лечения – химиоэмболизации [8, 9] и хирургических вмешательств [10].

В ноябре 2018 г. в РФ на основании результатов рандомизированного исследования REFLECT в первую линию терапии распространенного ГЦР вошел новый мультикиназный ингибитор – ленватиниб. В сравнении с сорафенибом ленватиниб продемонстрировал равную возможность увеличения ОВ (ОР 0,92; ДИ 95% (0,79–1,06) для больных ГЦР с ограниченным (<50% объема) поражением печени и без тромбоза ствола воротной вены при условии сохранной функции печени (не хуже класса цирроза Child – Pugh A) [11]. Интересно, что по числу объективных эффектов (24,1% vs 9,2%, критерий mRECIST) выживаемости до прогрессирования и времени до прогрессирования (7,4/3,7 мес., 8,9/3,7 мес.) ленватиниб был достоверно лучше сорафениба. Многофакторный анализ также показал наличие значимой корреляции (ОР 0,611; $p<0,0001$) достижения объективного эффекта и увеличения выживаемости: медиана ОВ для группы ($n = 159$) объективного эффекта была достоверно выше (ОР 0,61; $p<0,001$), чем при стабилизации и прогрессировании – 22,4 мес. vs 11,4 мес. соответственно [12].

Результаты рандомизированного исследования III фазы CheckMate-459, сравнившего эффективность в первой линии лечения распространенного ГЦР иммунотерапии ниволумабом (моноклональное антитело к рецептору PD1) и сорафенибом, не выявили очевидного победителя [13]. Медиана ОВ в группе ниволумаба (16,4 мес.) достоверно не отличалась от отдаленных результатов терапии сорафенибом с медианой ОВ, достигшей 14,7 месяца. И хотя частота объективных эффектов (15% vs 7%) была достоверно выше на иммунотерапии, медианы длительности эффектов ниволумаба и сорафениба достоверно не различались (23,3 мес. vs 23,4 мес. соответственно). Совершенно очевидно, что на результаты исследования оказали большое влияние последующие линии терапии: 53 и 49% больных из группы сорафениба и ниволумаба, соответственно, при прогрессии опухолевого процесса получали другую терапию. Этим можно объяснить и значительное увеличение ОВ больных ГЦР с 10,7 мес. (исследование SHARP) [6], 13 мес. (вся группа исследования REFLECT) [11], до 15–16 мес. (CheckMate-459) [13].

Расширение возможностей терапии распространенного ГЦР сопровождается увеличением продолжительности жизни: анализ результатов исследования RESORCE показал преимущество в выживаемости с момента начала системной терапии 1-й линии при последовательности сорафениб – регорафениб (26,2 мес.) перед последовательностью терапии сорафениб – плацебо (19 мес.), хотя часть больных при прогрессии на плацебо тоже в последующем получали другое лечение [14, 15].

ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ГЦР

Сегодня вторая линия терапии ГЦР, основанная на результатах крупных рандомизированных исследований, прочно вошла в практическую онкологию. Мультикиназные ингибиторы (МКИ) – регорафениб и кабозантиниб, моноклональное антитело к рецептору сосудистого эндотелиального фактора роста 2-го типа – рамуцирумаб, а также ниволумаб и пембролизумаб – моноклональные антитела к рецептору программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD1) зарегистрированы FDA для лечения сорафениб-рефрактерного ГЦР. В России с мая 2018 г. зарегистрирован регорафениб в качестве 2-й линии терапии сорафениб-рефрактерного рака, позднее стала доступна иммунотерапия ниволумабом или пембролизумабом.

Регорафениб – это мультикиназный ингибитор клеточных протеинкиназ VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, TIE2, PDGFR β , FGFR, KIT, RET, RAF-1 и BRAF [16]. Структурно отличающийся от сорафениба дополнительной молекулой фтора он проявляет похожий профиль токсичности. Тем не менее в отличие от многих препаратов в плацебо-контролируемом исследовании III фазы RESORCE, включавшем больных ГЦР, прогрессирующих на сорафенибе (доза ≥ 400 мг/день), регорафениб достоверно (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,50–0,78; $p<0,001$) увеличивал ОВ (10,6 мес.) в сравнении с плацебо (7,8 мес.) [14]. Препарат доказал свое преимущество перед плацебо по выживаемости до прогрессирования (3,1 мес. vs 1,5 мес.; ОР 0,46 (95% ДИ:

0,37–0,56), 2-сторонний $p <0,001$) и времени до прогрессирования. Частота объективных ответов (критерии mRECIST) в группе регорафениба составила 10,6%, что достоверно (двусторонний $p = 0,01$) больше, чем на плацебо (4,1%).

Исследование RESORCE учитывало факт структурной и токсикологической схожести сорафениба и регорафениба. Основными проявлениями 3–4-й степени токсичности регорафениба были ладонно-подошвенный синдром (13%), утомляемость (6%), артериальная гипертензия (13%) и диарея (2%) [14]. В большинстве случаев эти побочные эффекты корректировались медикаментозно, путем снижения дозы или отмены регорафениба. Более чем в половине случаев (54%) требовалось снижение дозы препарата из-за токсичности, только в 10% случаев терапия была прекращена. Не имея в своем арсенале значимых предикторов токсичности мультикиназных ингибиторов, онкологи в ряде случаев, ориентируясь на результаты исследования ReDOS [17], при химиорефрактерном колоректальном раке могут начинать лечение регорафенибом с меньшей суточной дозы (120–80 мг) и при хорошей переносимости переходить на стандартный режим дозирования.

Дополнительный анализ результатов исследования RESORCE выявил прогностическую значимость наиболее частого осложнения: медиана ОВ больных с ладонно-подошвенным синдромом была значимо ($OP = 0,52$; ДИ95%, 0,40–0,67) выше, чем в группе без этой токсичности, – 14,1 мес. vs 6,6 мес. [15]. Это наблюдение подчеркивает клиническую значимость продолжения терапии на переносимом дозовом режиме.

Подгрупповой анализ для ОВ также показал, что результаты лечения были лучше в группе больных (на момент начала лечения сорафенибом), имевших сохранную функцию печени, или Child – Pugh = 5, в сравнении с теми, кто начинал лечение с 6 баллов. Это важно для пациентов, ранее получавших трансarterиальную химиоэмболизацию (TAXЭ), поскольку своевременный перевод с TAXЭ при развитии резистентности позволяет сохранить функциональные резервы печени для системной терапии первой линии, так и раннее переключение с сорафениба (при его неэффективности) на регорафениб дает дополнительный шанс на увеличение выживаемости [15].

Кроме того, медиана длительности терапии сорафенибом до лечения в рамках исследования RESORCE составила 7,8 мес., что больше ожидаемого. Можно предположить, что в исследование было включено много пациентов с длительной стабилизацией на сорафенибе, а эффективность регорафениба у больных с быстрой прогрессией на 1-й линии остается неизвестной. Однако результаты подгруппового анализа исследования RESORCE показали, что для ОВ больных с быстрой прогрессией на сорафенибе (время до прогрессирования 2,3 мес.) относительный риск (OP) составил 0,66, что подтверждает преимущество регорафениба и для больных с быстрой прогрессией на сорафенибе [15, 16].

Кабозантиниб – новый мультикиназный ингибитор, блокирующий активность VEGF, c-MET, RET, AXL, TIE2 и

FLT3 [18], пока не зарегистрирован в РФ для лечения печеночно-клеточного рака.

В крупном плацебо-контролируемом исследовании (CELESTIAL) кабозантиниб достоверно увеличивал ОВ во второй линии терапии больных ГЦР, рефрактерных/нетолерантных к сорафенибу [19]. Всего 707 пациентов непрезентабельным ГЦР были рандомизированы (отношение 2:1) на терапию кабозантиниби/плацебо. Медиана ОВ для группы кабозантиниба ($n = 470$) составила 10,2 мес. (95%ДИ, 9,1–12,0), что достоверно лучше, чем в группе плацебо, – 8,0 мес. (95%ДИ, 6,8–9,4).

Следует отметить, что для небольшого числа пациентов кабозантиниб использовался уже как третья линия терапии. Из значимых проявлений токсичности 3–4-й степени часто регистрировалась диарея (10%), снижение аппетита (6%), ладонно-подошвенный синдром (17%), астения (10%) и гипертензия (16%). В большинстве случаев токсичность корректировалась сопроводительной терапией, снижением дозы или временной отменой препарата. Препарат вскоре будет зарегистрирован в РФ в качестве 2–3-й линии лечения ГЦР.

Рамуцирумаб – рекомбинантный моноклональный человеческий иммуноглобулин IgG1, антитело к рецептору 2-го типа сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-2) [20]. При внутривенном введении препарат блокирует активность VEGFR-2, связываясь с рецепторами VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D. Его противоопухолевая активность реализуется через блокаду пролиферации, миграции и выживаемости клеток эндотелия, предупреждая неоваскуляризацию, критически важный процесс для растущего узла гепатоцеллюлярного рака.

Предшествующая фаза плацебо-контролируемого исследования REACH в группе сорафениб-рефрактерных пациентов хоть и не выявила значимого увеличения ОВ в неселективной группе больных, но подгрупповой анализ в группе высокого уровня АФП ≥ 400 нг/мл показал преимущество рамуцирумаба независимо от привходящих факторов риска и географического региона [21]. Поэтому в исследование REACH-2 уже включались только больные сорафениб-рефрактерным/нетолерантным ГЦР с уровнем АФП ≥ 400 нг/мл, и макрососудистая инвазия была фактором стратификации [22]. Первичная конечная точка в исследовании была достигнута: рамуцирумаб достоверно увеличивал ОВ [22]. Медиана ОВ для рамуцирумаба составила 8,5 мес., что достоверно больше, чем в группе плацебо (7,3 мес., $OP = 0,710$; $P = 0,0199$). Побочные реакции 3–4-й степени, включавшие артериальную гипертензию (12%), тромбоцитопению (5%), печеночную энцефалопатию (3%) и нейтропению (3%), корректировались сопроводительной терапией и модификацией дозового режима рамуцирумаба. Важно, что относительная дозоинтенсивность, т. е. переносимость рамуцирумаба, составила 98,5% [22]. Рамуцирумаб зарегистрирован FDA для терапии сорафениб-рефрактерного/нетолерантного ГЦР с высоким уровнем АФП ≥ 400 нг/мл. Но пока препарат не имеет показаний к терапии ГЦР в РФ.

Без данных по увеличению ОВ в сравнении с плацебо или, что более значимо, регорафенибом, неожиданно

высокая (14–18%) частота и длительность объективных ответов ГЦР при терапии ниволумабом [23, 24] и пембролизумабом [25], высокая медиана ОВ в группе больных, достигших на иммунотерапии объективного эффекта, были основными причинами регистрации иммунотерапии во второй линии лечения ГЦР. Учитывая хорошую переносимость иммунотерапии, она может быть особенно актуальна для пациентов с признаками непереносимости терапии МКИ.

Непрямое сравнение вариантов 2-й линии лечения ГЦР можно провести, ориентируясь на данные таблицы.

Для регорafenеба, кабозантиниба и рамуцирумаба, обладающих и антиangiогенным механизмом действия, и подтвержденным улучшением ОВ, в плацебо-контролируемых исследованиях получены сравнимые данные по эффективности и выживаемости, а для рамуцирумаба выделен и предиктивный фактор – АФП ≥ 400 нг/мл.

На первый взгляд показатели непосредственной эффективности иммунотерапии выглядят очень хорошо. Объективные эффекты на ниволумабе (14,3 мес.) и пембролизумабе (16,9 мес.) сохраняются более 1 года у 55 и 56% больных соответственно [23, 25]. Медиана ОВ (CheckMate-040) в группе больных с объективными эффектами (n=22) на ниволумабе не достигнута [23].

Но прямое сравнение эффективности пембролизумаба с плацебо в исследовании III фазы Keynote-240 во 2-й линии терапии ГЦР при прогрессировании или непереносимости сорафениба не выявило достоверности в различии медиан ОВ между группами: значение $p = 0,0238$ оказалось выше заложенного в статистическую гипотезу значения $p = 0,0174$, когда оно считается значимым [26]. Анализ чувствительности возможного влияния на ОВ последующего противоопухолевого лечения указывает на высокую вероятность искажения в пользу плацебо: 3-ю линию терапии после пембролизумаба получили 41,7% больных, а после плацебо – 47,4% пациентов [26].

Вопреки опасениям при иммунотерапии у больных ГЦР, у которых в подавляющем большинстве случаев есть фоновая патология печени, включая цирроз, клинически значимые побочные эффекты 3-й степени и случаи прекращения лечения отмечались достоверно реже, чем при терапии МКИ или рамуцирумабом. Не было случаев реактивации вирусных гепатитов: иммунотерапия не увеличивала частоты осложнений вирусных гепатитов и часто сопутствующего цирроза печени [24, 25].

Представленные на ESMO 2019 результаты крупного ($n = 743$) сравнительного исследования ниволумаба и сорафениба в 1-й линии лечения больных ГЦР (CheckMate-459) не выявили значимого преимущества иммунотерапии для ОВ. Медиана ОВ при лечении ниволумабом составила 16,4 мес., для сорафениба – 14,7 мес. (OR, 0,85; $P = 0,0752$) [13].

В литературе уже представлены серии наблюдений гиперпрогрессирования ГЦР на иммунотерапии, природа которых остается предметом исследований [27].

КАНДИДАТЫ НА ВТОРУЮ ЛИНИЮ ЛЕЧЕНИЯ: КТО ОНИ?

На основании выводов исследования RESORCE вторая линия системного лекарственного лечения ГЦР после сорафениба сегодня рассматривается как метод, достоверно увеличивающий ОВ пациентов, имеющих признаки прогрессирования, при условиях сохранных функций печени (не хуже Child – Pugh A, 5–6 баллов) и удовлетворительного объективного состояния (ECOG≤1) [3–5]. Несомненно, популяция больных ГЦР – кандидатов для второй линии терапии, как правило, характеризуется более благоприятным течением из-за выбытия быстро прогрессирующих на первой линии агрессивных вариантов заболевания.

По данным ретроспективного анализа, из 185 больных, начинавших терапию сорафенибом в 1-й линии,

● **Таблица.** Непрямое сравнение возможных вариантов 2-й линии терапии ГЦР*

● **Table.** Indirect comparison of possible second-line treatment options in hepatocellular carcinoma

Параметр	Регорafenеб	Кабозантиниб	Рамуцирумаб	Ниволумаб	Пембролизумаб vs плацебо
Механизм действия	МКИ	МКИ	МКА к VEGFR2	МКА к PD1	МКА к PD1
Отношение риска смерти	0,63	0,76	0,71	Нет данных	0,781, $p=0,0238$
Сорафениб ≥ 400 мг/день, в 1-й линии	да	да	да	нет	Нет
Функция печени, Child – Pugh-баллы	5–6	5–6	5–6	5–8	5–6
Медиана ОВ, мес.	10,7	10,2	8,5	15,6	13,9 / 10,6; $p = 0,0238^{**}$
ЧОО, % (RECIST 1,1)	6,6	4	5	14,3	18,3 / 4,4
Токсичность ≥ 3 степени, %	56	68	59	13	18,6 / 7,5
Токсичность как причина окончания терапии, %	10	16	10	3	6,5 / 0,7

МКИ – мультикиназный ингибитор, ЧОО – частота объективных ответов, МКА – моноклональное антитело, VEGFR2 – рецептор фактора роста эндотелия 2-го типа, ОВ – общая выживаемость, PD1 – рецептор программируемой клеточной смерти.

*Данные представлены не для сравнения препаратов и результатов исследований, а исключительно для наглядности. ** Значение p находится за пределами статистически достоверного различия.

к моменту прогрессирования только у 70% функция печени оставалась компенсированной [28]. В исследовании REFLECT терапия МКИ редко ухудшала функцию печени: к моменту окончания терапии сорафенибом/ленватинибом у ~ 75% больных в обеих группах она была не хуже класса Child – Pugh A [12]. К тому же объективное состояние на момент выбытия из REFLECT у ~ 80% пациентов расценивалось как удовлетворительное (ECOG 0-1).

Сравнительное исследование эффективности сорафениба и ниволумаба в первой линии терапии распространенного ГЦР (CheckMate-459) показало рост числа пациентов, получивших последующее лечение: до 46% возросла доля больных, кому была проведена вторая, а в 25% случаев – третья и последующие линии системного лечения [13]. Тем остнее встает вопрос о рациональном использовании доступных опций 2-й линии терапии ГЦР.

Последующая терапия МКИ – регорафенибом или кабозантинибом, согласно регистрационным клиническим исследованиям, назначается только тем больным, кто удовлетворительно переносил сорафениб в суточной дозе не менее 400 мг. Таким же критерием включения руководствовались и при отборе кандидатов на терапию рамуцирумабом в исследовании CELESTIAL. Это существенно сужает популяцию возможных кандидатов для второй линии. Нужно отметить, что и в исследование RESORCE уже не включались пациенты, не переносившие терапию 1-й линии в суточной дозе сорафениба ≥400 мг [12].

Результаты REFLECT также поставили вопрос о выборе варианта терапии после лечения ленватинибом – все проведенные клинические исследования 2-й линии терапии ГЦР изучали сорафениб-рефрактерных больных. Только 32,6 и 38,7% больным после ленватиниба и сорафениба, соответственно, назначалась терапия 2-й линии [11]. Из подгруппового анализа выяснилось, что последовавшая после ленватиниба 2-я линия терапии сорафенибом для 35 больных (из n = 121) с зарегистрированным эффектом ленватиниба позволила достичь медианы ОВ = 26,2 мес. [28]. Рекомендации NCCN 2019 г. предлагают в качестве возможной опции применять сорафениб как 2-ю линию терапии после ленватиниба [3].

Упомянутые исследования не выявили потенциальных предикторов эффективности иммунотерапии ГЦР; уровень экспрессии PD-L1 не коррелировал с результатами лечения [13, 23–26]. Очевидно, мы имеем дело с выраженной гетерогенностью ГЦР, включая реакцию на иммунотерапию [29]. Как и при других солидных опухолях, выделение иммунокомпетентного «горячего» подтипа ГЦР может увеличить эффективность иммунотерапии у части пациентов. Похожий эффект может оказаться и выделение «холодных», или иммунонезависимых, случаев ГЦР. Ретроспективный анализ 127 случаев ГЦР с известным молекулярно-генетическим профилем показал, что при наличии активирующих мутаций в каскаде Wnt/CTNNB1 (~20% случаев) вероятность эффективной иммунотерапии существенно ниже [30].

Многие больные ГЦР часто не подлежат противоопухолевому лечению из-за некомпенсированного цирроза печени (Child – Pugh B и C), когда может быстро

развиться необратимая печеночная недостаточность. МКИ и рамуцирумаб не рекомендуются при функции печени хуже Child – Pugh A из-за плохой переносимости и неочевидного улучшения ОВ [3–5]. В первом опыте иммунотерапии ГЦР ниволумабом в рамках исследования CheckMate-040 на фоне цирроза Child – Pugh B (7–9 баллов) отмечалась высокая частота побочных эффектов лечения при относительно редком развитии иммуноопосредованных реакций и/или ухудшении (4,1%) функции печени [31]. Возможно, первые результаты с объективными эффектами в 10,2% и медианой ОВ = 7,2 мес. будут достаточными основаниями для более детального изучения иммунотерапии ГЦР на фоне некомпенсированного цирроза в будущих клинических исследованиях.

Системная химиотерапия не увеличивает ОВ, поэтому ограничена случаями ГЦР без цирроза печени и неэффективности или недоступности МКИ [32]. В литературе описаны случаи, когда она позволяет получить объективный эффект и даже перевести в операбельное состояние. Обсуждается химиотерапия ГЦР у больных без цирроза, например фиброламеллярного рака или гепатохолангiocарциномы печени.

ПЕРСПЕКТИВЫ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ГЦР

Исследование CheckMate-459 не подтвердило гипотезу о преимуществе иммунотерапии ниволумабом перед сорафенибом в 1-й линии лечения [13]. Последующая терапия 2–3-й линии могла повлиять на результаты исследования, поскольку существенная группа больных после сорафениба получила системное лечение – 46%, а 20% – иммунотерапию.

Первые результаты клинических исследований ранних фаз комбинаций иммунотерапии с МКИ, рамуцирумабом, бевацизумабом показали более высокую вероятность достижения противоопухолевого эффекта (до 45%) [33–36]. Объективные эффекты, как правило, были длительными, и выживаемость до прогрессирования оказалась выше, чем при стандартной терапии. Если один из вариантов комбинаций – иммuno + имmuno, имmuno + МКИ или имmuno + антиVEGF(R) – сможет продемонстрировать значимое увеличение ОВ, проблема поиска оптимального варианта 2-й линии терапии обозначится с новой силой. Но наиболее вероятно, что до получения результатов сравнительных исследований, касающихся оптимальных последовательностей «1+2 линия» и 2-й линии МКИ, регорафениб и кабозантиниб останутся главным практическим резервом лечения больных, прогрессирующих на комбинированных режимах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторая линия лечения ГЦР остается сложной мультидисциплинарной клинической задачей. Ключевой проблемой этой категории больных будет дефицит функциональных резервов печени: цирроз печени становится для них основным «конкурентом» за выживаемость.

Приоритет будут иметь варианты лечения с наилучшим профилем токсичности и качеством жизни пациентов. Научно обоснованные результаты клинических исследований должны быть основой персонифицированного лечения, особенно для специфических категорий боль-

ных, к которым, несомненно, относятся и кандидаты на 2-ю линию терапии ГЦР.



Поступила / Received 13.10.2019
Отрецензирована / Review 22.10.2019
Принята в печать / Accepted 24.10.2019

Список литературы / References

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Карпин А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). *Cancer statistics in Russia in 2017*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2018. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 3.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.
- Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T. et al; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2018;29(Suppl 4):iv238–iv255. doi: 10.1093/annonc/mdy308.
- Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723-750. doi: 10.1002/hep.29913.
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
- Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., Tsao C.J., Qin S., Kim J.S., et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7.
- Lencioni R., Llovet J.M., Han G., Tak W.Y., Yang J., Guglielmi A., et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol.* 2016;64(5):1090-1098. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.012.
- Meyer T., Fox R., Ma Y.T., Ross P.J., James M.W., Sturgess R., Stubbs C., et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(8):565-575. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30156-5.
- Bruix J., Takayama T., Mazzaferro V., Chau G.Y., Yang J., Kudo M., et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1344-1354. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9.
- Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Cheng A.L., et al. Analysis of survival and objective response (OR) in patients with hepatocellular carcinoma in a phase III study of lenvatinib (REFLECT). *J Clin Oncology.* 2019;37(4_suppl):186-186. doi: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl186.
- Yau T., Park J.-W., Finn R.S., Cheng A.L., Mathurin P., Edeline J., et al. CheckMate 459: A Randomized, Multi-Center Phase 3 Study of Nivolumab vs Sorafenib as First-Line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *ESMO 2019, Barcelona. Annals of Oncology,* 2019; 30(suppl_5):v851-v934. Available at: <https://www.esmo.org/Oncology-News/Nivolumab-Challenges-Sorafenib-as-First-line-Treatment-in-Advanced-HCC>.
- Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., et al; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
- Finn R.S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol.* 2018;69:353-358. doi: 10.1016/j.jhep.2018.04.010.
- Wilhelm S.M., Dumas J., Adnane L., Lynch M., Carter C.A., Schütz G., et al. Regorafenib (BAY 73-4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical anti-tumor activity. *Int J Cancer.* 2011;129:245-255. doi: 10.1002/ijc.25864.
- Bekaii-Saab T.S., Ou F.S., Ahn D.H., Boland P.M., Ciombor K.K., Heying E.N., et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):1070-1082. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30272-4.
- Yakes F.M., Chen J., Tan J., et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(12):2298-2308. doi: 10.1158/1535-7163.
- Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.L., El-Khoueiry A.B., Rimassa L., Ryoo B.Y., et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54-63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002.
- Spratlin J.L., Cohen R.B., Eadens M., Camidge D.R., Diab S., Leong S., et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):780-787. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7537.
- Zhu A.X., Park J.O., Ryoo B-Y., Yen C.J., Poon R., Pastorelli D., et al. REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):859-870. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9.
- Zhu A.X., Kang Y.-K., Yen C.-J., Finn R.S., Galle P.R., Llovet J.M., et al. REACH-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):4003-4003 doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl4003.
- Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389(10088):2492-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- El-Khoueiry A.B., Melero I., Yau T.C., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., et al. Impact of antitumor activity on survival outcomes, and nonconventional benefit, with nivolumab (NIVO) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subanalyses of CheckMate 040. *J Clin Oncol.* 2018;36(4_suppl):475-475. doi: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl475.
- Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattan S., Ogasawara S., Palmer D., et al; KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):940-952. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
- Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.-Y., et al, for the KEYNOTE-240 Investigators; Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl):abstr 4004. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl4004.
- Wong D.J., Lee J., Choo S.P., Thng C.H., Hennedige T. Hyperprogressive disease in hepatocellular carcinoma with immune checkpoint inhibitor use: a case series. *Immunotherapy.* 2019;11(3):167-175. doi: 10.2217/imt-2018-0126.
- Alsina A., Kudo M., Vogel A., Cheng A.-L., Tak W.Y., Ryoo B.-Y., et al. Subsequent anticancer medication following first-line lenvatinib: A

- posthoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(4_suppl):371-371. doi: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.371.
29. Llovet J.M., Montal R., Sia1 Dand Finn R.S. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(10):599-616. doi: 10.1038/s41571-018-0073-4.
30. Harding J.J., Nandakumar S., Armenia J., Khalil D.N., Albano M., Ly M., et al. Prospective Genotyping of Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications of Next Generation Sequencing for Matching Patients to Targeted and Immune Therapies. *Clin Cancer Res.* 2019;25(7):2116-2126. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2293.
31. Kudo M., Matilla A.M., Santoro A., Melero I., Gracian A.C., Acosta M.R., et al. Checkmate-040: Nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status. *J Clin Oncol.* 2019;37(4_suppl):327-327. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.327.
32. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-943. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
33. Pishvaian M.J., Lee M.S., Ryoo B., Stein S., Lee K., Verret W., et al. Updated safety and clinical activity results from a Phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol.* 2018;29. doi: 10.1093/annonc/mdy424.028.
34. Xu J.M., Zhang Y., Jia R., Wang Y., Liu R., Zhang G., et al. Anti-programmed death-1 antibody SHR-1210 (S) combined with apatinib (A) for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), gastric cancer (GC) or esophagogastric junction (EGJ) cancer refractory to standard therapy: A phase 1 trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:4075. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4075.
35. Kelley R.K., Abou-Alfa G.K., Bendell J.C., Kim T.Y., Borad M.J., Yong W.P., et al. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I safety and efficacy analyses. *J Clin Oncol.* 2017;35:4073. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4073.
36. Ikeda M., Sung M.W., Kudo M., Kobayashi M., Baron A.D., Finn R.S., et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol.* 2018;36:4076. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4076.

Информация об авторах:

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: vbreder@yandex.ru; SPIN-код: 9846-4360

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: lkoskos@mail.ru; SPIN-код: 160970

Information about the authors:

Valeriy V. Breder, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: vbreder@yandex.ru
Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Chemotherapy No.1 of the Thoraco-Abdominal Department, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: lkoskos@mail.ru

Тактика лечения эрлотинибом немелкоклеточного рака легкого: обзор литературы и описание клинического случая

Е.И. Борисова✉, e-mail: doctorborisova@yandex.ru

С.Л. Гуторов, e-mail: s1gutorov@gmail.com

М.Е. Абрамов, e-mail: abramovm67@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

Эрлотиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназного домена EGFR, показавший эффективность в лечении немелкоклеточного рака легкого с активирующей мутацией EGFR. В ряде крупных рандомизированных исследований показано значительное увеличение выживаемости без прогрессирования при применении эрлотиниба и других ингибиторов тирозинкиназ в сравнении со стандартной химиотерапией. При этом различий в общей выживаемости не получено, что обусловлено высокой частотой применения ингибиторов тирозинкиназ в последующих линиях терапии у больных, имевших прогрессирование на фоне химиотерапии первой линии. В то же время приведенное ретроспективное исследование показало очевидное (более чем в два раза) увеличение общей выживаемости пациентов, получавших лечение ингибиторами тирозинкиназ, по сравнению с историческим контролем. Не отмечено существенных различий между ингибиторами тирозинкиназ первого и второго поколения. Мутация T790M является одним из основных механизмов резистентности к эрлотинибу. При прогрессировании на фоне лечения эрлотинибом при выявлении мутации T790M эффективен ингибитор тирозинкиназ третьего поколения осимертиниб. Комбинация эрлотиниба с бевацизумабом приводит к увеличению выживаемости без прогрессирования, не влияя на общую выживаемость. Совместное применение химиотерапии и ингибиторов тирозинкиназ требует дальнейшего изучения. Приведен пример длительного эффекта на фоне лечения эрлотинибом у больного немелкоклеточным раком легкого IV стадии с мутацией EGFR. Общая длительность лечения составила 68 мес., включая продолжавшуюся в течение 21 мес на фоне индолентного течения заболевания терапию эрлотинибом в комбинации с бевацизумабом и локальной лучевой терапией на зону прогрессирования (метастаз в ребре).

Ключевые слова: эрлотиниб, немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы тирозинкиназ

Для цитирования: Борисова Е.И., Гуторов С.Л., Абрамов М.Е. Тактика лечения эрлотинибом немелкоклеточного рака легкого: обзор литературы и описание клинического случая. *Медицинский совет*. 2019;(19):38-43. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-38-43.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment tactics of non-small-cell lung cancer with erlotinib: literature review and description of a clinical case

Elena I. Borisova✉, e-mail: doctorborisova@yandex.ru

Sergey L. Gutorov, e-mail: s1gutorov@gmail.com

Mikhail E. Abramov, e-mail: abramovm67@mail.ru

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

Abstract

Erlotinib is a small-molecule inhibitor of EGFR tyrosine kinase domain, which has shown effectiveness in the treatment of non-small cell lung cancer with activating EGFR mutation. A number of large randomized studies have shown a significant increase in survival without progression in the use of erlotinib and other tyrosine kinase inhibitors in comparison with standard chemotherapy. At the same time, there were no differences in the overall survival rate, which is due to the high frequency of tyrosine kinase inhibitors use in subsequent therapy lines in patients who had progression during the first-line chemotherapy. At the same time, this retrospective study showed an obvious (more than doubling) increase in the overall survival rate of patients receiving treatment with tyrosine kinase inhibitors as compared to historical control. There were no significant differences between the first and second generation tyrosine kinase inhibitors. Mutation of T790M is one of the main mechanisms of resistance to erlotinib. When progressing against the background of erlotinib treatment, the third generation tyrosine kinase inhibitor osimertinib is effective in case of T790M mutation detection. The combination of erlotinib with bevacizumab leads to an increase in survival without progression, without affecting the overall survival rate. The combined use of chemotherapy and tyrosine kinase inhibitors requires further study. An example of a long-term effect on the background of erlotinib treatment in a patient with non-small-cell lung cancer of stage IV with EGFR mutation is given. The total duration of treatment was 68 months, including the therapy with erlotinib in combination with bevacizumab and local radiation therapy on the progression zone (rib metastasis), which lasted for 21 months against the background of the indolent course of the disease.

Keywords: erlotinib, non-small-cell lung cancer, tyrosine kinase inhibitors

For citation: Borisova E.I., Gutorov S.L., Abramov M.E. Treatment tactics of non-small-cell lung cancer with erlotinib: literature review and description of a clinical case. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2019;(19):38-43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-38-43.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В России ежегодно регистрируется 48 тыс. новых случаев рака легкого. Заболеваемость раком легкого занимает 1-е место у мужчин и 10-е – у женщин [1].

Немелоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет примерно 85% всех случаев рака легкого, наиболее распространены аденокарцинома (30–45%) и плоскоклеточный рак (25–40%).

Более чем у половины пациентов на момент постановки диагноза выявляется IV стадия. Медиана общей выживаемости в этом случае составляет от 7,0 до 12,2 мес. в зависимости от гистологического типа, проводимого лечения и других факторов [2].

ЭРЛОТИНИБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ПОПУЛЯЦИИ НМРЛ, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Одним из первых прорывов в лечении НМРЛ стало внедрение препаратов, действующих на трансмембранный рецептор эпидермального фактора роста EGFR (HER1, erbB-1). Активация EGFR контролирует запуск внутриклеточных сигнальных каскадов, приводящих к росту и метастазированию опухоли. Наиболее часто выявляемыми мутациями гена EGFR являются делеции 19-го экзона и точечные замены в 21-м экзоне (L858R) – они составляют около 90% всех мутаций EGFR. Мутации в 18-м, 19-м и 21-м экзонах ассоциируются с эффективностью низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназного домена EGFR (ТКИ) – эрлотиниба, гефитиниба, афатиниба и осимертиниба.

Применение ТКИ значительно улучшило прогноз в таргетной популяции пациентов. При этом в большинстве рандомизированных клинических исследований, сравнивших ТКИ со стандартной химиотерапией, не было показано влияния ТКИ на общую выживаемость (ОВ). Очевидно, это было обусловлено высокой частотой применения ТКИ в последующих линиях терапии у участников в клинических исследованиях больных, имевших прогрессирование на фоне химиотерапии первой линии.

В ретроспективном исследовании у пациентов с мутацией EGFR, получивших лечение ТКИ, медиана ОВ была более чем в 2 раза выше по сравнению с теми, кто не получал ТКИ (24,2 vs 10,8 мес., ОР 2,5, 95% ДИ: 1,748–3,646, $p < 0,001$) [3].

В метаанализе, включавшем 456 исследований и более 115 тыс. больных НМРЛ, при обобщении данных активирующие мутации EGFR были выявлены в среднем у 32,3% больных, от 38,4% в Китае до 14,1% в Европе [4].

По данным рандомизированных клинических исследований III фазы OPTIMAL, ENSURE и EURTAC, эрлотиниб в первой линии терапии при распространенном НМРЛ с мутациями EGFR в сравнении со стандартом химиотерапии на основе препаратов платины значительно увеличил безрецидивную выживаемость.

В исследование OPTIMAL было включено 165 больных; медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группах эрлотиниба и химиотерапии составила соот-

ветственно 13,1 (95% ДИ 10,58–16,53) vs 4,6 (4,21–5,42) мес.; ОР 0,16, 95% ДИ 0,10–0,26; $p < 0,0001$. Химиотерапия была очевидно более токсичной, частота серьезных нежелательных явлений была выше по сравнению с эрлотинибом (14% vs 2%) [5].

275 пациентов было включено в исследование ENSURE. ВБП при лечении эрлотинибом в сравнении с химиотерапией составила 11,0 vs 5,5 мес., ОР 0,34, 95% ДИ 0,22–0,51, $p < 0,0001$ [6].

Третье исследование – EURTAC, в отличие от приведенных выше, включало только европейских пациентов – 174 больных. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,7 мес. (95% ДИ 8,4–12,3) в группе получавших эрлотиниб и 5,2 мес. (95% ДИ 4,5–5,8) в группе стандартной ХТ (ОР 0,37, 95% ДИ 0,25–0,54; $p < 0,0001$) [7].

Все три клинические исследования, как было отмечено выше, не показали статистически значимой разницы в ОВ.

Приведенные выше данные подтверждены и в крупном метаанализе, суммировавшем данные 23 исследований III фазы, в которых сравнивали ТКИ со стандартной платинумсодержащей ХТ. Из них 13 исследований рассматривали первую линию лечения; получены данные о 2 620 больных, 1 475 из них имели мутацию EGFR. Оценена эффективность ТКИ первого и второго поколений (эрлотиниб, гефитиниб, афатиниб). При применении ТКИ в первой линии при наличии мутации EGFR ВБП была значительно выше (ОР 0,43, 95% ДИ 0,38–0,49; $p < 0,001$). Также не отмечено преимущества в ОВ (ОР 1,01, 95% ДИ 0,87–1,18, $p = 0,86$).

У больных, не имевших мутаций EGFR, преимущества ТКИ по сравнению с химиотерапией не было (ОР 1,06; 95% ДИ 0,94–1,19; $p = 0,35$) [8].

В двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы проведено сравнение эрлотиниба и гефитиниба в первой и второй линии лечения, была продемонстрирована равная эффективность.

Вторую линию лечения получил 561 больной (из них 401 имел мутацию EGFR). ВБП у EGFR-позитивных пациентов при приеме эрлотиниба и гефитиниба составила соответственно 10,0 и 8,3 мес. (ОР 1,09, 95% ДИ 0,87–1,35; $p = 0,424$); ОВ – 24,5 и 22,8 мес. (ОР 1,038, 95% ДИ 0,833–1,294; $p = 0,768$) [9]. Переносимость обоих препаратов была хорошей, при приеме эрлотиниба чаще отмечалась кожная сыпь, гефитиниба – повышение уровня трансаминаз 3–4-й степени [10].

В первой линии лечения (256 больных, все с мутацией EGFR) также не показано статистически достоверных различий в эффективности. ВБП при приеме эрлотиниба и гефитиниба – 13,0 vs 10,4 мес. (95% ДИ 0,62–1,05, $p = 0,108$); ОВ – 22,9 vs 20,1 мес. соответственно (95% ДИ 0,63–1,13, $p = 0,250$); объективный ответ получен у 56,3% vs 52,3% ($p = 0,530$) [11].

Единственным исключением, когда при ретроспективном анализе подгрупп было получено статистически значимое увеличение ОВ, стали два клинических исследования, посвященных сравнению ТКИ второго поколения афатиниба со стандартной химиотерапией в первой линии лечения НМРЛ с мутациями EGFR, – это Lux-Lung 3

(включившее 345 больных) и Lux-Lung 6 (364 больных). У больных с делецией 19-го экзона выявлено статистически значимое увеличение ОВ при применении афатиниба в сравнении с химиотерапией: 33,3 vs 21,1 мес.; ОР 0,54, $p = 0,0015$ – в первом исследовании и 31,4 vs 18,4 мес.; ОР 0,64, $p = 0,0229$ – во втором [12].

Попыткой подтвердить гипотезу, что в этой подгруппе больных афатиниб может иметь преимущество по сравнению с ТКИ первого поколения, стало исследование Lux-Lung 7 IIb фазы – афатиниб vs гефитиниб в первой линии лечения НМРЛ у 319 больных с мутациями EGFR. Авторами было отмечено минимальное (разница в несколько дней), но статистически достоверное увеличение ВБП при применении афатиниба в сравнении с гефитинибом: 11,0 vs 10,9 мес. (ОР 0,73, 95% ДИ 0,57–0,95, $p = 0,017$), а также медианы времени до прогрессирования: 13,7 vs 11,5 мес. (ОР 0,73, 95% ДИ 0,58–0,92, $p = 0,0073$). Однако при медиане наблюдения 42,6 мес. статистически достоверной разницы в ОВ не получено ни в общей группе, ни в группе с делецией 19-го экзона (30,7 vs 26,4 мес.; ОР 0,83, 95% ДИ 0,58–1,17, $p = 0,2841$). Токсичность была выше при приеме афатиниба: серьезные нежелательные явления отмечены у 11% больных в группе афатиниба и у 4% в группе гефитиниба [13].

Одним из изученных механизмов резистентности к ТКИ 1–2-го поколения является мутация T790M. В данной ситуации показана эффективность ТКИ третьего поколения осимертиниба. В рандомизированном исследовании III фазы AURA3, включавшем 419 пациентов с мутацией T790M, имевших прогрессирование на фоне ТКИ в первой линии лечения, осимертиниб в сравнении с химиотерапией пеметрекседом и карбоплатином или цисплатином показал лучшую ВБП (10,1 vs 4,4 мес.; ОР 0,30, 95% ДИ 0,23–0,41, $p < 0,001$); объективный ответ также был выше – 71% vs 31%, ОШ 5,39, 95% ДИ 3,47–8,48, $p < 0,001$. Данные по ОВ пока не представлены [14].

Резюмируя, можно сказать, что эрлотиниб в настоящее время остается одним из основных препаратов первой линии для лечения НМРЛ с мутацией EGFR и входит во все отечественные и международные стандарты. Осимертиниб применяется как при прогрессировании на фоне эрлотиниба при наличии мутации T790M, так и в первой линии терапии при наличии EGFR мутаций, независимо от T790M; однако при прогрессировании на фоне осимертиниба второй линии таргетной терапии пока не разработано (ведется изучение).

Терапия эрлотинибом продолжается до прогрессирования болезни, однако существует практика продолжения лечения при индолентном или бессимптомном прогрессировании, а также при возможности локального воздействия (хирургического или лучевого) на зону ограниченного прогрессирования [15].

Комбинация эрлотиниба с бевасизумабом в исследовании II фазы, включавшем 154 пациента с мутацией EGFR, в сравнении с монотерапией эрлотинибом показала увеличение медианы ВБП (16 vs 9,7 мес.; ОР 0,54, 95% ДИ 0,36–0,79, $p = 0,0015$). По предварительным данным, различий в медиане ОВ не получено [16].

В исследовании NEJ026 III фазы аналогичного дизайна участвовали 228 пациентов. При промежуточном анализе медиана ВДП была выше в группе эрлотиниб + бевасизумаб – 16,9 vs 13,3 мес. (ОР 0,605, 95% ДИ 0,417–0,877; $p = 0,016$). Токсичность была выше при добавлении бевасизумаба: нежелательные явления 3–4 степени составили 88% vs 46% [17].

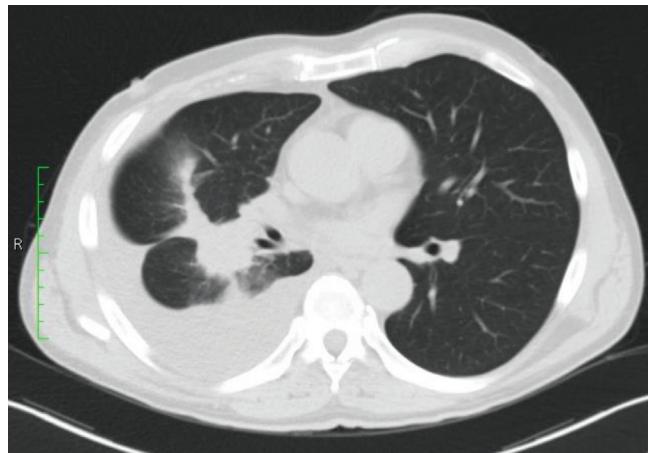
Комбинация химиотерапии и ТКИ первого поколения у нелеченых больных не входит в отечественные стандарты, хотя в ряде исследований и показала увеличение ВБП и ОВ, при этом токсичность также значительно возросла [18].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент N., мужчина 60 лет, не куривший. В мае – июне 2012 г. установлен диагноз: центральный рак нижней доли правого легкого с метастазами в правом легком, по плевре, в лимфоузлах средостения, правосторонний плеврит; стадия T4N2M1 – IV. При гистологическом исследовании биоптата, полученного при бронхоскопии, установлена низкодифференцированная аденокарцинома, клетки рака найдены в плевральном экссудате. По данным компьютерной томографии от 13.06.2012: в прикорневых отделах правого легкого опухолевый узел с лучистыми контурами 3,4 x 3 см (рис. 1). Опухоль обтурирует просветы бронхов B10 и B6, инфильтрирует междолевую плевру, которая неравномерно утолщена за счет сливающихся между собой опухолевых узлов размером до 1,3 см. В правом легком также отмечены очаговые уплотнения неправильной формы (метастазы), наиболее крупный из них в S5 средней доли – 1 см в диаметре, более мелкие – до 0,7 см. В левом легком без изменений. Паравазально – единичные лимфоузлы до 0,9 см в диаметре, в правом кардиодиафрагмальном углу – до 0,7 см, в области бифуркации трахеи – до 1 см по длиннику. В правой плевральной полости жидкость слоем до 5,1 см толщиной.

В отсутствие данных о мутации EGFR проведено 3 курса химиотерапии паклитакселом 175 мг/м² и карбоплатином AUC-6 каждые 3 нед. После 2 курсов по данным

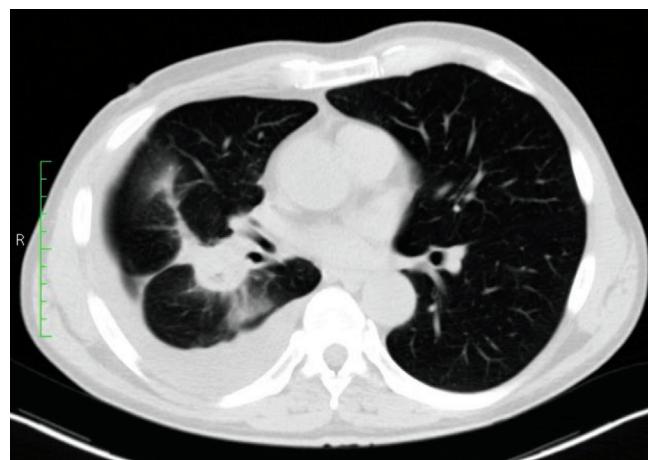
- Рисунок 1. До начала лечения, июнь 2012 г.
- Figure 1. Before starting treatment, June 2012



КТ 01.08.2012 отмечено незначительное уменьшение первичной опухоли и количества жидкости в плевральной полости – стабилизация заболевания (рис. 2). После 3 курсов химиотерапия вынужденно прекращена в связи с токсической энцефалопатией, проявлявшейся выраженной тревожностью, раздражительностью и нарушением речи. По данным МРТ головного мозга с контрастированием от 23.08.2012 данных за метастазы в головном мозге не получено. После отмены паклитаксела на фоне симптоматического лечения (антидепрессанты, мексидол, цитофлавин) отмечена регрессия симптомов.

● **Рисунок 2.** После 2 курсов химиотерапии, август 2012 г. – стабилизация заболевания

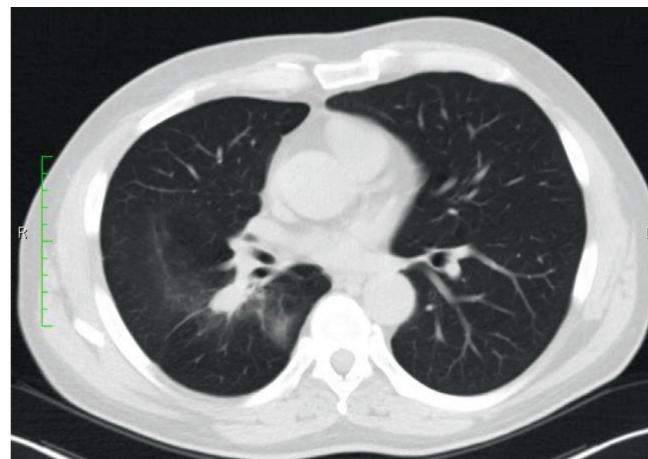
● **Figure 2.** After 2 chemotherapy courses, August 2012 – Stabilisation of the disease



При молекулярно-генетическом исследовании выявлена активирующая мутация в 21-м экзоне гена EGFR, и с 29.08.2012 г. начат прием эрлортиниба 250 мг внутрь ежедневно. На фоне лечения эрлортинибом отмечена частичная регрессия первичной опухоли, отсутствие плеврита (рис. 3).

● **Рисунок 3.** Частичная регрессия опухоли на фоне лечения эрлортинибом, октябрь 2013 г.

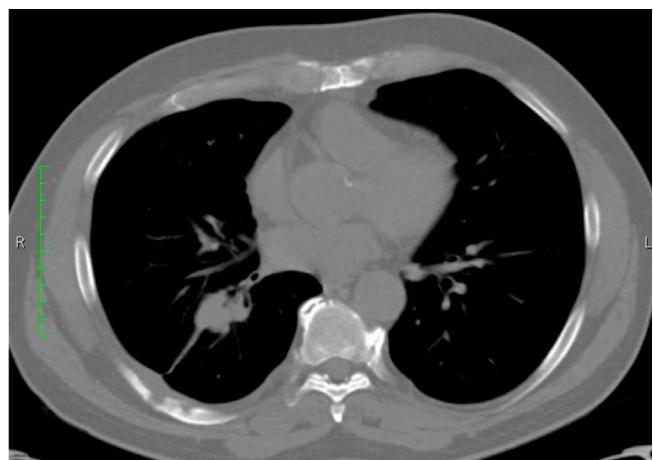
● **Figure 3.** Partial regression of the tumor against the background of erlotinib treatment, October 2013



26.07.2016 (47 мес. после начала приема эрлортиниба) при очередной компьютерной томографии выявлено увеличение уплотнения по плевре на уровне заднего отрезка 8-го ребра с деструкцией прилежащего отрезка ребра (рис. 4). Другие проявления болезни оставались стабильными. Активирующая мутация T-790M в сыворотке крови не выявлена. С учетом сохраняющегося эффекта в отношении других проявлений заболевания, а также отсутствия клинических симптомов течение болезни расценено как индолентное и лечение эрлортинибом продолжено, в режим включен бевасизумаб 7,5 мг/кг в/в каждые 3 нед. При контрольной КТ 16.12.2016: опухолевый узел в прикорневых отделах правого легкого без динамики, незначительное увеличение очага в средней доле правого легкого с 0,7 до 1 см, другие очаги – без отрицательной динамики; уплотнение по плевре на уровне заднего отрезка 8-го ребра незначительно уменьшилось с 4,9 x 1,5 см до 4,5 x 1,1 см, на месте ранее выявленной деструкции – перелом ребра; появился болевой синдром. Выполнена ДЛТ на очаг в области 8-го ребра, РОД 3 Гр., СОД 30 Гр. с хорошим клиническим эффектом (болевой синдром купирован). При дальнейшем периодическом обследовании сохраняется стабилизация. 10.04.2018 (68 мес. после начала лечения эрлортинибом, 21 мес. после выявления локальной отрицательной динамики и добавления бевасизумаба) по данным КТ зафиксировано прогрессирование заболевания в виде роста первичной опухоли, появления плеврита, нарастания деструкции 8-го ребра. Активирующая мутация T-790M в плевральной жидкости не выявлена. Начата химиотерапия пемtreкседом.

● **Рисунок 4.** Ограниченнное прогрессирование – деструкция 8-го ребра, июль 2016 г.

● **Figure 4.** Limited progression - destruction of the 8th rib, July 2016



ОБСУЖДЕНИЕ

В отсутствие данных о мутации EGFR лечение больного было начато с химиотерапии. В соответствии с рекомендациями Минздрава России, в таком случае при наличии эффекта следует завершить полностью химио-

терапию (4 курса) и затем начать прием ТКИ. Однако у пациента была отмечена довольно редкая токсичность на фоне применения паклитаксела, и химиотерапия была завершена после 3 курсов. Эффект химиотерапии минимальный (стабилизация). Последующее лечение эрлотинибом привело к длительному эффекту, расцененному как частичная регрессия заболевания. При увеличении одного очага через 47 мес. после начала приема эрлотиниба было принято решение о продолжении терапии, что соответствует современной практике и клиническим рекомендациям по лечению рака легкого Ассоциации онкологов России, МЗ РФ, которые позволяют продолжить таргетную терапию в случае индолентного течения, отсутствия клинических признаков прогрессирования и при локальном прогрессировании в сочетании с ЛТ или хирургическим лечением. В данном случае было принято не совсем ординарное решение о добавлении к терапии бевацизумаба. Такая тактика не является общепринятой, однако представляется разумной, согласно приведенным выше данным об увеличении ВДП при добавлении бевацизумаба к эрлотинибу [16, 17]. В нашем случае после добавления бевацизумаба лечение эрлотинибом продолжалось еще 21 мес., и в

связи с болевым синдромом, обусловленным патологическим переломом ребра в области деструкции, была проведена ЛТ на болевую зону с эффектом. Общая же длительность терапии составила 68 мес. – более 5 лет, что является хорошим результатом при лечении НМРЛ IV стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эрлотиниб при НМРЛ с активирующими мутациями гена EGFR позволяет достичь длительного терапевтического эффекта. Приведенный клинический случай является наглядным примером продолжительного контроля заболевания (68 мес.) на фоне приема эрлотиниба, при этом продление лечения при индолентном течении болезни в сочетании с локальными методами воздействия (в данном случае – с лучевой терапией) позволяет увеличить этот период. Роль комбинации с бевацизумабом требует дополнительных исследований.



Поступила / Received 21.09.2019
Отрецензирована / Review 10.10.2019
Принята в печать / Accepted 18.10.2019

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Gertsen MROI branch of the FSBi «NMRC of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. 250 c. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2016.pdf.
2. Jackman D.M., Zhang Y., Dalby C., Nguyen T., Nagle J., Lydon C.A. et al. Cost and Survival Analysis Before and After Implementation of Dana-Farber Clinical Pathways for Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract*. 2017;13(4):e346-e352. doi: 10.1200/JOP.2017.021741.
3. Zhao D., Chen X., Qin N., Su D., Zhou L., Zhang Q. et al. The prognostic role of EGFR-TKIs for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Sci Rep* 2017;12:40374. doi: 10.1038/srep40374.
4. Zhang Y.L., Yuan J.Q., Wang K.F., Fu X.H., Han X.R., Threapleton D. et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(48):78985-78993. doi: 10.18637/oncotarget.12587.
5. Zhou C., Wu Y.L., Chen G., Feng J., Liu X.Q., Wang C. et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol*. 2015;26(9):1877-1883. doi: 10.1093/annonc/mdv276.
6. Wu Y.L., Zhou C., Liam C.K., Wu G., Liu X., Zhong Z. et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1883-1889. doi: 10.1093/annonc/mdv270.
7. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
8. Lee C.K., Brown C., Gralla R.J., Hirsh V., Thongprasert S., Tsai C.M. et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(9):595-605. doi: 10.1093/jnci/djt072.
9. Urata Y., Katakami N., Morita S., Kaji R., Yoshioka H., Seto T. et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3248-3257. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4154.
10. Борисова Е.И., Гуторов С.Л. Сравнительный анализ нежелательных явлений терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR при немелкоклеточном раке легкого. Эффективная фармакотерапия. 2018;(5):34-39. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32693625>. Borisova E.I., Gutorov S.L. Comparative analysis of adverse events of EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer.
11. Yang J.J., Zhou Q., Yan H.H., Zhang X.C., Chen H.J., Tu H.Y. et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer*. 2017;116(5):568-574. doi: 10.1038/bjc.2016.456.
12. Yang J.-C.H., Wu Y.-L., Schuler M., Sebastian M., Popat S., Yamamoto N. et al. Afatinib versus cisplatin based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):141-151. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8.
13. Paz-Ares L., Tan E.H., O'Byrne K., Zhang L., Hirsh V., Boyer M. et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017;28(2):270-277. doi: 10.1093/annonc/mdw611.
14. Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J., Garassino M.C., Kim H.R., Ramalingam S.S. et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
15. Nishie K., Kawaguchi T., Tamiya A., Mimori T., Takeuchi N., Matsuda Y. et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease: a retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations. *J Thorac Oncol*. 2012;7(11):1722-1727. doi: 10.1097/JTO.0b013e31826913f7.
16. Seto T., Kato T., Nishio M., Goto K., Atagi S., Hosomi Y. et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with

- advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1236-1244. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70381-X.
17. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):625-635. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30035-X.
18. Noronha V, Patil V.M., Joshi A., Menon N., Chougule A., Mahajan A. et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37:CO1901154. doi: 10.1200/JCO.19.01154.

Информация об авторах:

Борисова Елена Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: doctorborisova@yandex.ru

Гуторов Сергей Львович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Абрамов Михаил Евгеньевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Information about the authors:

Elena I. Borisova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia;; e-mail: doctorborisova@yandex.ru

Sergey L. Gutorov, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia;

Mikhail E. Abramov, Cand. of Sci. (Med), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia;

Постнеoadъювантная терапия – новый подход в лечении HER2-положительного рака молочной железы (результаты исследования KATHERINE)

Л.Г. Жукова[✉], ORCID: 0000-0003-4848-6938, e-mail: lzhukova@mknc.ru

С.А. Смолин, ORCID: 0000-0001-8887-2660, e-mail: hsifdaeh@gmail.com

Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Резюме

До недавнего времени неоадъювантный и адъювантный режимы терапии рака молочной железы (РМЖ) считались равнозначными по своему влиянию на отдаленные результаты лечения. Несмотря на то что при проведении неоадъювантной терапии получалась дополнительная информация о прогнозе больных (достижение или недостижение полного лекарственного патоморфоза), изменить этот прогноз мы не могли, т.к. не было доказательств того, что проведение какого-либо варианта адъювантной терапии позволяет улучшить выживаемость больных, не достигших полной морфологической регрессии опухоли. В декабре 2018 г. были представлены результаты первого запланированного промежуточного анализа выживаемости без проявлений инвазивного заболевания (iDFS) пациенток с ранним HER2-позитивным РМЖ, имеющих резидуальную опухоль после проведения им неоадъювантной антиHER2-содержащей терапии, в зависимости от варианта адъювантного лечения: либо трастузумабом эмтансином ($n=743$), либо трастузумабом ($n=743$). Ожидаемая 3-летняя iDFS у больных, получивших трастузумаб эмтансин в качестве адъювантной терапии, составила 88,3%, в то время как в группе стандартной терапии трастузумабом только 77% (OP = 0,50; 95% ДИ 0,39–0,64; $p<0,001$). Результаты исследования KATHERINE, показавшие улучшение показателей выживаемости больных HER2-позитивным РМЖ, не достигших полного лечебного патоморфоза (pCR) на фоне неоадъювантной антиHER2-терапии, при использовании в адъювантном режиме трастузумаба эмтансина, являются не просто важной вехой в лечении HER2-положительного РМЖ. Эти результаты в корне меняют отношение к неоадъювантной терапии, т.к. мы впервые смогли улучшить результаты лечения больных за счет изменения терапии на основании данных о лечебном патоморфозе. Таким образом, подобный подход приводит к тому, что неоадъювантная терапия становится более эффективной методикой, во всяком случае при HER2-позитивном РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2-позитивный РМЖ, адъювантная терапия, трастузумаб эмтансин, T-DM1, KATHERINE, iDFS, остаточная опухоль

Для цитирования: Жукова Л.Г., Смолин С.А. Постнеoadъювантная терапия – новый подход в лечении HER2-положительного рака молочной железы (результаты исследования KATHERINE). *Медицинский совет*. 2019;(19):44-49. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-44-49.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Postneoadjuvant therapy: a new approach to the treatment of HER2-positive breast cancer (KATHERINE study results)

Lyudmila G. Zhukova[✉], ORCID: 0000-0003-4848-6938, e-mail: lzhukova@mknc.ru

Sergey A. Smolin, ORCID: 0000-0001-8887-2660, e-mail: hsifdaeh@gmail.com

The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

Abstract

Up until recently, neoadjuvant and adjuvant treatment regimens for breast cancer (BC) were considered equivalent in their effect on long-term treatment outcomes. Despite the fact that additional information on the prognosis of patients (achievement or failure to achieve complete drug pathomorphosis) was obtained during neoadjuvant therapy, we could not change this prognosis, since there was no evidence that any variant of adjuvant therapy could improve survival of patients, who did not achieve complete morphological tumour regression. In December 2018, investigators presented the results of the first planned interim analysis of invasive disease-free survival (iDFS) of patients with early HER2-positive breast cancer, who had residual tumour after neoadjuvant anti-HER2-containing therapy, depending on the adjuvant treatment option: either trastuzumab emtansine ($n = 743$) or trastuzumab ($n = 743$). The expected 3-year iDFS in patients, who received trastuzumab emtansine as adjuvant therapy, was 88.3%, while that in the standard trastuzumab group accounted for only 77% (RR = 0.50; 95% CI 0.39–0.64; $p < 0.001$). The results of the KATHERINE study, which showed an improvement in the survival rates of patients with HER2-positive breast cancer, who did not achieve complete therapeutic pathomorphism (pCR) against the background of neoadjuvant anti-HER2 therapy with the use of trastuzumab emtansine in the adjuvant mode, are not just an important milestone in the treatment of HER2-positive breast cancer. These results reverse the attitude towards neoadjuvant

therapy, as we were able, for the first time, to improve the treatment outcome due to the change of the therapy based on therapeutic pathomorphosis data. Thus, this approach leads to the fact that neoadjuvant therapy becomes a more effective technique, at least in HER2-positive breast cancer.

Keywords: breast cancer, HER2-positive breast cancer, adjuvant therapy, trastuzumab emtansine, T-DM1, KATHERINE, iDFS, residual tumor

For citation: Zhukova L.G., Smolin S.A. Postneoadjuvant therapy: a new approach to the treatment of HER2-positive breast cancer (KATHERINE study results). *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2019;(19):44-49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-44-49.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Длительное время, начиная лечение с неоадьювантной терапии, мы не имели эффективного варианта адьювантной терапии у больных с остаточной (резидуальной) опухолью [1, 2]. Но, начиная с хирургического вмешательства и назначая после него адьювантную терапию, даже самую эффективную (например, с использованием комбинации пертузумаба и трастузумаба), мы не имели возможности определить выигрывающую популяцию [3, 4]. Пациенты с HER2-положительным ранним РМЖ, которые получили неоадьювантную химиотерапию плюс антиHER2-терапию и у которых при морфологическом исследовании операционного материала была обнаружена резидуальная опухоль, имели более высокий риск смерти и рецидива, чем пациенты, у которых удалось достичь полного патоморфологического ответа [5]. Результаты другого исследования подтверждают, что пациенты, которые достигают полного патологического ответа после неоадьювантной антиHER2-терапии, живут дольше, чем пациенты без полного патологического ответа [6]. До настоящего времени, независимо от результатов послеоперационного патоморфологического исследования, стандартом лечения HER2-положительного РМЖ являлось продолжение антиHER2-терапии до 1 года [7–9]. Трастузумаб эмтансин (T-DM1) представляет собой конъюгат трастузумаба с ингибитором микротрубочек – производным мейтанзина (DM1). Конъюгат обеспечивает селективную адресную доставку цитотоксического яда в клетки с гиперэкспрессией HER2, что приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу [10, 11].

В двух исследованиях III фазы с участием пациентов с HER2-положительным распространенным РМЖ, которые ранее получали антиHER2-терапию, включая трастузумаб и химиотерапию таксанами, T-DM1 продемонстрировал не только высокую эффективность, превосходящую таковую при использовании у этих пациентов комбинации капецитабина с лапатинибом или терапии по выбору врача, но и, что более значимо, увеличение общей выживаемости этих больных [12, 13].

ИССЛЕДОВАНИЕ KATHERINE

Учитывая высокую эффективность T-DM1 у пациентов с HER2-положительным распространенным РМЖ, G. von Minckwitz, C.-S. Huang et al. инициировали многоцентровое рандомизированное исследование III фазы KATHERINE, в котором сравнили адьювантное применение T-DM1 со стандартным продолжением терапии тра-

стузумабом у пациентов с HER2-положительным ранним РМЖ, у которых после завершения неоадьювантной терапии, включающей антиHER2-препараты, была выявлена остаточная инвазивная опухоль [14, 15].

В исследование включались пациенты, имеющие гистологически подтвержденный инвазивный HER2-положительный РМЖ без удаленных метастазов (клиническая стадия опухоли T1-T4, N0-N3 и M0, исключая клиническую стадию T1aN0 или T1bN0), у которых после завершения неоадьювантной таксан-содержащей химиотерапии, вводимой с трастузумабом +/- иной антиHER2-препарат, обнаруживали в операционном материале остаточную инвазивную опухоль в молочной железе или лимфатических узлах. Пациенты должны были пройти как минимум шесть курсов (16 недель) обычной предоперационной химиотерапии, содержащей минимум 9 таксан-содержащих курсов и 9 недель терапии трастузумабом (для дозоуплотненных режимов допускалось несколько более короткое время лечения). Антрациклины, алкилирующие агенты и двойная блокада HER2 были также разрешены в соответствии с местными стандартами лечения [16]. В исследование не могли включаться пациенты (критерии исключения) при положительных краях резекции после мастэктомии или органосохраняющей операции, при прогрессировании заболевания во время неоадьювантной терапии, имеющие сердечно-легочную дисфункцию, включая сердечную недостаточность II функционального класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 49 лет в обеих группах (табл. 1). Три четверти включенных в исследование пациенток на момент начала неоадьювантной терапии имели первично-операбельный рак. Такое преобладание относительно ранних стадий у исследуемой популяции объясняется тем, что к 2015 г., когда стартовал набор в исследование, показания к началу неоадьювантной терапии при HER2-положительном РМЖ претерпели существенные изменения: даже при первично-операбельном процессе (при размерах первичной опухоли 2 см и более и/или при выявлении метастатически измененных лимфатических узлов) стандартным стало проведение на первом этапе не хирургического вмешательства, а системного лечения с максимально ранним включением антиHER2-терапии [17]. Практически у половины включенных пациентов на момент начала неоадьювантного лечения были подтверждены метастазы в регионарные л/у. Принимая во внимание более низкие показатели pCR у больных с гормоноположительными опухолями (ГР+), свыше 70% пациентов в исследовании KATHERINE имели ГР+ РМЖ.

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов
● **Table 1.** Characteristics of patients

Характеристика	Группа трастузумаба (n = 743)	Группа T-DM1 (n = 743)
Медиана возраста (диапазон), лет	49 (23–80)	49 (24–79)
Раса или этническая группа, n (%)		
• Европеоиды	531 (71,5)	551 (74,2)
• Монголоиды	64 (8,6)	65 (8,7)
• Негроиды	19 (2,6)	21 (2,8)
• Американские индейцы или коренные жители Аляски	50 (6,7)	36 (4,8)
• Смешанные расы или неизвестная раса	79 (10,6)	70 (9,4)
Клиническая стадия на момент рандомизации, n (%)		
• Неоперабельный рак молочной железы	190 (25,6)	185 (24,9)
• Операбельный рак молочной железы	553 (74,4)	558 (75,1)
Гормональный статус, n (%)		
• РЭ и РП-негативный или неизвестный статус рецепторов	203 (27,3)	209 (28,1)
• РЭ или РП-позитивный	540 (72,7)	534 (71,9)
• Использование антрациклинов в анамнезе, n (%)	564 (75,9)	579 (77,9)
Неoadъювантная HER2-таргетная терапия, n (%)		
• Трастузумаб	596 (80,2)	600 (80,8)
• Трастузумаб плюс пертузумаб	139 (18,7)	133 (17,9)
• Трастузумаб плюс другой антиHER2-препарат	8 (1,1)	10 (1,3)

В качестве неoadъювантной терапии более 75% больных получали антрациклины, в подавляющем числе случаев в качестве антиHER2-терапии использовался трастузумаб. Двойную блокаду HER2 использовали только у 20% пациентов, при этом пертузумаб как второй антиHER2-препарат получили 93,8% больных, другими антиHER2-препаратами были нератиниб, дакомитиниб,

афатиниб и лапатиниб, которые пациенты получали в рамках других клинических исследований [18–21].

По результатам морфологического исследования операционного материала установлено, что после завершения неoadъювантного этапа лечения небольшую резидуальную опухоль (ypT0/T1a/T1b/T1mic/Tis) имели чуть более 40% больных. В более чем половине случаев резидуальная опухоль была выявлена и в регионарных лимфоузлах.

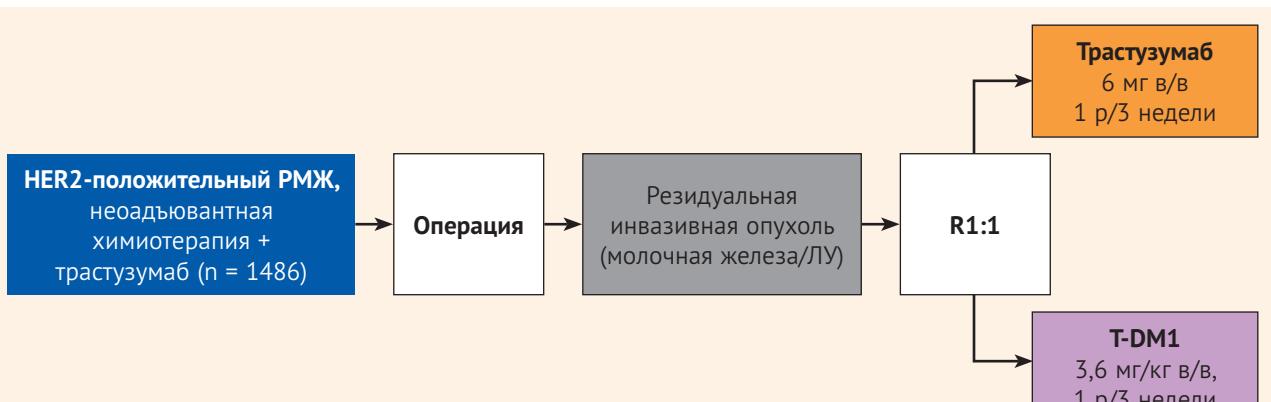
Пациенты получали T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг массы тела или трастузумаб в дозе 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели в течение 14 циклов (рис. 1). По показаниям им проводилась адъювантная лучевая терапия и была назначена гормонотерапия [22–24].

Первичная конечная точка – выживаемость без инвазивного заболевания (iDFS) была определена как время от рандомизации до даты первого возникновения одного из следующих событий: рецидива инвазивной опухоли испилатеральной молочной железы, рецидива локально-регионарного инвазивного испилатерального РМЖ, контролатерального инвазивного РМЖ, отдаленного рецидива заболевания или смерти по любой причине (рис. 2). Вторичные конечные точки включали выживаемость без признаков заболеваний (включая и неинвазивный РМЖ), общую выживаемость, отдаленную безрецидивную выживаемость и безопасность [25].

Еще по ранним отчетам промежуточного анализа была пересечена граница эффективности, что инициировало полный анализ исследования. На момент анализа медиана наблюдения составила 41,4 месяца (от 0,1 до 62,7 месяца) в группе терапии трастузумабом эмтантином и 40,9 месяца (от 0,1 до 62,6 месяца) в группе стандартного адъювантного лечения трастузумабом. Рецидив инвазивного рака произошел у 91 пациента, получавшего T-DM1 (12,2%), и у 165 пациентов, получавших трастузумаб (22,2%).

iDFS, первичная конечная точка была значительно выше среди пациентов, получавших T-DM1, чем среди тех,

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования KATHERINE
● **Figure 1.** Design of KATHERINE study



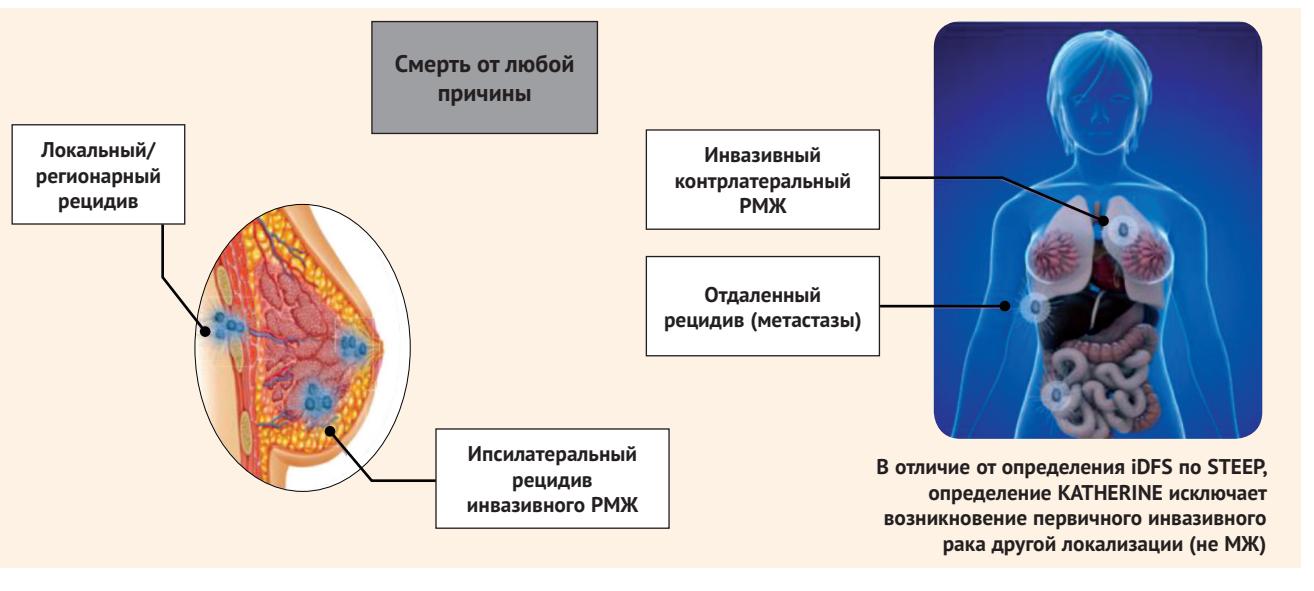
Факторы стратификации:

- Клиническая стадия: неоперабельная vs операбельная
- Статус гормональных рецепторов
- Неoadъювантная антиHER2 терапия (трастузумаб vs трастузумаб + пертузумаб)
- Поражения лимфоузлов после неoadъювантной терапии

Первичная конечная точка: iDFS

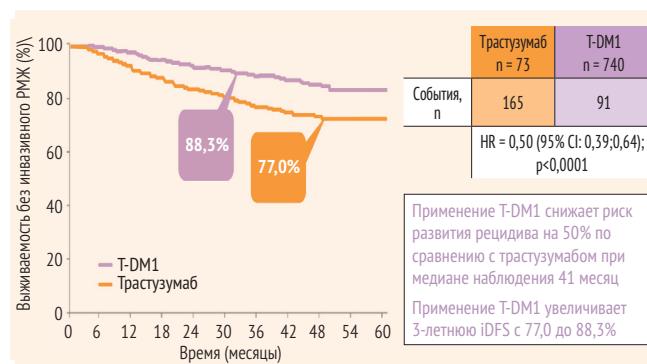
Основные вторичные конечные результаты: iDFS (включая возникновение первичного инвазивного рака другой локализации) DFS, OS, DRFI, безопасность

● Рисунок 2. iDFS в исследовании KATHERINE [26]
 ● Figure 2. iDFS in KATHERINE study [26]



кто получал трастузумаб: отношение рисков (OP) составило 0,50 (95% ДИ 0,39–0,64), различия имели статистическую достоверность: $p<0,0001$. Трехлетняя iDFS была на 11,3% выше в группе терапии трастузумабом эмтанзином и составила 88,3% при 77,0% в группе терапии трастузумабом (рис. 3).

● Рисунок 3. Выживаемость без инвазивного заболевания
 ● Figure 3 Invasive disease-free survival (iDFS)



Отдаленный рецидив заболевания (в виде развития отдаленных метастазов) произошел у 78 пациенток, которые получили T-DM1 (10,5%), и у 118 пациенток, получавших трастузумаб (15,9%). Риск отдаленного рецидива был достоверно ниже в группе пациентов, получавших T-DM1: OP = 0,60 (95% ДИ 0,45–0,79). Из 331 пациентки, имевшей остаточную инвазивную опухоль размером 1 см или менее без поражения лимфатических узлов, у 17 в группе T-DM1 (10,0%) и 25 в группе трастузумаба (15,5%) развилась инвазивная болезнь.

Данные по общей выживаемости на момент первого промежуточного анализа являются незрелыми, тем не менее в группе стандартного адьювантного лечения трастузумабом на момент анализа зафиксировано 56 смертей, в то время как в группе терапии T-DM1 – только 42 случая.

Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество в выживаемости без инвазивного заболевания в группе терапии T-DM1 вне зависимости от варианта неоадьювантной антиHER2-терапии, в том числе и у получивших в неоадьювантном режиме комбинацию «трастузумаб + пертузумаб» (табл. 2).

Безопасность

Всего 1 460 пациентов (740 в группе T-DM1 и 720 в группе трастузумаба) были включены в анализ безопасности. Все 14 курсов назначеннной терапии были завершены у 71,4% пациентов, получавших T-DM1, и у 81,0% пациентов, получавших трастузумаб. В группе T-DM1 у 77 пациентов (10,4%) было одно снижение уровня дозы, а у 29 (3,9%) – второе снижение уровня дозы. Из 133 пациентов, которые рано прекратили прием T-DM1, 71 человека переключили на трастузумаб, из которых 63 завершили запланированные 14 курсов лечения (табл. 3).

Серьезные нежелательные явления имели место у 94 пациентов, получавших T-DM1 (12,7%), и у 58 пациентов, получавших трастузумаб (8,1%). Нежелательные явления, которые привели к прекращению приема исследуемого препарата, имели место у 133 пациентов в группе T-DM1 (18,0%) и у 15 в группе трастузумаба (2,1%) [27]. В группе T-DM1 наиболее частыми побочными эффектами, которые привели к отмене препарата, были снижение количества тромбоцитов (в 4,2% случаев), повышение уровня билирубина в крови (2,6%), повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) (1,6%) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (1,5%), периферическая сенсорная нейропатия (1,5%), а также снижение фракции выброса левого желудочка (в 1,2%). Нежелательные явления любой степени тяжести чаще встречались в группе T-DM1, чем в группе трастузумаба (98,8% против 93,3%). Побочные эффекты 3-й степени или выше были у 25,7% пациентов в группе T-DM1, в группе трастузумаба – у 15,4% (табл. 4).

● **Таблица 2.** iDFS при применении T-DM1 или трастузумаба после неoadьювантной терапии трастузумабом/трастузумабом + пертузумабом

● **Table 2.** iDFS with T-DM1 or trastuzumab after neoadjuvant therapy with trastuzumab/trastuzumab + pertuzumab

	Трастузумаб n = 43	T-DM1 n = 743
Трастузумаб в неoadьювантном режиме	События iDFS, % (количество пациентов) 23,7 (141/596)	13,0 (78/600)
	OP = 0,489 (95% ДИ = 0,371; 0,645)	
	3-летняя iDFS, %	
	75,9	87,7
Пертузумаб + трастузумаб в неoadьювантном режиме	События iDFS, % (количество пациентов) 17,3 (24/139)	9,0 (12/133)
	OP = 0,489 (95% ДИ = 0,249; 0,995)	
	3-летняя iDFS, %	
	80,9	91,4

● **Таблица 3.** Завершенность терапии исследуемыми препаратами

● **Table 3.** Completeness of therapy with investigational drugs

Количество пациентов, n (%)	Трастузумаб n = 720	T-DM1 n = 740
Пациенты, завершившие как минимум X циклов планового исследуемого лечения:		
• 7 циклов	663 (92,1)	637 (86,1)
• 14 циклов	583 (81,0)	528 (71,4)
Пациенты, завершившие 14 циклов любого исследуемого лечения	583 (81,0)	593 (80,1)
Количество пациентов со сниженной дозой		
• Отсутствие снижения дозы	NA**	634 (85,7)
• Снижение дозы на 1 уровень (3,0 мг/кг)	NA	77 (10,4)
• Снижение дозы на 2 уровня (2,4 мг/кг)	NA	29 (3,9)
Количество завершенных циклов любой исследуемой терапии		
• Медиана (диапазон)	14 (1-14)	14 (1-14)

Новых данных о безопасности применения трастузумаба эмтанзина получено не было. Самым частым нежелательным явлением при применении T-DM1 была периферическая сенсорная нейропатия, которая была отмечена у 138 пациентов (18,6%), она встречалась лишь у 50 пациентов, получавших трастузумаб (6,9%). Пневмониты (любой степени) имели место у 19 пациентов в группе T-DM1 (2,6%) и у 6 пациентов в группе трастузумаба (0,8%). Повышенные уровни аминотрансфераз любой степени чаще встречались в группе T-DM1 (АЛТ у 23,1% и АСТ у 28,4% пациентов) по сравнению с группой терапии трастузумабом (АЛТ у 5,7% и АСТ у 5,6% пациентов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование T-DM1 в качестве адьювантной терапии у больных HER2-положительным ранним РМЖ с наличием гистологически подтвержденной после операции

ции остаточной опухоли позволило снизить риск рецидива и смерти на 50% по сравнению с терапией трастузумабом. Но, как и ожидалось, профиль безопасности был существенно хуже у T-DM1: у 25,7% пациентов в группе T-DM1 были побочные эффекты >3-й степени по сравнению с 15,4% в группе трастузумаба. Подгрупповой анализ показал выигрыш T-DM1 независимо от статуса гормональных рецепторов, размеров резидуальной опухоли при операции, одиночной или двойной HER2-таргетной терапии в неoadьювантном режиме и исходных характеристик пациентов.

Как было отмечено, у пациентов с HER2-положительным ранним РМЖ, у которых после стандартной неoadьювантной терапии, включавшей трастузумаб, сохраняется резидуальная инвазивная опухоль, прогноз значительно хуже, чем у пациентов с патологически полным ответом. Тем не менее полный патоморфологический ответ встречается только у 40–60% пациентов. И в исследовании KATHERINE было показано, что переход от HER2-направленной терапии к монотерапии T-DM1 после неoadьювантной химиотерапии с применением трастузумаба (одинарная или двойная блокада HER2) улучшал выживаемость у пациентов с персистирующим инвазивным раком после проведения операции. Улучшение результатов было отмечено во всех подгруппах [28]. На основании результатов данного исследования весной этого года T-DM1 был одобрен в национальных клинических рекомендациях стран Европы, Соединенных Штатов Америки, а 31 июля 2019 года и в нашей стране для использования у пациентов с HER2-положительным ранним РМЖ с наличием гистологически подтвержденной после операции остаточной инвазивной опухоли.

Преимущество в 11,3% в 3-летней выживаемости без инвазивного рака молочной железы позволяет нам говорить о новой оптимальной тактике лечения больных HER2-позитивным раком, имеющих резидуальную опухоль

● **Таблица 4.** Данные по безопасности терапии

● **Table 4.** Therapy safety data

Количество пациентов, n (%)	Трастузумаб (n = 720)	T-DM1 (n = 740)
Любые нежелательные явления	672 (93,3)	731 (98,8)
Нежелательные явления 3-й степени и выше	111 (15,4)	190 (25,7)
Нежелательные явления, приведшие к смерти	0	1 (0,1)
Серьезные нежелательные явления	58 (8,1)	94 (12,7)
Нежелательные явления, приведшие к отмене препарата	15 (2,1)	133 (18,0)
Нежелательные явления >3-й степени, которые проявились более чем у 1% в любой группе		
• Снижение уровня тромбоцитов	2 (0,3)	42 (5,7)
• Гипертензия	9 (1,2)	15 (2,0)
• Повреждение кожи, связанное с ЛТ	7 (1,0)	10 (1,4)
• Периферическая сенсорная нейропатия	0	10 (1,4)
• Снижение уровня нейтрофилов	5 (0,7)	9 (1,2)
• Гипокалиемия	1 (0,1)	9 (1,2)
• Усталость	1 (0,1)	8 (1,1)
• Анемия	1 (0,1)	8 (1,1)

после проведенного неоадьювантного лечения, в том числе и с включением пертузумаба.

Результаты данного исследования подтверждают необходимость начала лечения больных HER2+ РМЖ без отдаленных метастазов именно с неоадьювантного этапа, включая и группу больных с так называемым первично-операбельным ранним РМЖ.

Достижение или недостижение полного лечебного патоморфоза приобретает не только прогностическое, но и предиктивное (в отношении выбора варианта адьювантной терапии в пользу Т-DM1) значение.



Поступила / Received 12.10.2019

Отрецензирована / Review 21.10.2019

Принята в печать / Accepted 25.10.2019

Список литературы / References

- Susmitha Apuri. Neoadjuvant and Adjuvant Therapies for Breast Cancer. *South Med J.* 2017;110(10):638-642. doi: 10.14423/SMJ.00000000000000703.
- Berns K, Horlings H.M., Hennessy B.T., Madiredjo M., Hijmans E.M., Beelen K, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell.* 2007;12(4):395-402. doi: 10.1016/j.ccr.2007.08.030.
- Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, Perracchio L, Nisticò C, Di Filippo F, et al. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. *Clinical Cancer Research.* 2011;17(7):205520-64. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1920.
- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
- Untch M, Fasching PA, Konecny G.E., Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3351-3357. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4930.
- de Azambuja E, Holmes A.P., Piccart-Gebhart M, Holmes E, Di Cosimo S, Swaby R.F., et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1137-1146. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70320-1.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio I.T., Zackrisson S, Senkus E. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019. pii: mdz189. doi: 10.1093/annonc/mdz189.
- Inno A, Barni S, Ghidini A, Zaniboni A, Petrelli F. One year versus a shorter duration of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(2):247-254. doi: 10.1007/s10549-018-5001-x.
- Zardavas D, Fouad T.M., Piccart M. Optimal adjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer in 2015. *Breast* (Edinburgh, Scotland). 2015;24(Suppl 2):143-148. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.034.
- Burris H.A. 3rd, Rugo H.S., Vukelja S.J., Vogel C.L., Borson R.A., Limentani S, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):398-405. doi: 10.1200/JCO.2010.29.5865.
- Peddi P.F., Hurvitz S.A. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncol.* 2013;9(3):319-326. doi: 10.2217/fon.13.17.
- Krop I.E., Kim S.B., González-Martín A, LoRusso P.M., Ferrero J.M., Smitt M., Yu R, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):689-699. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0.
- Verma S, Miles D, Gianni L, Krop I.E., Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-1791. doi: 10.1056/NEJMoa1209124.
- Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Nature reviews. Clinical oncology.* 2016;13(8):487-503. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.1.
- Prowell T.M., Beaver J.A., Pazdur R. Residual Disease after Neoadjuvant Therapy – Developing Drugs for High-Risk Early Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):612-615. doi: 10.1056/NEJMpa1900079.
- Pernas S, Barroso-Sousa R, Tolaney S.M. Optimal treatment of early stage HER2-positive breast cancer. *Cancer.* 2018;124(23):4455-4466. doi: 10.1002/cncr.31657.
- Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. *Reviews on recent clinical trials.* 2017;12(2):81-92. doi: 10.2147/157488711266170201265049.
- Hanusch C, Schneeweiss A, Loibl S, Untch M, Paepke S., Kümmel S, et al. Dual Blockade with AFatinib and Trastuzumab as NEoadjuvant Treatment for Patients with Locally Advanced or Operable Breast Cancer Receiving Taxane-Anthracycline Containing Chemotherapy-DAFNE (GBG-70). *Clin Cancer Res.* 2015;21(13):2924-2931. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2774.
- Kalouos O, Conklin D, Desai A.J., et al. Dacomitinib (PF-00299804), an irreversible Pan-HER inhibitor, inhibits proliferation of HER2-amplified breast cancer cell lines resistant to trastuzumab and lapatinib. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(9):1978-1987. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0730.
- Martin M, Holmes F.A., et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18(12):1688-1700. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9.
- Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck A.C., Viale G, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1034-1042. doi: 10.1200/JCO.2015.62.1797.
- Castaneda S.A., Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2017;26(3):371-382. doi: 10.1016/j.soc.2017.01.013
- Shah C, Tendulkar R, Smile T, et al. Adjuvant Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: Evidence-Based Options. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3880. doi: 10.1245/s10434-016-5503-x.
- I van Hellemond I.E.G., Geurts S.M.E., Tjan-Heijnen V.C.G. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(5):26. doi: 10.1007/s11864-018-0541-1.
- Gourgou-Bourgade S, Cameron D, Poortmans P, Asselain B, Azria D, Cardoso F, et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). *Ann Oncol.* 2015;26(5):873-879. doi: 10.1093/annonc/mdv106.
- Hudis C.A., Barlow W.E., Costantino J.P., Gray R.J., Pritchard K.I., Chapman J.A., et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2127-2132. doi: 10.1200/JCO.2006.10.3523.
- Krop I.E., Suter T.M., Dang C.T., Dirix L, Romieu G, Zamagni C, et al. Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline-based chemotherapy as (neo)adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(10):1136-1142. doi: 10.1200/JCO.2014.58.7782.
- von Minckwitz G, Huang C.S., Mano M.S., Loibl S, Mamounas E.P., Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.

Информация об авторах:

Жукова Людмила Григорьевна, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по онкологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: Lzhukova@mknc.ru
Смолин Сергей Алексеевич, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: hsifdaeh@gmail.com

Information about the authors:

Lyudmila G. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Oncology Director, State Budgetary Health Institution of the city of Moscow «Loginov Moscow Clinical Research Center» of Moscow Health Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: Lzhukova@mknc.ru
 Sergey A. Smolin, Junior Researcher, Chemotherapy Department, State Budgetary Health Institution of the city of Moscow «Loginov Moscow Clinical Research Center» of Moscow Health Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: hsifdaeh@gmail.com

Рациональный подход к терапии EGFR-позитивного рака легкого

Е.В. Реутова✉, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru

К.К. Лактионов, ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Д.И. Юдин, ORCID: 0000-0002-0620-2696, e-mail: yudinden@mail.ru

М.С. Ардзинба, e-mail: merabii@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

Молекулярно-направленная (таргетная) терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) признана оптимальным вариантом лечения пациентов с EGFR-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В настоящее время доступны 5 препаратов данной группы: представители первого поколения – эрлотиниб и гефитиниб, второго поколения – афатиниб и дакомитиниб (не зарегистрирован в России) и третьего – осимертиниб. Препараты имеют некоторые особенности, это относится к их противоопухолевой активности, профилю безопасности, а также механизмам резистентности. Знание этих отличий необходимо для определения рационального лечебного плана. Гефитиниб и эрлотиниб увеличивают время до прогрессирования по сравнению со стандартной химиотерапией, но не влияют на общую выживаемость. Афатиниб достоверно увеличивает время до прогрессирования, а в когорте больных с делецией в 19-м экзоне – и общую выживаемость. Дакомитиниб оказался эффективнее гефитиниба по критериям времени до прогрессирования и общей выживаемости. В среднем через год-полтора успешного лечения развивается прогрессирование болезни. Доминантный механизм развития резистентности к ИТК первого-второго поколения заключается в накоплении мутации гена «привратника» T790M. Чаще всего она определяется у больных с делецией в 19-м экзоне (Del19). Осимертиниб оказался эффективным в отношении опухолей не только с активирующими мутациями, но и с мутацией резистентности T790M, и с минимальной активностью к рецепторам EGFR «дикого» типа. Первое показание, по которому он был зарегистрирован, – это прогрессирование на таргетной терапии препаратами первого-второго поколения, обусловленное вторичной мутацией T790M. Позднее было доказано преимущество осимертиниба по сравнению с гефитинибом/эрлотинибом у нелеченых EGFR-позитивных пациентов. Таким образом, есть как минимум два основных варианта лечебной тактики: последовательное применение препаратов второго и третьего поколения либо назначение осимертиниба в первой линии с последующей химиотерапией. Оценка и учет известных прогностических факторов позволят выбрать оптимальную тактику для конкретного пациента.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, приобретенная резистентность, мутации EGFR, ингибиторы тирозинкиназы EGFR, T790M, Del19, L858R

Для цитирования: Реутова Е.В., Лактионов К.К., Юдин Д.И., Ардзинба М.С. Рациональный подход к терапии EGFR-позитивного рака легкого. *Медицинский совет*. 2019;(19):51-56. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-51-56.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rational approach to the treatment of EGFR-positive lung cancer

Elena V. Reutova✉, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru

Konstantin K. Laktionov, ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Denis I. Yudin, ORCID: 0000-0002-0620-2696, e-mail: yudinden@mail.ru

Merab S. Ardzinba, e-mail: merabii@mail.ru

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia

Abstract

Molecularly targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI) has been recognized as the optimal treatment option for patients with EGFR-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). At present, 5 drugs of this group are available: first generation – erlotinib and gefitinib, second generation – afatinib and dacomitinib (not registered in Russia), and third generation – osimertinib. The drugs have some peculiarities, this refers to their antitumor activity, safety profile, and resistance mechanisms. Knowledge of these differences is necessary to determine a rational treatment plan. Gefitinib and erlotinib increase the time before progression compared to standard chemotherapy, but do not affect the overall survival rate. Afatinib significantly increases the time before progression, and in the cohort of patients with deletion in the 19th exon – the overall survival rate. Dacomitinib was more effective than gefitinib in terms of time before progression and total survival. On average, the disease progresses after a year and a half of successful treatment. The dominant mechanism of resistance development to TKI of the first and second generation consists in accumulation of mutation of the gatekeeper gene T790M. Most often it is determined in patients with deletion in the 19th exon (Del19). Osimertinib has proved to be effective against tumors not only with activating mutations, but also with T790M resistance mutation, and with minimal activity to EGFR «wild» type receptors. The first indication that it was registered was progression on targeted

therapy with first and second generation drugs caused by the secondary mutation of T790M. Later, the advantage of osimertinib compared to gefitinib/erlotinib in untreated EGFR-positive patients was proved. Thus, there are at least two main options for treatment tactics: the consistent use of second and third generation drugs or prescription of osimertinib in the first line with subsequent chemotherapy. Evaluation and consideration of known prognostic factors will allow choosing the optimal tactics for a particular patient.

Keywords: non-small-cell lung cancer, acquired resistance, EGFR mutations, EGFR tyrosine kinase inhibitors, T790M, Del19, L858R

For citation: Reutova E.V., Laktonov K.K., YUDin D.I., Ardzinba M.S. Rational approach to therapy of EGFR-positive lung cancer. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2019;(19):51-56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-51-56.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Расширение диагностических возможностей и появление таргетной терапии позволило значительно улучшить прогнозы пациентов с аденокарциномой легкого при наличии активирующих мутаций, в том числе мутаций гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Согласно результатам первого российского эпидемиологического исследования EPICLIN, частота мутаций EGFR составляет 10,1% в общей популяции больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [1]. Применение ингибиторов тирозинкиназы EGFR (ИТК EGFR) в первой линии терапии позволяет добиться длительного контроля над болезнью, увеличить время без прогрессирования в сравнении с комбинированной платиносодержащей химиотерапией. Именно поэтому ИТК EGFR приведены в Клинических рекомендациях по терапии рака легкого в качестве первой линии лечения при EGFR-позитивном НМРЛ [2].

ВЫБОР ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ EGFR-ПОЗИТИВНОМ НМРЛ

Ингибиторы тирозинкиназы EGFR блокируют рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), что приводит к подавлению опухолевого роста и регрессу опухоли. На сегодняшний день в России доступны 4 препарата – гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб и осимертиниб.

Эрлотиниб и гефитиниб, относящиеся к первому поколению ИТК EGFR, были первыми препаратами, зарегистрированными для лечения больных с EGFR-позитивным НМРЛ. Они обратимо взаимодействуют с участком связывания аденоzinтрифосфата на внутриклеточном домене киназы и блокируют тирозинкиназную активность рецептора [3]. По данным метаанализа, применение ИТК EGFR первого поколения достоверно увеличивало время до прогрессирования по сравнению со стандартной химиотерапией, но не оказывало влияния на общую выживаемость (ОВ) [4].

Гипотеза о том, что более широкое ингибирование рецепторов семейства ErbB может повысить противоопухолевую активность, привела к разработке блокаторов семейства ERBB второго поколения – афатиниба и дакомитиниба. Они необратимо блокируют передачу сигналов

от всех гомо- и гетеродимеров семейства рецепторов ErbB [5]. И хотя показания к применению ИТК первого и второго поколения в настоящее время практически одинаковы, говорить об их полной тождественности мы не можем. Как было сказано выше, ИТК EGFR первого поколения не оказывали влияния на ОВ, в то время как применение афатиниба привело к статистически значимому повышению ОВ (+12 мес.) на фоне таргетной терапии по сравнению с химиотерапией в когорте больных с делецией в 19-м экзоне в исследованиях LUX-Lung 3 и 6 [6].

Закономерно встает вопрос о сравнении различных представителей ИТК EGFR. Однако пока прямых сравнительных исследований, к сожалению, очень мало. Клинические исследования, сравнивающие гефитиниб и эрлотиниб, не выявили достоверных различий между ними [7, 8]. В исследовании IIb-фазы LUX-Lung 7 была показана тенденция к увеличению ОВ при лечении афатинибом в сравнении с гефитинибом в подгруппах пациентов с мутациями Del19 и L858R, однако без статистической разницы (медиана ОВ 27,9 мес. в сравнении с 24,5 мес.; ОР 0,86; $p = 0,2580$). Достоверные различия в пользу афатиниба были достигнуты по критериям времени без прогрессирования (ВБП) и времени до прекращения лечения [9]. Частота нежелательных побочных эффектов была сопоставима в обеих группах: наиболее частыми осложнениями 3-й и большей степени тяжести в группе афатиниба были диарея (13%), сыпь (9%) и повышенная утомляемость (6%); в группе гефитиниба – повышение активности АЛТ/АСТ (9%) и сыпь (3%). У четырех пациентов (3%) в группе гефитиниба зарегистрировано интерстициальное заболевание легких. По 6% больных в каждой группе прекратили лечение из-за токсичности [10].

Еще одно сравнительное исследование – ARCHER 1050 показало улучшение ВБП при применении дакомитиниба – медиана 14,7 мес. в сравнении с 9,2 мес. при применении гефитиниба; ОР 0,59 (95% ДИ 0,47–0,74); $p < 0,0001$ [11]. Дакомитиниб также показал преимущество в ОВ: медиана ОВ составила 34,1 мес. в сравнении с 26,8 мес. при применении гефитиниба [12].

Результаты двух исследований подтверждают преимущество ИТК второго поколения по сравнению с предшественниками как по ВБП (афатиниб, дакомитиниб), так и по ОВ (дакомитиниб). Разница в результатах ОВ между афатинибом и дакомитинибом может быть объяснена

различием исследуемых популяций. В отличие от LUX-Lung 7, в исследовании ARCHER 1050 изучаемая популяция была прогностически более благоприятной – состояла преимущественно (на 77%) из выходцев из Азии, возраст более чем половины больных был менее 65 лет, пациенты с метастазами в головной мозг были исключены из исследования [13].

Несмотря на доказанную активность ИТК EGFR первого и второго поколения в первой линии терапии НМРЛ, у пациентов неизбежно развивается резистентность. Наиболее распространенный механизм лекарственной устойчивости, идентифицированный в 50–70% опухолей, реализуется за счет накопления так называемой мутации «гена-привратника» T790M в 20-м экзоне гена EGFR. По мнению многих авторов, вторичная мутация резистентности T790M чаще определяется у больных с делецией в 19-м экзоне гена EGFR (до 80%) по сравнению с мутацией L858R в 21-м экзоне (до 62%) и редкими мутациями EGFR (до 33%) [13–17]. Таким образом, при планировании долгосрочного лечения необходимо учитывать исходную мутацию.

Осимертиниб – представитель третьего поколения ИТК EGFR, обладает высокой активностью в отношении опухолей как с делецией в 19-м экзоне и мутацией L858R, так и с мутацией резистентности T790M, и минимальной – в отношении немутированного EGFR. В ходе исследований I/II/III фазы осимертиниб продемонстрировал объективный эффект приблизительно у 60–70% пациентов с мутацией T790M после прогрессирования на ИТК EGFR первого и второго поколения и первоначально был одобрен для применения во второй линии таргетной терапии [16–19].

С появлением ИТК EGFR третьего поколения мы впервые столкнулись с необходимостью повторной биопсии опухоли. Однако биопсия не всегда может быть выполнима, и даже если она возможна, такая процедура имеет определенные риски. Кроме того, планирование биопсии и проведение тестирования может задержать последующую терапию. В 5–10% случаев биопсия может быть неинформативна, и даже при достаточном количестве опухолевой ткани она не всегда отражает истинную картину из-за гетерогенности опухоли [20]. В результате вопрос интерес к неинвазивному генотипированию путем анализа бесклеточной ДНК в плазме крови – «жидкостной» биопсии. Ретроспективный анализ исследования AURA показал, что чувствительность этого метода в отношении EGFR T790M составляла 70% у пациентов, которые были T790M-положительными, при центральном генотипировании опухоли [21]. Интересно, что у некоторых пациентов, напротив, мутация T790M была выявлена при жидкостной биопсии при отсутствии ее в опухоли, что еще раз может свидетельствовать об опухолевой гетерогенности с возможным ее влиянием на эффективность осимертиниба. Исследователи предположили, что генотипирование плазмы крови может быть выполнено в качестве первого шага для обнаружения мутаций T790M, и пациенты с положительной T790M в плазме могли бы продолжить терапию ИТК третьего поколения без биоп-

сии; однако пациентам, у которых T790M в плазме крови не выявлена, необходимо выполнить биопсию опухоли, чтобы еще раз проверить статус T790M и определить последующую терапию. Для проведения этого анализа предпочтительно использовать цифровую капельную ПЦР или секвенирование нового поколения, поскольку они продемонстрировали более высокую чувствительность по сравнению с аллель-специфической ПЦР [22].

Разумеется, мы также не должны забывать, что приобретенная резистентность может развиться на основании иных механизмов, включая амплификацию гена MET, мутацию генов BRAF, PI3KCA, амплификацию гена HER2 и мелкоклеточную гистологическую трансформацию [23]. На практике при отсутствии T790M пациентам назначают комбинированные платиносодержащие химиотерапевтические режимы с ожидаемым временем до прогрессирования 4–6 мес. В некоторых случаях при бессимптомном прогрессировании болезни допустимо продолжение первой линии терапии ИТК EGFR, возможно, в сочетании с локальным воздействием (чаще лучевой терапией), если прогрессирование проявилось метастазированием в головной мозг.

В первой линии терапии осимертиниб также показал многообещающие результаты. В исследовании FLAURA, в котором осимертиниб изучался в сравнении с гефитинибом или эрлотинибом (но не афатинибом) в первой линии терапии EGFR-позитивных больных, была достигнута первичная конечная цель: осимертиниб продемонстрировал достоверное улучшение медианы ВБП в сравнении с ИТК EGFR первого поколения – 18,9 мес. против 10,2 мес., соответственно, при лучшей переносимости [24]. Это позволило расширить показания к его применению и рекомендовать осимертиниб как вариант первой линии терапии.

Важно отметить, что поскольку ИТК EGFR второго поколения не были включены в группу сравнения, в этой ситуации невозможно сделать выводы относительно потенциального преимущества осимертиниба перед афатинибом и дакомитинибом.

Результаты исследования FLAURA заставили задуматься о выборе таргетного препарата для первой линии: назначать ли осимертиниб или предпочесть последовательное применение ИТК EGFR первого-второго поколения с переходом при выявлении T790M на осимертиниб? Многочисленные факторы могут повлиять на это решение: наличие метастазов в головной мозг, молекулярный статус опухоли, указывающий на вероятный механизм развития приобретенной резистентности, потенциально возможные последующие виды терапии, а также переносимость конкретных препаратов. Все эти аспекты следует учитывать при планировании долгосрочного лечения.

На первый взгляд кажется правильным начать с лекарственного препарата, который обеспечивает лучшее ВБП в сравнении с ИТК EGFR первого поколения (но без каких-либо доказательств в сравнении с ИТК второго поколения). Аргументы «за»: приблизительно 30% больных не получают вторую линию терапии в силу различ-

ных причин, чаще из-за быстрого прогрессирования болезни, и резервирование осимертиниба для использования в рамках второй линии терапии будет означать, что часть пациентов с немелкоклеточным раком легкого с активирующими мутациями EGFR никогда не получат осимертиниб и связанные с ним преимущества в отношении эффективности и переносимости. Однако есть и слабые стороны такого подхода. Если при развитии резистентности к ИТК первого-второго поколения мы имеем доминантный механизм в виде мутации T790M, то, к сожалению, механизмы резистентности к осимертинибу пока не известны, роль описанных третичных мутаций не ясна, а, следовательно, и варианты лечения после прогрессирования заболевания ограничены только химиотерапией [25].

Определение мутаций резистентности к осимертинибу имеет большое значение для выбора потенциально активных последующих видов терапии. Например, мутация C797S может встречаться в цис- (в одном и том же аллеле) или в транс- (в разных аллелях) положениях с T790M или могут возникать при утрате T790M [26]. Оказалось, что при мутации C797S в транс-положении назначение комбинированной терапии ИТК EGFR первого и третьего поколения может быть эффективным [27], и пока это единственный, но недостаточно изученный вариант последующей молекулярно-направленной терапии. Напротив, опухоли с мутацией C797S в цис-положении с T790M, вероятно, будут резистентными к ИТК EGFR первого и второго поколения, исключая их использование после осимертиниба. Учитывая разнообразие мутаций приобретенной резистентности к осимертинибу, комбинированные стратегии могут быть эффективными и являются сейчас предметом активного изучения. В доклинических исследованиях было выявлено, что клетки, устойчивые к осимертинибу, имеют повышенный уровень фосфорилированного MEK и могут быть особенно чувствительны к комбинированному ингибираванию EGFR и MEK [28]. Идентификация гетерогенных механизмов резистентности к осимертинибу положила начало нескольким клиническим исследованиям ранней фазы [29].

С другой стороны, мутация T790M является преобладающей причиной резистентности к ИТК EGFR первого и второго поколения, и большая часть больных, особенно с исходной мутацией Del19, могли бы в итоге получить последовательную таргетную терапию (первой и второй линии), максимально использовав все ее возможности.

Очень интересными представляются результаты ретроспективного наблюдательного многоцентрового исследования GioTag, цель которого заключалась в оценке отдаленных результатов последовательного применения афатиниба и осимертиниба в реальной практике. Продолжительность таргетной терапии в целом составила 28,1 мес., у больных с делецией в 19-м экзоне гена EGFR – 30,6 мес., у представителей азиатской расы этот показатель достиг 46,7 мес. Двухлетняя выживаемость в общей популяции составила 80%. ОВ пациентов, получающих последовательную таргетную терапию афатинибом

и осимертинибом, достигла 41,3 мес. в общей популяции и 45,7 мес. у пациентов с делецией в 19-м экзоне EGFR. Таким образом, в реальной клинической практике последовательное назначение афатиниба и осимертиниба обеспечивало удлинение времени таргетной терапии, позволяло отложить начало химиотерапии и достичь ОВ почти в 4 года [30].

Очень весомый фактор, влияющий на выбор первой линии таргетной терапии, – это наличие метастатического поражения головного мозга.

Пациенты с EGFR-позитивным НМРЛ особенно склонны к развитию метастазов в головном мозге по сравнению с НМРЛ «дикого» типа [31]. Следовательно, способность таргетных препаратов обеспечивать интракраниальный контроль у пациентов с метастатическим поражением ЦНС имеет большое значение. Несколько проспективных исследований показали, что ИТК первого поколения эрлотиниб и гефитиниб активны при метастазах в головной мозг, хотя данные об их прямой интракраниальной активности ограничены [32, 33].

Ингибитор второго поколения афатиниб продемонстрировал эффективность у пациентов со стабильными метастазами в головной мозг. Анализ исследований LUX-Lung 3 и 6 показал, что афатиниб увеличивал ВБП в сравнении с химиотерапией у пациентов с бессимптомными метастазами в головной мозг (ОР: 0,50; 95% ДИ: 0,27–0,95). Риск прогрессирования со стороны ЦНС de novo при терапии афатинибом также был очень низким, прогрессирование наблюдалось только у 6% пациентов, получавших афатиниб [34]. В исследовании FLAURA осимертиниб, по сравнению с гефитинибом/эрлотинибом, статистически значимо увеличивал ВБП у пациентов с бессимптомными метастазами в головной мозг (ОР: 0,47; 95% ДИ: 0,30–0,74); эта разница была такой же, как у пациентов без метастазов в головной мозг (ОР: 0,46; 95% ДИ: 0,36–0,59). Кроме того, прогрессирование в виде появления метастазов в головной мозг de novo значительно реже регистрировалось на терапии осимертинибом, чем на терапии ИТК EGFR первого поколения (6% в сравнении с 15%) [25].

В целом как афатиниб, так и осимертиниб продемонстрировали интракраниальную активность и могут принести дополнительную пользу пациентам с бессимптомными метастазами в головной мозг в стандартных терапевтических дозах. Препараты первого поколения имеют меньшую противоопухолевую активность при поражении ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при отсутствии объективных данных о преимуществе того или иного варианта таргетной терапии – последовательной терапии с применением различных поколений ИТК EGFR и увеличением периода без химиотерапии или назначения ИТК EGFR третьего поколения осимертиниба в первой линии с дальнейшим переходом на стандартную химиотерапию после прогрессирования – выбор остается за лечащим врачом. Задача

заключается в том, чтобы правильно применить имеющуюся информацию. Например, при наличии у больного в опухоли делеции в 19-м экзоне гена EGFR следует рассмотреть возможность назначения афатиниба, а во второй линии при появлении вторичной мутации резистентности T790M перейти на осимертиниб.

Если же у пациента имеются выраженные клинические проявления болезни, симптомные метастазы в головном мозге, более оправданным представляется назначение осимертиниба в качестве первой линии терапии.

Список литературы / References

- Tjulandin S., Imyanitov E., Moiseyenko V., Ponomarenko D., Gurina L., Koroleva I., Karaseva V. Prospective cohort study of clinical characteristics and management patterns for patients with non-small-cell lung cancer in the Russian Federation: EPICLIN-Lung. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(6):1117-27. doi: 10.1185/03007995.2015.1036015.
- Лактионов К. К., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Горбунова В. А., Моисеенко Ф. В., Рeutova Е. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Zlakachestvennye onpuholi = Malignant tumors.* 2018;8(3s2):30-46. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-30-46. Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., et al. Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Medication for non-small cell lung cancer. *Zlakachestvennye onpuholi = Malignant tumors.* 2018;8(3s2):30-46. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-30-46.
- Marshall J. Clinical implications of the mechanism of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Cancer.* 2006;107(6):1207-1218. doi: 10.1002/cncr.22133.
- Lee C.K., Davies L., Wu Y.L., Mitsudomi T. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(6). doi: 10.1093/jnci/djw279.
- Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol.* 2011;18(3):126-138. doi: 10.3747/co.v18i3.877.
- Yang J.C., Wu Y.L., Schuler M., et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUXLung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-151. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8.
- Urata Y., Katakami N., Morita S., et al. Randomized phase III study comparing gefitinib with erlotinib in patients with previously treated advanced lung adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3248-3257. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4154.
- Yang JJ., Zhou Q., Yan H.H., et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer.* 2017;116(5):568-574. doi: 10.1038/bjc.2016.456.
- Paz-Ares L., Tan E.H., O'Byrne K., et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutationpositive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol.* 2017;28(2):270-277. doi: 10.1093/annonc/mdw611.
- Park K., Tan E.H., O'Byrne K., et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-589. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X.
- Wu Y.L., Cheng Y., Zhou X., et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised,open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1454-1466. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3.
- Mok T.S., Cheng Y., Zhou X., et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2244-2250. doi: 10.1200/JCO.2018.78.7994.
- Arcila M.E., Oxnard G.R., Nafa K., et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):1169-1180. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2277.
- Pao W., Miller V.A., Politi K.A., et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med.* 2005;2(3):e73. doi: 0.1371/journal.pmed.0020073.
- Sequist L.V., Waltman B.A., Dias-Santagata D., et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011;3(75):75ra26.19. doi: 10.1126/scitranslmed.3002003.
- Yang J.C., Ahn M.J., Kim D.W., et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. *J Clin Oncol.* 2017;35(12):1288-1296. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3223.
- Jenkins S., Chih-Hsin Yang J., Jänne P.A., et al. EGFR Mutation Analysis for Prospective Patient Selection in Two Phase II Registration Studies of Osimertinib. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017;12(8):1247-1256. doi: 10.1016/j.jtho.2017.05.002.
- Janne P.A., Yang J.C., Kim D.W., et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(18):1689-1699. doi: 10.1056/NEJMoa1411817.
- Mok T.S., Wu Y.L., Ahn M.J., et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
- Huang W.L., Chen Y.L., Yang S.C., et al. Liquid biopsy genotyping in lung cancer: ready for clinical utility? *Oncotarget.* 2017;8(11):18590-18608. doi: 10.1863/oncotarget.14613.
- Oxnard G.R., Thress K.S., Alden R.S., et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(28):3375-3382. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7162.
- Ahn M., Han J., Tsai C., et al. Detection of EGFR mutations from plasma ctDNA in the osimertinib Phase III trial (AURA3): comparison of three plasma assays. Presented at: IASLC 18th World Conference on Lung Cancer (WCLC). Yokohama, Japan, October 15-18, 2017. Available at: https://wclc2019.iaslc.org/WCLC2019-Abstract-Book_web-friendly.
- Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013;19(8):2240-2247. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2246.
- Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
- Thress K.S., Paweletz C.P., Felip E., et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med.* 2015;21(6):560-562. doi: 10.1038/nm.3854.
- Niederst M.J., Hu H., Mulvey H.E., et al. The allelic context of the C797S mutation acquired upon treatment with third-generation EGFR inhibitors impacts sensitivity to subsequent treatment strategies. *Clin Cancer Res.* 2015;21(17):3924-33. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0560.
- Wang Z., Yang J.J., Huang J., et al. Lung adenocarcinoma harboring EGFR T790M and in trans C797S responds to combination therapy of first- and third-generation EGFR TKIs and shifts allelic configuration at resistance. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):1723-1727. doi: 10.1016/j.jtho.2017.06.017.
- Ortiz-Cuaran S., Scheffler M., Plenker D., et al. Heterogeneous mechanisms of primary and acquired resistance to third-generation EGFR inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2016;22(19):4837-4847. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1915.
- Santarpia M., Liguori A., Karachaliou N., et al. Osimertinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: design, development and place in therapy. *Lung Cancer (Auckl).* 2017;8:109-125. doi: Santarpia M., Liguori A., Karachaliou N. et al. Osimertinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: design, development and place in therapy. *Lung Cancer (Auckl).* 2017;8:109-125. doi: 10.2147/LCT.S119644.
- Hochmair M.J., Morabito A., Hao D., et al. Sequential afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-

Проспективные клинические исследования, оценивающие последовательное применение ИТК EGFR разных поколений в сравнении с терапией осимертинибом, за которой следует химиотерапия, могли бы объективно определить оптимальную лечебную тактику. Однако в настоящее время лечащий врач, руководствуясь личным опытом и знаниями, определяет план лечения с целью обеспечить максимальную пользу для пациента.

Поступила / Received 05.09.2019
Отрецензирована / Review 28.09.2019
Принята в печать / Accepted 09.10.2019



- small-cell lung cancer: updated analysis of the observational GioTag study. *Future Oncol.* 2019;15(25):2905-2914. doi: 10.2217/fon-2018-0711.
31. Hendriks L.E., Smit E.F., Vosse B.A. et al. EGFR mutated non-small cell lung cancer patients: more prone to development of bone and brain metastases? *Lung Cancer.* 2014;84(1):86-91. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.01.006.
32. Iuchi T., Shingyoji M., Sakaida T., Hatano K., Nagano O., Itakura M., et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2013;82(2):282-287. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.08.016.
33. Park S.J., Kim H.T., Lee D.H. et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer.* 2012;77(3):556-560. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.05.092
34. Yang J.C.H., Wu Y.-L., Hirsh V. et al. 143PD Competing central nervous system or systemic progression analysis for patients with EGFR mutation-positive NSCLC receiving afatinib in LUX-Lung 3, 6, and 7. *Journal of Thoracic Oncology.* 2018;13(4):S84-S85. doi: 10.1016/S1556-0864(18)30417-9.

Информация об авторах:

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: evreutova@rambler.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии №1 торако-абдоминального отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: lkoskos@mail.ru

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: yudinden@mail.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтическое), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: merabii@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Reutova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: evreutova@rambler.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Chemotherapy No.1 of the Thoraco-Abdominal Department, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: lkoskos@mail.ru

Denis I. Yudin, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: yudinden@mail.ru

Merab S. Ardzinba, Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment No. 17 (chemotherapeutic), Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russia; e-mail: merabii@mail.ru

Фулвестрант в терапии метастатического рака молочной железы

Л.Ю. Владимирова, ORCID: 0000-0003-4236-6476, e-mail: vlu@aaanet.ru

И.Л. Попова✉, e-mail: sofira09@rambler.ru

Н.А. Абрамова, ORCID: 0000-0001-7793-9794, e-mail: pylulkin@mail.ru

А.Э. Сторожакова, ORCID: 0000-0003-0965-0264, e-mail: maymur@list.ru

Н.М. Тихановская, e-mail: ntihanovskaya@mail.ru

К.А. Новоселова, e-mail: knovoselova@me.com

А.А. Льянова, e-mail: blackswan-11@mail.ru

Л.А. Рядинская, e-mail: riadinskaya10@mail.ru

М.О. Ежова, e-mail: masha_vrach@mail.ru

М.А. Теплякова, e-mail: teplyakova0308@gmail.com

Л.К. Страхова, ORCID: 0000-0001-9517-246X, e-mail: strachova@outlook.com

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

Резюме

Введение: Метастатический рак молочной железы остается неизлечимым заболеванием и в настоящее время рассматривается как хронический процесс, требующий длительного лечения. Гормонотерапия показывает терапевтическую эффективность с меньшей токсичностью и лучшим качеством жизни пациентов по сравнению с химиотерапией и является основным вариантом лечения люминальных подтипов.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и связанной с ней токсичности препарата фулвестрант при лечении метастатического рака молочной железы.

Материалы и методы. В исследование включались больные метастатическим раком молочной железы с люминальными подтипами, у которых имело место прогрессирование после адьювантного лечения, химиотерапии или гормонотерапии, проведенных по поводу генерализации процесса, ECOG≤2, с адекватной функцией печени, почек, костного мозга. Препарат назначался в дозе 500 мг один раз в месяц внутримышечно с нагрузочной дозой 500 мг в 14-й день первого месяца. Оценку эффекта проводили каждые 3 месяца.

Результаты. Были проанализированы данные об эффективности и безопасности препарата фулвестрант при лечении 20 пациенток с метастатическим раком молочной железы во второй и последующих линиях терапии. Общий ответ на лечение составил 65% (13 пациенток), из них частичная ремиссия (ЧР) наблюдалась у 2 (10%), стабилизация процесса – у 11 (55%), прогрессирование процесса – у 7 пациенток (35%). Медиана беспрогрессивной выживаемости – 6 мес. Беспрогрессивная однолетняя выживаемость составила 45%. Медиана общей выживаемости не достигнута, учитывая небольшой срок наблюдения. Общая годичная выживаемость составила 70%. Из нежелательных явлений у больных преобладали: астения (80%), ощущение жара, приливы (25%), головная боль, тошнота (20%).

Выводы. Препарат обладает достаточно высокой эффективностью у пациенток с метастатическим раком молочной железы независимо от характера предыдущего лечения, при благоприятном профиле токсичности.

Ключевые слова: метастатический гормонопозитивный рак молочной железы, фулвестрант, гормонотерапия, нежелательные явления, эффективность

Для цитирования: Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Тихановская Н.М., Новоселова К.А., Льянова А.А., Рядинская Л.А., Теплякова М.А., Страхова Л.К. Фулвестрант в терапии метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2019;(19):58-64. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-58-64.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fulvestrant in treatment for metastatic breast cancer

Lyubov' Yu. Vladimirova, ORCID: 0000-0003-4236-6476, e-mail: vlu@aaanet.ru

Irina L. Popova✉, e-mail: sofira09@rambler.ru

Nataliya A. Abramova, ORCID: 0000-0001-7793-9794, e-mail: pylulkin@mail.ru

Anna E. Storozhakova, ORCID: 0000-0003-0965-0264, e-mail: maymur@list.ru

Natal'ya M. Tikhonovskaya, e-mail: ntihanovskaya@mail.ru

Kristina A. Novoselova, e-mail: knovoselova@me.com

Aza A. L'yanova, e-mail: blackswan-11@mail.ru

Lyudmila A. Ryadinskaya, e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Mariya O. Ezhova, e-mail: masha_vrach@mail.ru

Mariya A. Tepliyakova, e-mail: teplyakova0308@gmail.com

Larisa K. Strakhova, ORCID: 0000-0001-9517-246X, e-mail: strachova@outlook.com

Rostov Research Institute of Oncology; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia

Abstract

Background. Metastatic breast cancer is still an incurable disease, and is currently regarded as a chronic process requiring long-term treatment with periodic therapy replacements. Hormonal therapy shows its therapeutic efficacy with less toxicity and a better quality of life for patients compared with chemotherapy and is one of the main treatment for patients with luminal subtypes of breast cancer.

The purpose of the study was to assess the efficacy and toxicity of fulvestrant in treatment for metastatic breast cancer.

Material and methods. The study included patients with metastatic breast cancer with positive hormonal status developing progression after adjuvant treatment or chemotherapy or hormonal therapy due to metastatic cancer, ECOG≤2, with normal liver, kidney and marrow function. Fulvestrant was administered intramuscularly 500 mg once a month with a loading dose 500 mg on day 14 of the first month. The effect was evaluated every 3 months.

Results. We analyzed the efficacy and safety of fulvestrant in second-line and over treatment of 20 patients with metastatic breast cancer. Overall response was 65% (13 patients), including partial remission (PR) in 2 (10%) and stabilization in 11 (55%) patients. Progression was found in 7 (35%) patients. The median of relapse-free survival was 6 month. 1-year overall event-free survival was 45%. The median of overall survival was not reached due to the short observation period. 1-year overall survival was 70%. Adverse events in our group of patients included asthenia (80%), hot flushes (25%), headache and nausea (20%).

Conclusions. The efficacy of fulvestrant in patients with metastatic breast cancer was high enough and did not depend on the previous treatment, with a favorable toxicity profile.

Keywords: metastatic hormone-positive breast cancer, fulvestrant, hormonal therapy, adverse events, toxicity

For citation: Vladimirova L.Y., Popova I.L., Abramova N.A., Storozhakova A.E., Tikhonovskaya N.M., Novoselova K.A., Lyanova A.A., Ryadinskaya L.A., Ezhova M.O., Teplyakova M.A., Strakhova L.K. Fulvestrant in treatment for metastatic breast cancer. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(19):58-64. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-58-64.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В развитых странах в структуре онкологической заболеваемости женщин рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е или 2-е место (20–25% всех случаев рака). РМЖ на протяжении последних десятилетий остается самым распространенным злокачественным новообразованием у женского населения [1, 2]. Более чем у половины больных РМЖ на том или ином этапе заболевания развиваются отдаленные метастазы. К сожалению, метастатический рак молочной железы (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием и в настоящее время рассматривается как хронический процесс, требующий длительного лечения с периодической заменой одних видов терапии на другие. Именно поэтому важнейшей целью лечения мРМЖ является не только увеличение продолжительности жизни, но и сохранение и улучшение ее качества [3]. Гормонотерапия эффективна в среднем у трети больных. Эффективность метода при наличии в опухоли рецепторов достигает 50–70%; если присутствуют рецепторы одного типа, эффективность снижается до 33%; приблизительно 11% рецептор-отрицательных опухолей отвечают на гормональное лечение. Успехи гормонотерапии распространенного РМЖ связаны с применением препаратов системного действия, таких как антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, прогестины, а также агонист рилизинг-лютеинизирующего гормона золадекс [4]. Такие опухоли, как правило, являются менее агрессивными, имеют более благоприятное клиническое течение, прогноз, меньшую вероятность рецидива по сравнению с гормононезависимыми формами заболевания. У пациенток с гормонозависимым мРМЖ эндокринная терапия является наиболее важной системной терапией, положительно влияющей на течение опухолевого процесса.

Гормонотерапия проявляет терапевтическую эффективность при меньшей токсичности и лучшем качестве жизни пациентов по сравнению с химиотерапией [5].

Гормонотерапия рецидивирующего РМЖ и мРМЖ располагает достаточно широким спектром лекарственных воздействий. У женщин в постменопаузе возможно использование нестероидных ингибиторов ароматазы – НИА (анастрозола или летrozола), стероидных ингибиторов ароматазы – ИА (экземестана), модуляторов эстрогеновых рецепторов (ЭР) в сыворотке – SERM (тамоксифена или торемифена), антагониста ЭР (фулвестранта), прогестинов (мегестрола ацетата), андрогенов и высоких доз эстрогенов [6, 7]. Кроме того, в последнее время было предложено использование ряда комбинаций, в частности экземестана с эверолимусом, палбоциклиба с фулвестрантом или летрозолом [8–11]. В исследованиях FALCON, CONFIRM, PALOMA-3, BOLERO-2 было зафиксировано снижение эффективности гормонотерапии от первой к третьей линии, однако тенденция к преимущественной результативности лечения у больных без висцеральных метастазов сохранялась [12, 13]. Решение о выборе терапии должно быть основано на характеристиках не только опухоли, но и пациентки. При этом следует учитывать возраст больной, длительность интервала без проявлений заболевания после адьювантной терапии, характер поражения и вовлеченность в процесс внутренних органов, сопутствующие заболевания, токсические проявления предполагаемых режимов [14]. У больных как в пре-, так и постменопаузе, отвечающих на эндокринные воздействия, клинически оправдано последовательное использование вариантов гормонотерапии по мере прогрессирования заболевания. Получение ответа в виде уменьшения опухоли или длительной стабилизации заболевания является клинически оправданным [15].

При разработке новых гормональных препаратов для лечения РМЖ важной составляющей является устранение частичных свойств агониста эстрогенов. Антиэстроген, имеющий высокое сродство к рецепторам эстрогенов и одновременно лишенный свойств агониста, может иметь значительные преимущества перед тамоксифеном при лечении гормоночувствительных опухолей [16, 17].

Фулвестрант – препарат для инактивации пролиферативного каскада, вызванного ER. В основе его действия лежит полный блок активации, димеризации и транслокации рецепторов в ядро клетки, расщепление рецепторов в лизосомах [18, 19].

В то время как механизм действия тамоксифена основан на антагонизме с ER, фулвестрант оказывает прямое разрушающее воздействие на ER. Тамоксилен действительно препятствует эстрогензависимой активации рецепторов, но в ответ на стимуляцию киназы рецептора провоцирует эту активацию. Ингибиторы ароматазы не влияют на киназную активацию рецепторов. В отличие от ингибиторов ароматазы фулвестрант подавляет как эстроген зависимую, так и эстроген независимую активацию ER. Соответственно, тамоксилен и ингибиторы ароматазы эффективны только в отношении отдельных компонентов сигнального каскада ER [18]. Кроме того, удобный прием препарата позволяет пациентам поддерживать приверженность терапии на должном уровне: в клинической практике используется доза 500 мг один раз в месяц внутримышечно с нагрузочной дозой 500 мг в 14-й день первого месяца [18, 20].

В исследовании CONFIRM III фазы у больных ЭР-позитивным РМЖ сравнивали дозы фулвестранта 500 мг каждые 2 недели трижды, а далее по 500 мг 1 раз в месяц с ежемесячным использованием фулвестранта в дозе 250 мг. Результатом явилось улучшение ВБП при использовании режима в 500 мг ($p=0,006$) [21]. Это указало на возможность более длительных ответов на более высокую дозу фулвестранта. Окончательный анализ показал, что фулвестрант в этой дозе позволил увеличить медиану ОВ на 4,1 мес. (26,4 мес. Vs 22,3 мес., $p=0,02$), а также снизить риск смерти на 19%. Таким образом, фулвестрант способствует повышению общей выживаемости, отдаляет сроки прогрессирования заболевания и позволяет больным мРМЖ сохранить хорошее качество жизни [22, 23].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и связанной с ней токсичности препарата фулвестрант при лечении мРМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались больные мРМЖ с положительным гормональным статусом, у которых имело место прогрессирование после адьювантной химиотерапии или гормонотерапии, химиотерапии или гормонотерапии в связи с генерализацией процесса, ECOG≤2, с адекватной функцией печени, почек, костного мозга. Препарат назначался в дозе 500 мг один раз в месяц внутримышечно с нагрузочной дозой 500 мг в 14-й день

первого месяца. Оценку эффекта проводили каждые 3 месяца приема препарата согласно критериям RECIST 1.0 по результатам спиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии.

Оценивали непосредственный противоопухолевый эффект. Токсичность проводимого лечения оценивалась по критериям CTCAE 4, проводился анализ общей и беспрогрессивной выживаемости по модели Каплана – Майера. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0.

В исследование были включены 20 пациенток в возрасте 36–72 лет, средний возраст составил 58,4 года (табл. 1).

● **Таблица 1.** Распределение больных раком молочной железы по возрасту

● **Table 1.** Age distribution of patients with breast cancer

30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	70–79 лет	Итого
2 (10%)	3 (15%)	4 (20%)	7 (35%)	4 (20%)	20 (100%)

Все больные мРМЖ исходно имели различные стадии заболевания, которые представлены в таблице 2.

● **Таблица 2.** Исходно установленная степень распространения процесса у больных мРМЖ

● **Table 2.** Initially established degree of process dissemination in patients with mBC

Стадии	I	II	III	IV	ИТОГО
	2 (10%)	8 (40%)	5 (25%)	5 (25%)	20 (100%)

Независимо от исходной стадии болезни, к началу терапии у всех пациенток был метастатический распространенный опухолевый процесс.

У 4 (20%) пациенток отмечено прогрессирование заболевания на фоне адьювантной химиотерапии, у 8 (40%) – на фоне гормонотерапии (тамоксилен, ингибиторы ароматазы), у 8 (40%) – на фоне химиотерапии.

В таблице 3 представлено распределение метастазов: у 8 пациенток (40%) в процесс было вовлечено более двух органов и систем: кости, печень, легкие. Метастатическое поражение одной системы определено у 6 пациенток (30%) и было представлено поражением костей; сочетанное поражение легких и костей выявлено у 3 (15%), костей и мягких тканей – также у 3 (15%) больных.

● **Таблица 3.** Распределение метастазов у пациенток (n = 20)

● **Table 3.** Dissemination of metastases in patients (n = 20)

Локализация метастазов	Число больных, n (%)
Изолированное поражение костей	6 (30%)
Легкие и/или плевра + кости	3 (15%)
Кости + полиорганное метастатическое поражение	8 (40%)
Кости и мягкие ткани	3(15%)

Сроки лечения составили от 3 до 32 месяцев, терапию продолжали до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Таким образом, в среднем лечение продолжалось до 6 мес. у 14 пациенток (70%); до 15 мес. – у 3 (15%), 2 пациентки находятся на терапии в течение 32 мес. При прогрессировании процесса пациентки подвергались другому лечению: либо химиотерапии, либо замене гормонотерапии на ингибиторы циклин-зависимых киназ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общий ответ составил 65% (13 пациенток), из них у 2 пациенток (10%) с метастатическим поражением костей – частичная ремиссия (ЧР), у 11 (55%) – стабилизация процесса.

Результаты проведенного лечения представлены на рисунке 1.

● **Рисунок 1.** Непосредственные результаты противоопухолевой терапии препаратом фулвистрант у пациенток с мРМЖ

● **Figure 1.** Short-term results of anticancer fulvestrant therapy in patients with mBC



При анализе полученных ответов в зависимости от предшествующей терапии отмечено, что из 11 пациенток со стабилизацией процесса 3 были после лечения ИА,

3 – после приема тамоксифена, 3 – после адьювантной химиотерапии, 2 – после химиотерапии по поводу метастатического процесса. Прогрессирование процесса отмечено у 7 пациенток (35%): 3 – после химиотерапии по поводу метастатического процесса, 2 – после лечения ИА, 2 – после приема тамоксифена.

Изучение токсичности проводимой гормонотерапии, согласно СТС АЕ 4.0, показало, что из нежелательных явлений (НЯ) в нашей группе больных преобладали следующие: астения 1–2 ст. у 80% пациенток, а также ощущение жара (приливы) в 25%, головная боль, тошнота в 20% случаев.

Спектр и выраженность НЯ терапии препаратом фулвистрант представлены в таблице 4.

● **Таблица 4.** Токсические проявления терапии препаратом фулвистрант у пациенток с мРМЖ (n = 20)

● **Table 4.** Toxicity of fulvestrant therapy in patients with mBC (n = 20)

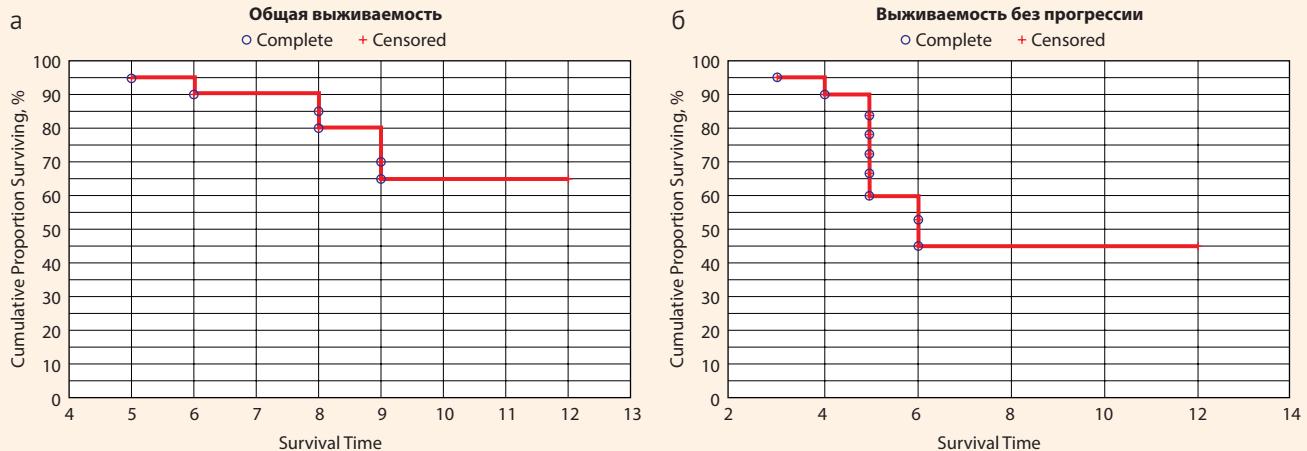
Проявления токсичности	Степень 1–2	Степень 3 и более
Астения	16 (80%)	4(20%)
Ощущение жара (приливы)	5 (25%)	0
Тошнота	4 (20%)	0
Головная боль	4 (20%)	0
Повышение уровня АСТ	3 (15%)	0
Повышение уровня АЛТ	2 (10%)	0

В целом следует отметить удовлетворительную переносимость препарата, несмотря на перечисленные возможные НЯ.

Медиана беспрогрессивной выживаемости (ВБП) составила 6 мес. Одногодичная ВБП – 45%. Медиана общей выживаемости не достигнута, учитывая небольшой срок наблюдения. Общая годичная выживаемость составила 70% (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Выживаемость. а) показатели одногодичной ВБП, б) показатели общей одногодичной выживаемости больных

● **Figure 2.** Survival. a) indicators of 1-year PFS, b) indicators of 1-year overall survival of patients



Полученные результаты одногодичной ВБП и общей выживаемости подтверждают данные об эффективности и универсальности применения препарата фулвострант в группе больных, ранее получавших лечение химиопрепаратами или гормонотерапией, а значение этих показателей соответствует литературным данным [23, 24].

В исследовании FIRST II фазы оценивали эффективность и безопасность фулвостранта 500 мг и анастразола 1 мг в первой линии терапии больных мРМЖ в менопаузе. В группе фулвостранта медиана ВБП составила 23,4 месяца, в группе анастразола – 13,1 месяца, медиана общей выживаемости (ОВ) составила 54,1 и 48,4 месяца соответственно [25].

Так, в исследовании FALCON выявлено дополнительное увеличение ВБП еще на 2,8 месяца по сравнению с ИА анастразолом. Исследование II фазы эффективности фулвостранта при мРМЖ в постменопаузе после прогрессии на терапии ИА продемонстрировало возможность частичного ответа у 14,3% больных, а также стабилизацию заболевания в течение 6 мес. у 20,8% пациенток [26]. Однако стоит учитывать, что в этом исследовании использовалась дозировка фулвостранта 250 мг. Как было указано ранее, в исследовании CONFIRM [21], фулвострант в

дозировке 500 мг был более эффективен, чем в дозировке 250 мг. В сетевом метаанализе было показано, что фулвострант в дозировке 500 мг в первой линии эффективнее эксеместана по ВБП (ОР 0,65, 95% ДИ 0,47–0,91) и ОВ (ОР 0,56, 95% ДИ 0,33–0,95) [28]. Проспективное исследование FALCON III фазы продемонстрировало значительное увеличение ВБП на фулвостранте (500 мг) в сравнении с анастразолом (1 мг) в качестве 1-й линии гормональной терапии у пациенток в постменопаузе с распространенным гормоночувствительным (HR+) РМЖ, ранее не получавших гормональную терапию [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ применения фулвостранта показал, что препарат обладает достаточно высокой эффективностью при лечении пациенток с метастатическим раком молочной железы независимо от характера предшествующего лечения, при благоприятном профиле токсичности.



Поступила / Received 14.10.2019
Отрецензирована / Review 29.10.2019
Принята в печать / Accepted 03.11.2019

Список литературы

- Крамчанинов М.М. Современные представления об оптимизации эндокринной терапии метастатического РЭ+/РП+, HER2 рака молочной железы: обзор литературы. *Oncologiya = Oncology*. 2017;8(1). Режим доступа: <http://medline.ru/public/art/tom18/18rt30.html>.
- Кравченко Д.Н., Пароноков Д.Е. Особые подходы в гормональном лечении рака молочной железы у больных молодого возраста. *Клиническая практика*. 2016;(2):15–19. Режим доступа: <http://www.clinpractice.ru/upload/iblock/8ce/8cef3a1f8fe416dc983a0ffddab88467.pdf>.
- Артамонова Е.В. Новая стратегия лекарственного лечения люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2017;(6):30–37. doi: 10.21518/2079-701X-2017-6-30-37.
- Зикиряхаджаев А.Д., Рассказова Е.А. Современные принципы лечения рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2017;16(1):12–15. Режим доступа: <https://medalphabet.elpub.ru/jour/article/view/146>.
- Рамазанова М.С., Голякова А.В., Попов М.Ю., Кисличко С.А. Гормонотерапия в лечении метастатического рака молочной железы (обзор литературы). *Яямский медицинский вестник*. 2018;(4):54–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36921702>.
- Смагулова К.К., Уколова Е.А., Чичуя Н.А., Курманкулова А.Ж. Клинический случай лечения люминального метастатического рака молочной железы. *Онкология и радиология Казахстана*. 2017;(4):37–40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36470480>.
- Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;35(34):3069–3103. doi: 10.1200/JCO.2016.671487.
- Finn R.S., Martin M., Rugo H. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
- Turner N.C., Ro J., Andre F. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.
- Семиглазов В.Ф., Дашиян Т.А., Семиглазов В.В. Эндокринотерапия рака молочной железы: преодоление резистентности. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(10):32–40. Режим доступа: http://umedpr.ru/articles/endokrinoterapiya_raka_molochnoy_zhelezy_preadolelenie_rezistentnosti.html.
- Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Использование ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 (палбокицил) в терапии гормон-зависимого метастатического рака молочной железы. Анализ затраты-последствия. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(4):19–25. doi: 10.21294/1814-4861-16-4-19-25.
- Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;4(17):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
- Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K.I. et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*. 2013;10(30):870–884. doi: 10.1007/s12325-013-0060-1.
- Стенина М.В. Новейшие исследования гормональной терапии распространенного РМЖ. Пришло ли время изменить парадигму гормональной терапии рака молочной железы? Предпосылки к различиям в эффективности препаратов гормональной терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(37). https://elibrary.ru/download/elibrary_30488203_37921426.pdf.
- Владимирова Л.Ю. Фулвострант в эндокринной терапии рецидивирующего и метастатического рака молочной железы. *Современная Онкология*. 2016;18(4):23–26. <https://conmed.ru/magazines/contemporary/>
- contemporary-04-2016/fulvestrant_v_endokrinnoy_terapii_retsidiviruyushchego_i_metastaticheskogo_raka_molochnoy_zhelezy/.
- Patani N., Martin L.A. Understanding response and resistance to oestrogen deprivation in ER-positive breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2014;1(382):683–694. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.09.038>.
- Высоцкая И.В. Фазлодекс в эндокринотерапии рака молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;(22):18–21. <https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennye-vozmozhnosti-endokrinoterapii-raka-molochnoy-zhelezy>.
- Семиглазова Т.Ю. Новейшие исследования гормональной терапии распространенного РМЖ. Пришло ли время пересмотреть стандарты? Прошлое и настоящее гормональной терапии распространенного рака молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;(37):26–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30488203>.
- Toy W., Shen Y., Won H. et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet*. 2013;12(45):1439–1445. doi: 10.1038/ng.2822.
- Osborne C.K., Wakeling A., Nicholson R.I. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer*. 2004;90(1):S2–S6. doi: 10.1038/sj.bjc.6601629.
- Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L. et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4594–600. doi: 10.1200/JCO.2010.30.6266.
- Константинова М.М., Гуторов С.Л., Тришкина Е.А., Стациенко Г.В., Королева И.А., Кузьмина Е.С., Белоногов А.В., Шевелева Л.П., Эфендиев В. Режимы второй эндокринной терапии у больных распространенным РМЖ и их влияние на качество жизни (по данным российского многоцентрового проспективного когортного наблюдательного исследования LINE). *Злокачественные опухоли*. 2017;3(7):75–76. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32329758>.

23. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L. et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst.* 2014;(106):djt337. doi: 10.1093/jnci/djt337.
24. Красильникова С.Ю., Петкай В.В. Опыт применения препарата фулвестрант (фазлодекс) в лечении метастатического рака молочной железы. Уральский медицинский журнал. 2015;7(130):48-50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24313371>.
25. Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J. et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin. Oncol.* 2009;27(27):4530–4535. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1136.
26. Ingle J.N., Suman V.J., Rowland K.M. et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol.* 2006;(24):1052–1056. Available at: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2005.04.1053?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed.
27. Chia S., Gradishar W., Mauriac L. et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol.*
- 2008;(26):1664–1670. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5822.
28. Telford et al. A network meta-analysis of fulvestrant vs alternative first-line endocrine therapies for endocrine therapy-naïve postmenopausal hormone receptor-positive advanced or metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15_suppl):e12545-e12545. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e12545.
29. Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, doubleblind, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;388(10063): 2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.

References

- Kramchaninov M.M. Modern ideas on the optimization of endocrine therapy of metastatic RE + / RP +, HER2-breast cancer: a review. [www.medline.ru.](http://medline.ru/) *Oncologiya = Oncology.* 2017;(8). (In Russ.) Available at: <http://medline.ru/public/art/tom18/art30.html>.
- Kravchenko D.N., Parokonnaya A.A., Nechushkin M.I., Avtomonov D.E. Special approaches in the hormonal treatment of breast cancer in young patients. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical practice.* 2016;(2):15–19. (In Russ.) Available at: <http://www.clinpractice.ru/upload/iblock/8ce/8cef5a1f8fe416dc985a0ffddab88467.pdf>.
- Artamonova E.V. A new drug strategy for the treatment of luminal HER2-negative metastatic breast cancer. *Meditinskii sovet = Medical Council.* 2017;(6):30–37. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-6-30-37.
- Zikiryakhodzaev A.D., Rasskazova E.A. Modern principles for the treatment of breast cancer. *Meditinskii alfavit=Medical alphabet.* 2017;1(16). (In Russ.) Available at: <https://medalphabet.elpub.ru/jour/article/view/146>.
- Maramanova M.S., Golyakova A.V., Popov M.YU., Kislichko A.N. Hormonotherapy in the treatment of metastatic breast cancer (literature review). *Vyatskiy meditsinskii vestnik = Medical Newsletter of Vyatka.* 2018;(4):54–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36921702>.
- Smagulova K.K., Ukolova E.A., Chichua N.A., Kurmankulova A.ZH. A clinical case for the treatment of luminal metastatic breast cancer. *Oncologiya i radiologiya Kazakhstana = Oncology and radiology of Kazakhstan.* 2017;(4):37–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36470480>.
- Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J. Clin Oncol.* 2016;35(34):3069–3105. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
- Finn R.S., Martin M., Rugo H. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;320(375):1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
- Turner N.C., Ro J., Andre F. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;3(373):209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.
- Semiglavov V.F., Dashyan T.A., Semiglavov V.V. Breast Cancer Endocrinotherapy: Overcoming Resistance. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy.* 2015;(10):32–40. (In Russ.) Available at: http://umedpru/articles/endokrinoterapii_raka_molochnoy_zhelezey/preodolenie_rezistentnosti.html.
- Plavinskij S.L., Shabalkin P.I. The use of an inhibitor of cyclin-dependent kinases 4/6 (palbociclib) in the treatment of hormone-dependent metastatic breast cancer. Cost-benefit analysis. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Oncology Journal.* 2017;16(4):19–25. (In Russ.) doi: 10.21294/1814-4861-16-4-19-25.
- Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;4(17):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
- Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K.I. et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013;10(30):870–884. doi: 10.1007/s12325-013-0060-1.
- Stenina M.V. The latest research on hormone therapy for advanced breast cancer. Is it time to change the paradigm of hormone therapy for breast cancer? Preconditions for differences in the effectiveness of hormone therapy drugs. *Effective pharmacotherapy.* 2017;(37). (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_30488203_37921426.pdf.
- Vladimirova L.Yu. Fulvestrant in endocrine therapy of recurrent and metastatic breast cancer. *Sovremennaya Onkologiya = Modern Oncology.* 2016;18(4):23–26. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/temporary/contemporary-04-2016/fulvestrant_v_endokrinoi_terapii_residiviruyushcheogo_i_metastaticheskogo_raka_molochnoy_zhelezey.
- Patani N., Martin L.A. Understanding response and resistance to oestrogen deprivation in ER-positive breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014;1(382):683–694. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.09.038>.
- Vysotskaya I.V. Fulvestrant in endocrinotherapy of breast cancer. *Effective pharmacotherapy.* 2011;(22):18–21. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/sovremennoye-vozmozhnosti-endokrinoterapii-raka-molochnoy-zhelezey>.
- Semiglavova T.Yu. The latest research on hormone therapy for advanced breast cancer. Is it time to revise the standards? Past and present hormone therapy for advanced breast cancer. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy.* 2017;(37):26–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30488203>.
- Toy W., Shen Y., Won H. et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet.* 2013;12(45):1439–1445. doi: 10.1038/ng.2822.
- Osborne C.K., Wakeling A., Nicholson R.I. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer.* 2004;(90):S2–S6. doi: 10.1038/sj.bjc.6601629.
- Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L. et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;(28):4594–4600. See accompanying editorial. doi: 10.1200/JCO.2010.30.6266.
- Konstantinova M.M., Guturov S.L., Trishkina E.A., Statsenko G.B., Koroleva I.A., Kuz'mina E.S., Belonogov A.V., Sheveleva L.P., Efendiev V. The modes of the second endocrine therapy in patients with advanced breast cancer and their impact on the quality of life (according to the Russian multicenter prospective cohort observational study LINE). *Zlakachestvennye opukhi = Malignant tumors.* 2017;3(7):75–76. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32329758>.
- Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L. et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst.* 2014;(106):djt337. doi: 10.1093/jnci/djt337.
- Krasil'nikova S.yu., Petkau V.V. Experience with the use of the drug fulvestrant (phaslodex) in the treatment of metastatic breast cancer. *Ural'skiy meditsinskii zhurnal = Ural Medical Journal.* 2015;7(130):48–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24313371>.
- Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J. et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4530–4535. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1136.
- Ingle J.N., Suman V.J., Rowland K.M. et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol.* 2006;(24):1052–1056. Available at: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2005.04.1053?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed.
- Chia S., Gradishar W., Mauriac L. et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol.* 2008;(26):1664–1670. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5822.
- Telford et al. A network meta-analysis of fulvestrant vs alternative first-line endocrine therapies for endocrine therapy-naïve postmenopausal hormone receptor-positive advanced or metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15_suppl):e12545-e12545. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e12545.
- Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, doubleblind, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;388(10063): 2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.

Информация об авторах:

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ; ORCID: 0000-0003-4236-6476, e-mail: vlu@aaanet.ru

Попова Ирина Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: sofira09@rambler.ru

Абрамова Наталия Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-7793-9794, e-mail: pylulkina@mail.ru

Стороцкая Анна Эдуардовна, к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-0965-0264, e-mail: maymur@list.ru

Новоселова Кристина Александровна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: knovoselova@me.com

Рядинская Людмила Алексеевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Тихановская Наталья Михайловна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: ntihanovskaya@mail.ru

Льянова Аза Ахметовна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: blackswan-11@mail.ru

Теплякова Мария Андреевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: teplyakova0308@gmail.com

Ежова Мария Олеговна, врач-онколог клинико-диагностического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: masha_vrach@mail.ru

Страхова Лариса Константиновна, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: strachova@outlook.com

Information about the authors:

Lyubov' Yu. Vladimirova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Medication-Based Tumor Treatment, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-4236-6476, e-mail: vlu@aaanet.ru

Irina L. Popova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Medication-Based Tumor Treatment, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: sofira09@rambler.ru

Nataliya A. Abramova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Medication-Based Tumor Treatment, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-7793-9794, e-mail: pylulkina@mail.ru

Anna E. Storozhakova, Cand. of Sci. (Med.), Physician, Department of Anticancer Drug Therapy No. 2, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-0965-0264, e-mail: maymur@list.ru

Natal'ya M. Tikhanovskaya, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: ntihanovskaya@mail.ru

Kristina A. Novoselova, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: knovoselova@me.com

Aza A. Lyanova, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: blackswan-11@mail.ru

Lyudmila A. Ryadinskaya, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Mariya O. Ezhova, Oncologist, Clinical Diagnostic Department, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: masha_vrach@mail.ru

Mariya A. Teplyakova, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: teplyakova0308@gmail.com

Larisa K. Strakhova, Junior Researcher, Department of Medication-Based Tumor Treatment, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: strachova@outlook.com

Ренессанс эндокринотерапии гормоночувствительного РМЖ

Интервью с доктором медицинских наук, профессором кафедры клинической медицины последипломного образования медицинского университета «Реавиз» Ириной Альбертовной Королевой.

– Ирина Альбертовна, какова ситуация с заболеваемостью и смертностью от РМЖ в Российской Федерации?

– В России рак молочной железы (РМЖ) остается самой распространенной онкологией у женщин, составляя 21,1% всех случаев злокачественных опухолей. Заболеваемость РМЖ в РФ за 10 лет выросла почти на 30%, в 2018 г. было выявлено 70 376 новых больных. Это означает, что в течение жизни с диагнозом «РМЖ» может столкнуться каждая 8–10-я россиянка. Несомненно, РМЖ является социально значимой болезнью мирового масштаба. 40% пациенток с РМЖ – женщины трудоспособного возраста, которые ведут активный образ жизни. В отличие от многих злокачественных опухолей, развивающихся преимущественно после 60 лет, РМЖ наиболее часто выявляется в возрасте 45–59 лет. Это возраст, когда женщина активно работает, у многих есть несовершеннолетние дети. Болезнь женщины наносит двойной удар по обществу и семье. Несмотря на серьезные достижения в лечении РМЖ, эта опухоль по-прежнему занимает первое место в структуре причин онкологической смертности женщин. Причем если рассмотреть эту структуру по возрастам, то РМЖ лидирует во всех возрастных группах начиная с 40-летнего возраста.

Сейчас в РФ ведется большая работа по раннему выявлению злокачественных опухолей, и прежде всего РМЖ, что позволяет провести максимально эффективное радикальное лечение. Так, в 2018 г. 70% новых больных РМЖ имели 1-ю или 2-ю стадию заболевания. Да, в нашей стране много больных РМЖ, в 2018 г. на учете состояло 692 297 больных, но мне кажется еще более важным то, что 60% (421 738) пациенток состоят на учете более 5 лет, ведь это говорит об успешности противоопухолевого лечения.

– Что изменилось в подходах к лечению РМЖ за последние годы? Каковы в общих чертах современные схемы терапии, их плюсы и минусы?

– Серьезным прорывом в изучении этого заболевания стало выделение молекулярно-биологических подтипов РМЖ. Было установлено, что различные молекулярно-биологические подтипы РМЖ отличаются характером течения заболевания, по-разному поддаются лекарственной терапии и имеют неодинаковый прогноз. Фактически



Ирина Альбертовна Королева

онколог сегодня имеет дело не с одной болезнью, а с четырьмя – настолько сильно различаются подходы к лечению подтипов РМЖ. Молекулярно-генетическая классификация РМЖ, разработанная на основе иммуногистохимического определения четырех маркеров (рецепторов эстрогена, прогестерона, Her2+/neu, Ki-67), используется для решения вопроса о целесообразности назначения гормональной и химиотерапии. Сегодня определение подтипа РМЖ стало обязательным. Именно на основании подтипа РМЖ (люминальный А, люминальный В, HER2-положительный (нелюминальный), трижды негативный) клиницист выбирает как адьюvantную терапию раннего РМЖ, так и лекарственную терапию при выявлении отдаленных метастазов.

Для лечения гормоночувствительного РМЖ (люминальные подтипы) используется гормонотерапия и химиотерапия, для HER2-положительных опухолей используется таргетная антиHER2-терапия, для трижды негативного подтипа до недавнего времени использовалась только химиотерапия, но в настоящее время появилась возможность назначения иммуноонкологических препаратов. Клинические рекомендации медицинских профессиональных сообществ (например, RUSSCO) приводят оптимальные режимы терапии в зависимости от подтипа РМЖ. Общемировой тенденцией последних лет стало использование адьювантной химиотерапии у радикально прооперированных пациенток с использованием двух самых активных групп цитостатиков: антрациклинов и таксанов. С одной стороны, это значительно улучшило результаты лечения больных, но, с другой стороны, увеличило токсичность терапии. Особой проблемой является назначение лечения при развитии отдаленных метастазов. В арсенале химиотерапевта сегодня более 10 лекарственных препаратов, которыми можно последовательно проводить лечение метастатического РМЖ. Выявление метастазов перестало быть трагедией для пациентки, поскольку возможно длительно контролировать заболевание, делая его, по сути, хроническим. Именно успехи лекарственной терапии привели к тому, что в последние годы онкологов интересует не только противоопухолевый эффект терапии, не только его длительность, но и качество жизни пациентки. Наши больные хотят работать, ухаживать за детьми, посещать спортзал и т.д.

– В чем заключаются основные трудности терапии РМЖ (осложнения терапии, прогрессирование заболевания)?

– Основная трудность в лечении метастатического РМЖ – выбор режима терапии, максимально эффективного и наименее токсичного на каждом этапе. Пациентке на первом этапе лечения бывает сложно понять, что излечение не наступит, что цель терапии – длительный контроль хронического заболевания. Первая беседа с больной при назначении терапии метастатического РМЖ обычно отнимает много сил, врач и пациентка должны быть настроены на длительную терапию, достижение ответа. Недавно ко мне пришла моя пациентка, которая получает терапию по поводу метастатического РМЖ в течение 11 лет, она вспоминала нашу первую беседу в начале лечения.

Вторая трудность – это нежелательные явления лекарственной терапии, которые нарастают от цикла к циклу и в какой-то момент вынуждают врача отменить успешное лечение. Каждый цитостатический препарат характеризуется определенным спектром нежелательных явлений. Все цитостатики обладают гематологической токсичностью, антрациклины, помимо этого, – дозозависимой кардиотоксичностью, таксаны и винкоалкалоиды – нейротоксичностью, капецитабин – кожной токсичностью и т.д.

– Расскажите, пожалуйста, о современных тенденциях в лечении гормонозависимого РМЖ.

– В настоящее время наблюдается ренессанс эндокринотерапии гормоночувствительного (люминального А и люминального В) метастатического РМЖ. У больных с гормонопозитивным РМЖ при прогрессировании заболевания удается добиться лечебного эффекта при последовательном применении нескольких режимов эндокринной терапии. Гормонотерапия является эффективным методом лечения гормонопозитивного метастатического РМЖ даже при наличии висцеральных метастазов. Еще недавно при выявлении метастазов во внутренние органы онкологи неизменно назначали химиотерапию даже при гормоночувствительном РМЖ. Сегодня стало понятно, что при метастазах небольшого размера в легкие, печень, не вызывающих клинических симптомов, можно начинать лечение с гормонотерапии, считывая на длительный контроль болезни. Только при так называемом висцеральном кризе, т.е. при метастазах во внутренние органы с выраженной симптоматикой, следует переходить на химиотерапию при гормоночувствительном РМЖ. Возможно последовательное проведение 3 линий гормонотерапии при условии отсутствия висцерального криза, в этом случае пациентка получает амбулаторную пероральную терапию при сохранении удовлетворительного качества жизни. Мы понимаем, что придет время, когда пациентке потребуется назначение химиотерапии, но мы можем максимально отсрочить наступление этого момента. Продолжительность гормонотерапии при метастатическом РМЖ может быть большой. Так, первая линия гормонотерапии ингибиторами ароматазы позволяет

достичь медианы безрецидивной выживаемости 16 месяцев, а новейшая комбинация ингибитора ароматазы и ингибитора CDK4/6 – до 27 мес.

Цель гормонотерапии – уменьшить стимулирующее влияние эстрогенов на гормоночувствительный РМЖ. Для достижения этой цели необходимо либо снизить концентрацию эстрогенов в крови больной, либо заблокировать рецепторы эстрогенов (РЭ) в опухоли и/или метастазах. Селективный модулятор эстрогеновых рецепторов тамоксифен может назначаться на фоне сохраненного менструального цикла. Для назначения всех других гормональных препаратов – ингибиторов ароматазы, фулвистранта, ингибиторов CDK 4/6 – необходима овариальная супрессия. Вопрос в том, каким путем достичь овариальной супрессии.

Уже более 100 лет овариэктомия известна как метод лечения РМЖ. Она применялась для лечения метастатического РМЖ до открытия гормональных рецепторов опухоли и была эффективна примерно у 30% пациенток с метастатическим РМЖ даже без определения гормонального статуса опухоли. С момента открытия рецепторов эстрогенов (РЭ) применение овариальной супрессии (ОС) позволяло добиться лечебного эффекта у 80% больных метастатическим РЭ-позитивным (РЭ+) РМЖ. До наступления менопаузы яичники являются основным источником эстрогенов в организме женщины, кроме этого, часть эстрогенов, но гораздо меньшая, производится путем ароматизации андрогенов в жировой ткани. Медикаментозная ОС достигается путем введения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). ГнРГ – главное связующее звено между корой головного мозга и гипофизом в регуляции функции половых желез. При постоянном применении аналога ГнРГ происходит снижение выделения гипофизом лютеинизирующего гормона (ЛГ), что ведет к уменьшению концентрации эстрадиола в сыворотке крови у женщин до постменопаузального уровня. Этот метод в значительной степени потеснил хирургическую кастрацию и облучение яичников, прежде всего из-за потенциальной возможности восстановления функции яичников и fertильности. Под термином «овариальная супрессия» (ОС) обычно понимают достижение подавления функции яичников одним из трех методов (хирургическим, лучевым, лекарственным), кроме этого, используют термин «овариальная абляция», который обычно подразумевает хирургическую кастрацию или лучевую терапию, что подчеркивает необратимость воздействия.

– В чем преимущества использования овариальной супрессии при лечении женщин репродуктивного возраста?

– Важнейшее преимущество лекарственной ОС у молодых женщин – ее обратимость. Прекращение введения препарата приводит к восстановлению функции яичников и, следовательно, уменьшает нежелательные последствия преждевременной менопаузы. Адьювантная (профилактическая терапия) назначается после радикального лечения раннего РМЖ на срок 5 лет. Это

означает, что молодым женщинам можно 5 лет проводить лекарственную ОС, а через 5 лет им можно прекратить введение аналогов ГнРГ и обеспечить лучшее качество жизни (без приливов, симптомов климакса) на несколько лет до наступления естественной менопаузы. Обратимость действия представляет интерес для пациенток, желающих сохранить fertильность. Сегодня диагноз «РМЖ» в молодом возрасте не означает, что женщина должна обязательно отказаться от материнства.

В терапии молодых женщин, не завершивших репродуктивную функцию, следует отдать предпочтение аналогам ГнРГ, подавляющим функцию яичников обратимо. После окончания адьювантной терапии, восстановления менструального цикла при отсутствии признаков прогрессирования пациентка может забеременеть и выносить ребенка. Конечно, ей потребуется совместное наблюдение гинеколога и онколога. Факторами, аргументирующими дополнительное применение овариальной супрессии в пременопаузе, являются возраст моложе 35 лет, метастатическое поражение 4 и более подмышечных лимфатических узлов, сохраняющийся пременопаузальный уровень эстрогенов после адьювантной химиотерапии. Эти же факторы свидетельствуют в пользу применения ингибиторов ароматазы (а не тамоксифена) в комбинации с овариальной супрессией. ОС является обязательным условием для назначения ингибиторов ароматазы и антагониста рецепторов эстрогенов фулвестранта. Был проведен метаанализ 4 исследований ($n = 506$), показавший, что комбинация тамоксифена и аналога ГнРГ превосходит по эффективности монотерапию аналогом ГнРГ. Исследование SOFT показало, что 5-летняя бессобытийная выживаемость пременопаузальных женщин (моложе 35 лет) с высоким риском рецидива РМЖ, получавших адьювантную химиотерапию, при применении тамоксифена в комбинации с овариальной супрессией составила 78,9%, только тамоксифена – 67,7%, эксеместана в сочетании с овариальной супрессией – 83,4%. Лекарственная ОС дает молодым пациенткам с РМЖ дополнительный шанс. В общей когорте пациенток сочетание ОС с тамоксифеном продемонстрировало снижение риска рецидива или рака второй молочной железы на 2% в течение 5 лет в сравнении с монотерапией тамоксифеном. У пациенток более высокого риска (тех, которым проводилась адьювантная химиотерапия) добавление ОС к терапии тамоксифеном снижало риск рецидива или рака второй молочной железы уже на 4,5%, а использование режима «эксеместан + ОС» – на 7,7% по сравнению с монотерапией тамоксифеном.

– Могли бы Вы несколько подробнее рассказать о механизме действия аналогов ГнРГ?

– Лекарственная ОС достигается путем введения аналогов ГнРГ. Кроме этого, ОС может наступить как следствие системной цитотоксической химиотерапии. Гипоталамус выделяет ГнРГ, который стимулирует высвобо-

ждение гипофизарных гонадотропинов (лютеинизирующий [ЛГ] и фолликулостимулирующий [ФСГ]), которые, в свою очередь, стимулируют выработку эстрогенов яичниками. Синтетические аналоги ГнРГ имеют более высокую аффинность (сродство) к рецепторам ГнРГ в гипофизе и более устойчивы, чем эндогенный ГнРГ. При длительном воздействии аналогов ГнРГ на рецепторы ГнРГ гипофиза происходит интернализация рецепторов, приводящая к рефрактерности клеток гипофиза к воздействию эндогенного ГнРГ. Аналоги ГнРГ вызывают первоначальный всплеск гонадотропинов и повышение эстрогена до уровня, который может вызвать опухолевую вспышку, с последующим снижением циркулирующих эстрогенов до уровня, характерного для постменопаузы (в течение 2–3 недель непрерывного использования).

На территории Российской Федерации для лечения РМЖ используются следующие аналоги ГнРГ: гозерелин, бусерелин, лейпрорелин. При сохранной функции яичников в качестве лекарственного метода ее выключения могут быть назначены аналоги ГРГ: гозерелин 3,6 мг в/м 1 раз в 28 дней, бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней, лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней. Основным преимуществом является их потенциально обратимое действие.

– Каковы особенности и основные преимущества препарата Бусерелин-депо, чем он отличается от других препаратов бусерелина?

– В препарате Бусерелин-депо активное вещество бусерелин заключено в микросферы с различным периодом рассасывания, основу которых составляет биорасторимый сополимер DL молочной и гликоловой кислот. После разведения лиофилизата 0,8%-ным раствором маннита препарат вводится глубоко внутримышечно. После инъекции Бусерелина-депо начинается постепенное высвобождение с поверхности микросфер аналога ГнРГ. В дальнейшем микросферы, подвергаясь биодеградации в тканях, медленно высвобождают содержащийся в них аналог ГнРГ, длительно поддерживая необходимую для десенсилизации гипофиза концентрацию препарата в крови.

Бусерелин – надежный и доступный препарат для проведения ОС. Выбор конкретного лекарственного препарата для ОС в настоящее время основывается чаще всего на экономической целесообразности. Ранее было проведено фармакоэкономическое исследование применения аналогов ГнРГ при раке предстательной железы. Российское фармакоэкономическое исследование применения различных лекарственных средств группы аналогов ГнРГ в лечении гормонозависимого рака предстательной железы выявило преимущество препарата бусерелина (Бусерелин-депо) с позиции анализа «влияния на бюджет», «минимизации затрат» и соотношения «затраты – эффективность». Авторы исследования высказали мнение о приоритетности Бусерелина-депо среди рассмотренных аналогов ГнРГ.

Подготовила Людмила Головина



Клинический случай применения комбинации иксабепилона и капецитабина при диссеминированном тройном негативном раке молочной железы

Е.В. Глазкова✉, e-mail: mdglazkova@gmail.com

М.А. Фролова, e-mail: drfrolova@yandex.ru

М.Б. Стенина, e-mail: mstenina@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Диссеминированный тройной негативный рак молочной железы является опухолью, высокочувствительной к химиотерапии на первых этапах лечения, при этом характерно быстрое развитие лекарственной резистентности. Вследствие этого тройной негативный рак молочной железы имеет крайне неблагоприятное течение. Основой лечения таких больных остается проведение последовательных линий химиотерапии, а медиана общей выживаемости не превышает 15 месяцев. Применение комбинации иксабепилона и капецитабина показало свою эффективность при лечении пациенток с опухолями, резистентными к терапии таксанами и антрациклинами: отмечено увеличение частоты объективных ответов до 34,7% в сравнении с 14,3% при монотерапии капецитабином, а также медианы времени без прогрессирования до 5,8 мес. в сравнении с 4,2 мес. Применение данной комбинации характеризуется приемлемым и управляемым профилем токсичности. Основным видом негематологической токсичности на фоне применения иксабепилона является периферическая полинейропатия (67% случаев), частота развития которой сопоставима с таковой при приеме таксанов и эрибулина. Мы представляем клинический случай терапии иксабепилоном и капецитабином пациентки с прогрессированием резистентного к терапии таксанами и антрациклинами рака молочной железы на фоне платиносодержащей химиотерапии и эрибулина.

Ключевые слова: метастатический тройной негативный рак молочной железы, иксабепилон, капецитабин

Для цитирования: Глазкова Е.В., Фролова М.А., Стенина М.Б. Клинический случай применения комбинации иксабепилона и капецитабина при диссеминированном тройном негативном раке молочной железы. *Медицинский совет*. 2019;(19):69-72. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-69-72.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination of Ixabepilone and Capecitabine in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Clinical case

Elena V. Glazkova✉, e-mail: mdglazkova@gmail.com

Mona A. Frolova, e-mail: drfrolova@yandex.ru

Marina B. Stenina, e-mail: mstenina@mail.ru

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Metastatic triple negative breast cancer is considered to be a chemosensitive malignancy especially in treatment-naïve setting. However, tumor cells are able to develop various mechanisms of drug resistance and eventually they become insusceptible for common cytostatic agents. Expansion of treatment-resistant tumor cells represents significant therapeutic challenge and this leads to unfavorable prognosis of advanced triple negative breast cancer. Backbone of treatment for patients with this disease is sequential treatment with various cytostatic drugs with non-cross resistant mechanisms of action, however even with the state-of-art therapy median overall survival does not exceed 15 months. The integration of novel epothilone analogue ixabepilone into clinical practice appears to be a promising strategy for the treatment of advanced pretreated triple-negative breast cancer, especially for patients who are resistant to taxanes and anthracyclines. Combination of ixabepilone with capecitabine is superior to capecitabine monotherapy in terms of response rate (34.7% vs 14.3% with capecitabine monotherapy) and median progression-free survival (5.8 months vs 4.2 months). At the same time ixabepilone has favorable safety profile and manageable toxicity, 67% developed peripheral neuropathy which is comparable to neuropathy rate with other microtubule inhibitors such as taxanes and eribulin. Here we describe a clinical case of patient with heavily pretreated metastatic triple negative breast cancer resistant to taxanes, anthracyclines and eribulin who was successfully treated with ixabepilone and capecitabine combination

Keywords: metastatic triple negative breast cancer, ixabepilone, capecitabine

For citation: Glazkova E.V., Frolova M.A., Stenina M.B. Combination of Ixabepilone and Capecitabine in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Clinical case. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2019;(19):69-72. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-69-72.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является лидирующей онкологической патологией женского населения РФ: в 2018 г. на его долю приходилось 21,1% всех выявленных онкологических заболеваний [1]. В настоящее время выделяются несколько молекулярно-генетических вариантов рака молочной железы: люминальный А, люминальный В, HER2-обогащенный и тройной негативный [2]. Примерно 11% злокачественных опухолей молочной железы имеют тройной негативный фенотип [3].

Тройной негативный рак молочной железы по-прежнему остается самым парадоксальным вариантом данного заболевания, поскольку сочетает в себе высокую чувствительность к химиотерапии на первых этапах лечения и способность к быстрому формированию лекарственной резистентности, в связи с чем продолжительность жизни больных с диссеминированным процессом является наименьшей в сравнении с другими подтипами [4]. В связи с быстрым темпом роста, свойственным этому варианту рака, за период лечения удается провести гораздо меньшее количество линий терапии по сравнению с больными люминальным и HER2-положительным раком. Химиотерапия по-прежнему остается основным видом системной терапии, к сожалению, эффективность каждой последующей линии стремительно снижается. Так, медиана длительности первой линии терапии составляет 12 нед., второй – 9 нед. и третьей – всего 4 нед. [5]. Применение комбинаций таргетной терапии и химиотерапии при тройном негативном раке молочной железы характеризуется ограниченной эффективностью – добавление бевацизумаба позволяет незначительно увеличить безрецидивную выживаемость, однако не оказывает влияния на общую выживаемость при данном подтипе рака молочной железы [6]. Но в последние годы появились обнадеживающие данные об эффективности комбинации химиотерапии и иммунотерапии [7].

Для пациенток – носителей герминалных мутаций генов *BRCA1/2* оправданной терапевтической опцией при прогрессировании на фоне терапии таксанами и антрациклиниами может являться назначение PARP-ингибиторов талазопариба или олапариба, показавших свою эффективность, – увеличение безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартными подходами монохимиотерапии [8, 9]. Важно помнить, что частота выявления мутаций *BRCA1/2* при тройном негативном раке молочной железы не превышает 30%, и для большинства больных диссеминированным тройным негативным раком молочной железы основной терапевтической опцией остается проведение последовательных линий химиотерапии [10].

Одним из химиопрепаратов, использующихся при лечении тройного негативного рака молочной железы, является иксабепилон (Икземпра®, R-Pharm US Operating LLC), относящийся к группе эпотилюнов и по механизму действия представляющий собой микротрубочковый «яд». В исследованиях на клеточных линиях рака молочной железы, резистентных к терапии такса-

нами и антрациклинами, было показано, что молекула иксабепилона в меньшей степени подвержена выведению из опухолевой клетки при помощи Р-гликопротеина и других механизмов обратного транспорта, что позволяет рассчитывать на более продолжительный эффект этого препарата [11].

В исследовании II фазы было показано, что при применении монотерапии иксабепилоном ($40 \text{ мг}/\text{м}^2$, 21-дневный курс) у пациенток с резистентностью к терапии таксанами и антрациклинами частота объективных ответов составила 11,5% [9]. При добавлении иксабепилона к капецитабину частота объективных ответов увеличилась до 34,7% в сравнении с 14,3% при монотерапии капецитабином. Комбинация капецитабина и иксабепилона, согласно результатам исследования III фазы, позволила увеличить медиану времени без прогрессирования (ВБП) до 5,8 мес. в сравнении с 4,2 мес. при терапии капецитабином в монорежиме ($p = 0,0003$) [12].

Комбинация капецитабина и иксабепилона характеризовалась приемлемым и управляемым профилем токсичности. Наиболее распространенным осложнением терапии иксабепилоном было развитие сенсорной полинейропатии (67% случаев), при этом частота сенсорной полинейропатии 3–4-й степени не превысила 21%, что сопоставимо с аналогичным показателем при терапии наб-паклитакселом или еженедельной терапии паклитакселом [13]. Медиана времени до разрешения явлений полинейропатии до 1-й степени составила 6 недель на фоне редукции дозы иксабепилона на 20%. В работе Valero V. и соавт. на материале двух исследований III фазы была оценена эффективность терапии иксабепилоном в редуцированной дозе. Было показано, что редукция дозы иксабепилона на 20% в течение первых 4 курсов терапии не приводила к снижению частоты объективных ответов или уменьшению медианы ВБП в сравнении с терапией в полных дозах или при редукции доз после 4 курсов терапии [14]. При прямом сравнении частоты развития периферической полинейропатии на фоне применения иксабепилона и эрибулина не было получено значимых различий в частоте развития периферической полинейропатии [15].

В спектре негематологической токсичности присутствовали миалгии (33%), артралгии (20%), астения (24%). Добавление иксабепилона не увеличивало частоту развития ладонно-подошвенного синдрома в сравнении с монотерапией капецитабином (64%) [13].

Приводим собственное клиническое наблюдение успешного применения комбинации иксабепилона и капецитабина в качестве 3-й линии химиотерапии раннего рецидива тройного негативного рака молочной железы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М, 37 лет. В январе 2016 г. выявлен рак левой молочной железы T2N1M0, тройной негативный фенотип, Ki67 – 65%. Герминалных мутаций в генах *BRCA1/2* не обнаружено. С 17.02.2016 по 12.04.2016 гг.

проводены 8 еженедельных курсов неоадьювантной химиотерапии по схеме: паклитаксел 100 мг/м² + цисплатин 30 мг/м² + доксорубицин 25 мг/м² в сочетании с Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг во 2–4-й дни каждого курса. В результате лечения отмечена частичная регрессия узлового образования в ткани левой молочной железы и левой аксиллярной области. 25.05.2016 г. выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии слева с одномоментной реконструкцией экспандером. При гистологическом исследовании операционного материала в ткани молочной железы признаки лекарственного патоморфоза 2-й степени, при иммуногистохимическом исследовании резидуальной опухоли – РЭ – 0 баллов, РП – 0 баллов, HER2 – 1+, Ki67 – 16%. С июня по декабрь 2016 г. проводилась адьювантная химиотерапия капецитабином 2000 мг/м² в 1–14-й дни 21-дневного курса (всего 8 курсов) в сочетании с адьювантной лучевой терапией на область реконструированной молочной железы и зоны регионарного лимфооттока РОД 2 Гр, СОД 50 Гр.

В феврале 2017 г. выполнен второй этап реконструкции левой молочной железы в объеме замены экспандера на имплант. С февраля по сентябрь 2017 г. пациентка наблюдалась без признаков прогрессирования.

В сентябре 2017 г. по данным КТ органов грудной клетки выявлено множественное метастатическое поражение легких. На момент прогрессирования пациентка не имела каких-либо симптомов, ассоциированных с метастатическим процессом, а также отклонений со стороны лабораторных показателей. С учетом раннего срока развития рецидива заболевания было принято решение о начале химиотерапии 1-й линии по схеме «гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день» каждые 21 день. Проведение 1-го курса терапии осложнено тромбоцитопенией 4-й ст., в связи с чем лечение было продолжено с редукцией дозы гемцитабина на 20%. На последующих курсах отмечались астения 2–3-й ст., тошнота 2-й ст., миалгия 2-й ст., полинейропатия 1-й ст., тромбоцитопения 2–3-й ст., нейтропения 3–4-й ст., в связи с чем с 5-го курса режим лечения был модифицирован и проводился каждые 14 дней по схеме «гемцитабин 800 мг/м² в/в в 1-й день + цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день». С 7-го курса лечение продолжено гемцитабином в монорежиме. Максимальный ответ на проведение химиотерапии 1-й линии – частичная регрессия очагов в легких.

В июне 2018 г. после 12 курсов химиотерапии 1-й линии отмечено прогрессирование болезни за счет роста очагов в легких. С июля по сентябрь 2018 г. проведены 3 курса химиотерапии 2-й линии эрибулином 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели. При контрольном обследовании после 3 курсов терапии (октябрь 2018 г.) выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания за счет роста метастатических очагов в легких, а также появление метастатических очагов в печени.

С 26.10.2018 г. начато проведение химиотерапии 3-й линии по схеме иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни, интервал

21 день. Лечение сопровождалось астенией 2-й ст., тромбоцитопенией 1-й ст., которые не были клинически значимы и не требовали редукции доз препаратов. По данным контрольного обследования после 3 курсов – частичная регрессия очагов в печени и легких. С 3-го курса лечения пациентка стала отмечать появление кожной токсичности 1-й ст., онихолизиса 1-й ст., связанных с терапией капецитабином и контролируемым с помощью симптоматической терапии. После 5-го курса терапии явления кожной токсичности достигли 2-й степени и не разрешились к началу 6-го курса, в связи с чем проведение 6-го курса терапии было отложено на 7 суток; 6-й курс терапии проведен с редукцией дозы капецитабина на 20%, редукция дозы иксабепилона не производилась. После 6-го курса терапии отмечено появление полинейропатии 1-й ст.

При контрольном обследовании после 6 курсов лечения отмечена разнонаправленная динамика: частичная регрессия очагов в легких, увеличение размеров и количества очагов в печени. С мая 2019 г. начато проведение химиотерапии 4-й линии паклитакселом 80 мг/м² в/в в 1-, 8- и 15-й дни каждые 28 дней. В течение 1-го курса терапии отмечен клинический эффект в виде регрессии опухоль-ассоциированной лихорадки. Однако при визите на 15-й день 2-го курса отмечено резкое ухудшение общего состояния за счет появления головокружения и одышки в покое. При дообследовании выявлено дальнейшее прогрессирование болезни за счет увеличения размеров очагов в печени (максимальный очаг до 15 см с полостью распада), появления плеврита слева. Выполнен торакоцентез слева, эвакуировано 1500 мл серозного отделяемого. В связи с прогрессированием заболевания начато проведение химиотерапии 5-й линии циклофосфамидом и метотрексатом в метрономном режиме. Через 2 недели отмечено дальнейшее ухудшение состояния в виде нарастания астении. Пациентка погибла в августе 2019 г. от прогрессирования рака молочной железы. Продолжительность жизни от момента выявления метастатического процесса составила 23 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует, что при рациональном применении последовательных линий химиотерапии возможно обеспечение относительно долгосрочной выживаемости (23 мес.) даже при раннем прогрессировании болезни после использования антрациклинов, таксанов и капецитабина в рамках первичного лечения тройного негативного рака молочной железы и, казалось бы, ограниченных возможностях химиотерапии. Применение комбинации иксабепилона и капецитабина у нашей пациентки оказалось эффективным, несмотря на резистентность к другим агентам, в том числе влияющим на процесс полимеризации микротрубочек. Химиотерапия с включением иксабепилона, наряду с высокой эффективностью, характеризовалась приемлемым профилем токсичности, что является важным аспектом при выборе режима паллиативной химиотерапии.

На основании данных рандомизированных клинических исследований, а также с учетом результатов применения иксабепилона в реальной клинической практике можно говорить об этом препарате как о важном этапе лекарственного лечения диссеминированного тройного

негативного рака молочной железы, резистентного к терапии антрациклином и таксанами.



Поступила / Received 11.10.2019
Отрецензирована / Review 26.10.2019
Принята в печать / Accepted 31.10.2019

Список литературы / References

- Карпин А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 г.* Москва; 2019. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *Current status of oncology care in Russia Federation at 2018.* Moscow; 2019. (In Russ.).
- Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–752. doi: 10.1038/35021093.
- Dent R., Hanna W.M., Trudeau M., et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):423–428. doi: 10.1007/s10549-008-0086-2.
- Стенина М.Б., Фролова М.А., Скрыпникова М.А., Тюльяндин С.А. Базальноподобный (тройной негативный) рак молочной железы: молекулярные особенности, течение и возможные терапевтические подходы. *Врач.* 2010;(3):24–28.
Stenina M., Frolova M., Skrypnikova M., Tulyandin S. Basaloid (triple-negative) breast cancer: molecular features, course and possible therapeutic approaches. *Vrach = the Doctor.* 2010;(3):24–28.
- Kassam F., Enright K., Dent R. et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-
- negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer.* 2009;9(1):29–33. doi: 10.3816/CBC.2009.n.005.
- Manso L., Moreno F., Márquez R., et al. Use of bevacizumab as a first-line treatment for metastatic breast cancer. *Curr Oncol.* 2015;22(2):e51–e60. doi: 10.3747/co.22.2210.
- Schmid P., Adams S., Rugo H.S., et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108–2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
- Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379:753–763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905.
- Robson M., Seock-Ah I., Senkus E., et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:523–533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450.
- Chacon R.D., Costanzo M. V. Triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010;12:S3. doi: 10.1186/bcr2574.
- Lee F.Y., Borzilleri R., Fairchild C.R., et al. Preclinical discovery of ixabepilone, a highly active antineoplastic agent. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;63:157–166. doi: 10.1007/s00280-008-0724-8.
- Perez E.A., Lerzo G., Pivot X., et al. Efficacy and safety of Ixabepilone (BMS-247550) in Phase II Study of Patients With Advanced Breast Cancer Resistant to an Anthracycline, a Taxane And Capecitabine. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3407–3414. doi: 10.1200/JCO.2006.09.3849.
- Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., et al. Ixabepilone Plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5210–5217. doi: 10.1200/JCO.2007.12.6557.
- Valero V. Managing ixabepilone adverse events with dose reduction. *Clin Breast Cancer.* 2013;13(1):1–6. doi: 10.1016/j.clbc.2012.09.003.
- Vahdat L.T., Garcia A.A., et al. Eribulin mesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(2):341–351. doi: 10.1007/s10549-013-2574-2.

Информация об авторах:

Глазкова Елена Владимировна, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: mdglazkova@gmail.com

Фролова Мона Александровна, к.м.н., научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: drfrolova@yandex.ru

Стенина Марина Борисовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: mstenina@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Glazkova, Aspirant, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: mdglazkova@gmail.com.

Mona A. Frolova, Cand. Of Sci. (Med.), Research Assistant, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: drfrolova@yandex.ru

Marina B. Stenina, Doct. of Sci. (Med.), Senior Research Assistant, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: mstenina@mail.ru.

Факторы, влияющие на эффективность комбинации гемцитабина и паб-паклитаксела (паклитаксел + альбумин) в российской популяции пациентов: результаты многоцентрового ретроспективного исследования

И.А. Покатаев^{✉1}, e-mail:

ipokataev@gmail.com

М.А. Лядова²М.Ю. Федянин¹А.А. Трякин¹В.А. Чубенко³Ф.В. Моисеенко³Л.А. Загорская³М.Л. Степанова³А.В. Андросова⁴Д.А. Носов⁵Н.В. Карпова⁵О.И. Кит⁶Л.Ю. Владимирова⁶И.Л. Попова⁶А.В. Белоногов⁷Д.М. Пономаренко⁸Д.Ю. Юкальчук⁸В.Е. Шикина⁹Н.В. Иванова¹⁰А.И. Хасанова¹¹А.Д. Круглов¹²И.Ю. Страдаева¹³А.С. Переплетова¹⁴В.М. Филиппова¹⁴Н.Л. Бузова¹⁵О.В. Хаванева¹⁵Х.С. Мусаева¹⁶А.Ю. Горяннова¹⁷О.В. Романчук¹⁸И.Ш. Теспижек¹⁹С.А. Тюлянддин¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23² Московский центр восстановительного лечения; 121359, Россия, Москва ул. Академика Павлова, д. 22³ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А⁴ Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56⁵ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15⁶ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63⁷ Центр таргетной терапии; 141109, Россия, Щелково, ул. Талсинская, д. 59, стр. 5⁸ Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32⁹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28¹⁰ Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32¹¹ Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29¹² Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86¹³ Московский областной онкологический диспансер; 143900, Россия, г.о. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6¹⁴ Областной онкологический диспансер; 414041, Россия, Астрахань, ул. Бориса Алексеева, д. 57¹⁵ Республика Чувашия, Чебоксары, ул. Гладкова, д. 31¹⁶ Республика Чечня, Грозный, ул. Леонова, д. 81¹⁷ Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146¹⁸ Онкологический диспансер №4; 115304, Россия, Москва, ул. Медиков, д. 7¹⁹ Бурятский клинический онкологический диспансер; 670047, Республика Бурятия, Улан-Удэ, ул. Пирогова, д. 32**Резюме**

Введение. Результаты рандомизированного исследования МРАСТ продемонстрировали, что добавление к гемцитабину паб-паклитаксела приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни. Задачей настоящего ретроспективного исследования является получение актуальных данных об эффективности данной комбинации в реальной клинической практике в России. **Материалы и методы.** В исследование включались пациенты с морфологически доказанным местно-распространенным или метастатическим раком поджелудочной железы, имеющие общее состояние по шкале ECOG 0-2, которым проводилась терапия гемцитабином и паб-паклитакселом. Оценивались непосредственные и отдаленные результаты лечения. **Результаты.** В исследование включено 142 пациента, получивших лечение в период с 2009 по 2019 г. в 17 центрах из 11 регионов России. Оценка объективного эффекта произведена у 134 пациентов. Объективные эффекты выявлены в 34 (25,4%) случаях. Медиана времени без прогрессирования составила 6,1 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) 4,8–7,4), медиана продолжительности жизни составила 14,2 месяца (95% ДИ 10,6–17,9). Повышенный уровень CA19-9 является единственным независимым неблагоприятным прогностическим фактором в отношении выживаемости без прогрессирования (ОР = 8,0, 95% ДИ 1,4–43,8, $p = 0,02$) по данным многофакторного регрессионного анализа Кокса. Число ранее проведенных линий химиотерапии ($p = 0,34$), ECOG-статус ($p = 0,70$), возраст старше 70 лет ($p = 0,45$), серьезная сопутствующая патология ($p = 0,97$) не оказывали статистически значимое влияние на выживаемость без прогрессирования. **Выводы.** Комбинация гемцитабина и паб-паклитаксела обладает сравнительно высокой эффективностью при распространенном раке поджелудочной железы. Непосредственные и отдаленные результаты ее применения в реальной клинической практике в России соответствуют данным западных стран.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, гемцитабин, паб-паклитаксел, химиотерапия

Для цитирования: Покатаев И.А., Лядова М.А., Федянин М.Ю., Трякин А.А., Чубенко В.А., Моисеенко Ф.В., Загорская Л.А., Степанова М.Л., Андросова А.В., Носов Д.А., Карпова Н.В., Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Белоногов А.В., Пономаренко Д.М., Юкальчук Д.Ю., Шикина В.Е., Иванова Н.В., Хасанова А.И., Круглов А.Д., Страдаева И.Ю., Переплетова А.С., Филиппова В.М., Бузова Н.Л., Хаванева О.В., Мусаева Х.С., Горяннова А.Ю., Романчук О.В., Теспижек И.Ш., Тюлянддин С.А.

С.А. Факторы, влияющие на эффективность комбинации гемцитабина и nab-паклитаксела (паклитаксел + альбумин) в российской популяции пациентов: результаты многоцентрового ретроспективного исследования. *Медицинский совет.* 2019;(19):74-82. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-74-82.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Factors affecting the efficacy of gemcitabine and nab-paclitaxel (paclitaxel + albumin) combination in the Russian patient population: results of a multicenter retrospective study

Il'ya A. Pokataev^{✉1}, e-mail:
ipokataev@gmail.com

Marina A. Lyadova²

Mikhail Yu. Fedyanin¹

Aleksey A. Tryakin¹

Vyacheslav A. Chubenko³

Fedor V. Moiseenko³

Lyudmila A. Zagorskaya³

Mariya L. Stepanova³
Aleksandra V. Androsova⁴
Dmitriy A. Nosov⁵
Natal'ya V. Karpova⁵
Oleg I. Kit⁶
Lyubov Yu. Vladimirova⁶
Irina P. Popova⁶
Aleksandr V. Belonogov⁷

Dmitriy M. Ponomarenko⁸
Denis Yu. Yukal'chuk⁸
Valentina E. Shikina⁹
Natal'ya V. Ivanova¹⁰
Alfiya I. Khasanova¹¹
Artem D. Kruglov¹²
Irina Yu. Stradaeva¹³
Anastasiya S. Perepletova¹⁴

Viktoriya M. Filippova¹⁴
Natal'ya L. Buzova¹⁵
Olga V. Khavaneva¹⁵
Khedi S. Musaeva¹⁶
Alla Yu. Goryainova¹⁷
Olga V. Romanchuk¹⁸
Inga Sh. Tepizhek¹⁹
Sergey A. Tyulyandin¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

² Moscow Rehabilitation Center; 22 Akademika Pavlova St., Moscow, 121359, Russia

³ St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); Lit.A, 68A Leningradskaya St., Saint Petersburg, 197758, Russia

⁴ City Clinical Oncology Center; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg, 198255, Russia

⁵ Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

⁶ Rostov Research Institute of Oncology; 63 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia

⁷ Center for Targeted Therapy; 59, Bldg. 5, Talsinskaya St., Shchelkovo, 141109, Russia

⁸ Regional Cancer Center; 32 Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia

⁹ Federal Research Clinical Centre for Specialized Healthcare and Medical Technology of the Federal Medical Biological Agency; 28 Orekhovyy Bul., Moscow, 115682, Russia

¹⁰ «Medical City» Multidisciplinary Clinical Medical Center; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen, 625041, Russia

¹¹ Tatarstan Regional Clinical Cancer Center; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia

¹² The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

¹³ Moscow Regional Oncology Center; 6 Kuibysheva St., Balashikha, 143900, Russia

¹⁴ Regional Cancer Center; 57 Borisa Alekseeva St., Astrakhan, 414041, Russia

¹⁵ Chuvash Regional Clinical Cancer Center; 31 Gladkova St., Cheboksary, 428020, Chuvash Republic

¹⁶ Chechen Regional Clinical Cancer Center; 81 Leonova Str., Grozny, 364029, Chechen Republic

¹⁷ Clinical Oncology Dispensary No.1; 146 Dimitrova St., Krasnodar, 350040, Russia

¹⁸ Oncology Dispensary No. 4; 7 Medikov St., Moscow, 115304, Russia

¹⁹ Buryat Clinical Republican Oncology Center; 32 Pirogova St., Ulan-Ude, 670047, Republic of Buryatia

Abstract

Introduction. The randomized MPACT study showed that nab-paclitaxel plus gemcitabine results in statistically significantly longer life expectancy. The objective of this retrospective study is to obtain relevant data on the efficacy of this combination in real clinical practice in Russia. **Materials and methods.** The study included patients with morphologically proven locally advanced or metastatic pancreatic cancer, with a general condition assessed on the ECOG scale between 0-2, which received gemcitabine and nab-paclitaxel. Immediate and long-term treatment outcomes were evaluated. **Results.** 142 patients, who received treatment from 2009 to 2019 in 17 centers from 11 regions of Russia, were included in the study. Assessment of the objective effect was made in 134 patients. Objective effects were detected in 34 (25.4%) cases. The median time-to-progression was 6.1 months (95% confidence interval (CI) 4.8-7.4), the median length of life was 14.2 months (95% CI 10.6-17.9). An elevated CA19-9 level is the only independent adverse prognostic factor for progression-free survival (RR = 8.0, 95% CI 1.4 -43.8, p = 0.02) according to Cox multivariate regression analysis. The number of previously conducted chemotherapy lines (p = 0.34), ECOG status (p = 0.70), age over 70 years (p = 0.45), serious comorbidity (p = 0.97) did not have a statistically significant effect on progression-free survival. **Findings.** The gemcitabine and nab-paclitaxel combination has a relatively higher efficacy in advanced pancreatic cancer. The immediate and long-term results of its use in real clinical practice in Russia are consistent with data obtained in the Western countries.

Keywords: pancreatic cancer, gemcitabine, nab-paclitaxel, chemotherapy

For citation: Pokataev I.A., Lyadova M.A., Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Chubenko V.A., Moiseenko F.V., Zagorskaya L.A., Stepanova M.L., Androsova A.V., Nosov D.A., Karpova N.V., Kit O.I., Vladimirova L.Yu., Popova I.L., Belonogov A.V., Ponomarenko D.M., Yukalchuk D.Yu., Shikina V.E., Ivanova N.V., Khasanova A.I., Kruglov A.D., Stradaeva I.Yu., Perepletova A.S., Filippova V.M., Buzova N.L., Khavaneva O.V., Musaeva H.S., Goryainova A.Yu., Romanchuk O.V., Tepizhek I.Sh., Tyulyandin S.A. Factors affecting the efficacy of the gemcitabine and nab-paclitaxel (paclitaxel + albumin) combination in the Russian patient population: results of a multicenter retrospective study. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2019;(19):74-82. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-74-82.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В течение почти 14 лет гемцитабин в монорежиме являлся стандартом лечения местно-распространенного и метастатического рака поджелудочной железы [1]. В течение многих лет предпринимались многочисленные попытки улучшить результаты лечения пациентов за счет внедрения новых лекарственных препаратов. Практически все попытки оказались неудачными [2–10].

Результаты крупного многоцентрового проспективного рандомизированного исследования МРАСТ, опубликованного в 2013 г., продемонстрировали, что добавление к гемцитабину nab-паклитаксела приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни и снижению относительного риска смерти на 23% [11]. В настоящее время комбинация гемцитабина и nab-паклитаксела является одним из стандартов лечения метастатического рака поджелудочной железы.

В данном исследовании значительная когорта пациентов была представлена пациентами Восточной Европы, преимущественно России [12]. Проведенный под анализом результатов исследования с выделением только пациентов Восточной Европы показал, что польза от добавления к гемцитабину nab-паклитаксела у них существенно меньше [12]. Возможными причинами этого может быть более высокая токсичность комбинированной химиотерапии, приведшая к редукциям доз препаратов, менее благоприятное исходное состояние пациентов, которое не позволило добиться реализации эффекта несколько более токсичного течения или меньшая частота использования химиотерапии второй линии. Ранее мы провели анализ токсичности данной комбинации в этой выборке пациентов. Частота нежелательных явлений в нашем исследовании оказалась ниже, чем в исследовании МРАСТ [11]. Однако эффективность схемы nab-паклитаксела и гемцитабина в реальной клинической практике в российской популяции пациентов к настоящему времени не изучена. В связи с этим целью настоящего ретроспективного многоцентрового исследования явилось получение актуальных данных об эффективности данной комбинации в реальной клинической практике.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования и анализируемые параметры

Проведено ретроспективное многоцентровое нерандомизированное исследование, в рамках которого специалисты самостоятельно вносили результаты лечения пациентов в их лечебном учреждении в единую базу данных. Указывались демографические характеристики, сведения о распространенности опухолевого процесса, количестве ранее проведенных линий химиотерапии. Также детализировано назначение комбинации гемцитабина и nab-паклитаксела: дозы препаратов, интервалы введения, детали выявленной токсичности, а также причины отсрочек лечения, редукции доз и отмены терапии. Фиксировалась непосредственная эффективность терапии, информация для оценки выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость.

Первичной задачей исследования явилась оценка выживаемости без прогрессирования.

Вторичными задачами исследования явились:

- частота достижения объективного эффекта по критериям RECIST 1.1 для пациентов, которым проводилась оценка эффекта с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии,
- общая выживаемость,
- влияние клинико-морфологических факторов и факторов, ассоциированных с лечением, на выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость, достижение объективного эффекта.

Популяция больных

В исследование включались пациенты со следующими характеристиками:

- морфологически доказанным раком поджелудочной железы,
- местно-распространенным или метастатическим процессом,
- общим состоянием по шкале ECOG 0–2,
- первичным процессом или прогрессированием опухолевого процесса после ранее проведенного лечения.

В исследование не включались пациенты со следующими характеристиками:

- неэпителиальными или морфологически не подтвержденными опухолями поджелудочной железы, а также метастазами других опухолей в поджелудочную железу,
- исходным отклонением в режиме использования комбинации гемцитабина и nab-паклитаксела (например, использование крайне неадекватных доз препаратов, интервалов (курсовая доза гемцитабина или nab-паклитаксела менее 50% от оптимальной) или применение монохимиотерапии гемцитабином или nab-паклитакселом с начала терапии),
- пациенты должны были получить, по крайней мере, одно введение исследуемой терапии.

Статистический анализ

Описательная статистика включала расчет долей для номинальных переменных, а также расчет медианы с минимальным и максимальным значениями для количественных переменных.

Длительность объективного эффекта рассчитана только для пациентов, достигших эффекта, как разница между датой прогрессирования или последней оценки эффекта для пациентов без прогрессирования и датой регистрации объективного эффекта. Выживаемость без прогрессирования определялась как разница между датой прогрессирования или последней оценки эффекта для пациентов без прогрессирования и датой начала химиотерапии исследуемым режимом или смертью от любой причины при отсутствии даты прогрессирования. Продолжительность жизни рассчитывалась как разница между датой смерти или датой последнего контакта с пациентом и датой начала химиотерапии исследуемым режимом.

Для анализа влияния признаков на частоту объективных эффектов использована логистическая регрессия,

для которой в качестве зависимой переменной использовался факт наличия объективного эффекта, а в качестве ковариатов использовались пол, возраст, сопутствующая патология, данные о распространенности заболевания, а также данные о ранее проведенной химиотерапии и доз используемых препаратов.

Для анализа влияния признаков на выживаемость без прогрессирования использован регрессионный анализ Кокса, для которого в качестве зависимой переменной использовалось время без прогрессирования, а в качестве ковариатов использовались те же переменные, что и в логической регрессии для частоты объективных эффектов.

В качестве потенциальных предикторов эффективности не запланировано использование факторов, которые не известны на дату начала первого курса химиотерапии (например, число курсов химиотерапии гемцитабином и nab-паклитакселом, редукции препаратов, выполненные в период лечения). Результаты регрессионных анализов представлены с указанием переменных $\exp B$ (отношение рисков, ОР), характеризующих, насколько повышается вероятность события (например, вероятность прогрессирования) при наличии анализируемого фактора риска, а также 95% доверительных интервалов (ДИ) для $\exp B$ и значения p .

Статистический анализ данных проведен с использованием программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics v. 20. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистическая гипотеза предполагала, что медиана времени без прогрессирования на комбинации nab-паклитаксела и гемцитабина составит 6 месяцев в сравнении с историческим контролем – 3,7 месяцев [1], что при $\alpha = 0,05$ и $\beta = 0,2$ определяет необходимость включения в анализ не менее 132 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследование включено 142 пациента, получивших лечение в период с 2009 по 2019 г. в 17 центрах из 11 регионов России. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Характеристика включенных пациентов показывает, что химиотерапия данными препаратами назначается в том числе при состоянии пациента по шкале ECOG 2 (16% пациентов), при проведении ранее одной (30%) или двух и более линий химиотерапии (10%), а также при серьезной сопутствующей патологии.

Эффективность химиотерапии

Оценка объективного эффекта произведена у 134 пациентов. Объективные эффекты выявлены в 34 (25,4%) случаях. В 56 случаях (41,8%) отмечена стабилизация опухолевого процесса, в 44 случаях (32,8%) выявлено прогрессирование болезни. В 8 случаях (5,6%) эффект лечения не был оценен. При анализе только пациентов, ранее не получавших химиотерапию ($n = 80$), объективные эффекты выявлены в 23 случаях (27,1%).

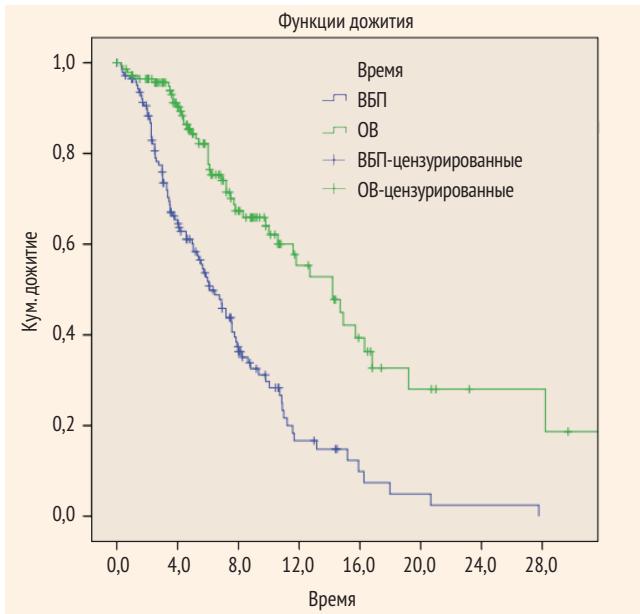
Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of patients

Фактор	n	%
Возраст, медиана (мин. – макс.)	63 (31–88)	
Женский пол	63	44,4
Стадия T	1–2	21 14,8
	3–4	119 83,8
	Нет данных	2 1,4
Стадия N	0	69 48,6
	1–2	70 49,3
	Нет данных	3 2,1
Стадия M	0	24 16,9
	1	118 83,1
Метастазы в печени	84	59,2
Метастазы в легких	18	12,7
Метастазы по брюшине	19	13,3
Асцит/плеврит	8	5,6
Метастазы в забрюшинных л/узлах	23	16,2
Метастазы в шейно-надключичных л/узлах	1	0,7
Метастазы в селезенке	1	0,7
Метастазы в костях	5	3,5
Уровень Ca19-9, Ед/мл, медиана (мин. – макс.)	663 (2–1 371 800)	
Число органов, пораженных метастазами, медиана (мин. – макс.)	1 (0–5)	
ECOG-статус	0	26 18,3
	1	92 64,8
	2	23 16,2
	Нет данных	1 0,7
Количество предшествующих линий терапии	Не было	85 59,9
	1 линия	42 29,6
	≥2 линий	14 9,9
	Нет данных	1 0,7
Клинически значимая сопутствующая патология	87	61,3
Ишемическая болезнь сердца	37	26,1
Артериальная гипертензия	39	27,5
Хроническая сердечная недостаточность	17	12,0
Фибрилляция предсердий	5	3,5
Сахарный диабет	38	26,8
Болезни желудочно-кишечного тракта	26	18,3
Болезни мочеполовой системы	4	2,8
Болезни дыхательной системы	7	4,9
Тромбоз глубоких вен или ТЭЛА	4	2,8

При медиане длительности наблюдения 5,5 мес. медиана продолжительности объективного эффекта составила 16 недель (3–55 недель), медиана времени без прогрессирования – 6,1 мес. (95% ДИ 4,8–7,4), а медиана продолжительности жизни – 14,2 мес. (95% ДИ 10,6–17,9, рис. 1).

- **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) пациентов
- **Figure 1.** Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients



Прогностические факторы эффективности комбинации гемцитабина и пав-паклитаксела

Для определения риска прогрессирования пациентов на фоне терапии гемцитабином и пав-паклитакселом выполнена серия однофакторных регрессионных анализов Кокса (табл. 2). Кроме того, для определения факторов, влияющих на частоту объективных эффектов, проведена серия логистических регрессионных анализов (табл. 2).

Однофакторные регрессионные анализы Кокса выявили, что число органов, пораженных метастазами, метастазы в регионарных лимфоузлах, наличие метастазов в печени, а также повышение уровня CA19-9 выше 59 х ВГН являются неблагоприятными факторами риска раннего прогрессирования. Дальнейшее изучение этих факторов в многофакторном регрессионном анализе (табл. 3) показало, что единственным фактором, независимо значимо влияющим на выживаемость без прогрессирования, оказался высокий уровень CA 19-9.

Отдельно проведен анализ выживаемости без прогрессирования в зависимости от числа ранее проведенных линий химиотерапии (рис. 2). Медиана времени без прогрессирования составила 6,9; 4,0 и 6,9 месяца для подгруппы пациентов, получивших ранее 0, 1 или 2 и более линии химиотерапии соответственно ($p = 0,33$).

Анализ выживаемости без прогрессирования, в зависимости от ECOG-статуса (рис. 3), показал, что общее состояние пациента на момент начала лечения, оцененное по

шкале ECOG (от 0 до 2), не влияет на эффективность химиотерапии гемцитабином и пав-паклитакселом: медиана времени без прогрессирования составила 7,8; 6,5 и 4,1 месяца для статуса ECOG 0, 1 и 2 соответственно ($p = 0,91$).

ОБСУЖДЕНИЕ

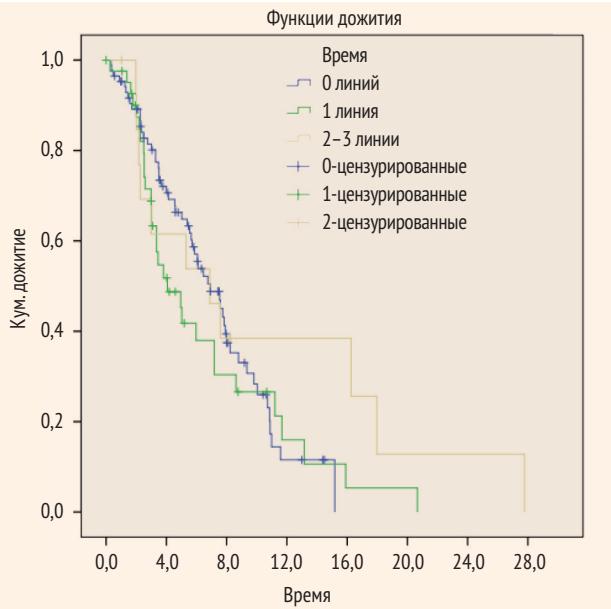
В настоящее время комбинация гемцитабина и пав-паклитаксела рекомендована для клинического применения при метастатическом раке поджелудочной железы на основании исследования MPACT [11], в котором доказано

- **Таблица 2.** Результаты однофакторных регрессионных анализов, изучающих влияние клинических признаков на время без прогрессирования и частоту объективных эффектов
- **Table 2.** Results of one-way regression analyses studying the effect of clinical signs on progression-free time and the frequency of objective effects

Фактор	ВБП			ОВ		
	ОР	95% ДИ	р	ОШ	95% ДИ	р
Возраст старше 70 лет	0,8	0,5–1,4	0,45	0,8	0,3–2,1	0,67
Женский пол	1,1	0,7–1,6	0,78	1,3	0,6–2,9	0,50
Индекс Т						
• 1–2	–			0,97		0,72
• 3	1,1	0,6–1,9	0,87	0,9	0,3–2,6	0,81
• 4	1,1	0,6–2,1	0,80	0,6	0,2–2,1	0,47
Индекс N	1,6	1,1–2,3	0,01	0,5	0,3–1,2	0,12
Статус по шкале ECOG	1,1	0,6–1,9	0,70	0,5	0,1–1,7	0,23
Количество предшествующих линий терапии						
• 0				0,34		0,49
• 1	1,2	0,8–1,9	0,39	0,7	0,3–1,8	0,51
• 2 или более	0,7	0,3–1,5	0,36	0,4	0,1–2,0	0,27
Метастазы в печени	2,3	1,5–3,7	<0,01	0,6	0,3–1,3	0,22
Метастазы в легких	0,9	0,5–1,7	0,78	0,8	0,3–2,7	0,74
Метастазы по брюшине	0,9	0,5–1,7	0,84	2,5	0,9–6,8	0,08
Асцит или плеврит	0,4	0,2–1,2	0,10	1,0	0,2–5,1	0,98
Метастазы в забрюшинных лимфоузлах	1,2	0,7–2,0	0,57	0,3	0,1–1,1	0,07
Число органов с метастазами						
• 0				0,06		0,10
• 1	2,4	1,1–5,1	0,02	1,2	0,4–3,8	0,73
• 2 или более	2,4	1,1–5,3	0,02	0,4	0,1–1,6	0,19
CA19-9 выше 59 х ВГН	3,6	1,0–13	0,04	0,8	0,1–6,0	0,86
Редукция доз препаратов до начала лечения	0,9	0,5–1,7	0,85	0,5	0,1–1,8	0,28
Сопутствующая патология	1,0	0,7–1,5	0,97	0,7	0,3–1,5	0,35
Исходная редукция доз препаратов	0,9	0,5–1,7	0,85	0,5	0,1–1,8	0,28

Примечание. ОШ – отношение шансов, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ВГН – верхняя граница нормы.

- **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от числа линий ранее проведенной химиотерапии
- **Figure 2.** Progression-free survival depending on the number of previously received chemotherapy lines



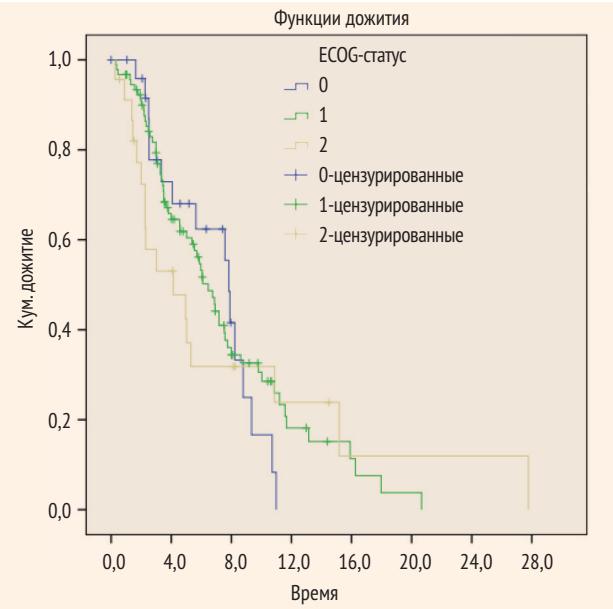
преимущество данной комбинации перед монохимиотерапией гемцитабином как по частоте объективных эффектов, так и по времени без прогрессирования и общей продолжительности жизни. Медиана времени без прогрессирования составила 3,7 и 5,5 месяца для монотерапии гемцитабином и комбинации пав-паклитаксела с гемцитабином соответственно ($OP = 0,69$, $p < 0,001$). Медиана продолжительности жизни увеличивалась с 6,7 до 8,5 месяца ($OP = 0,72$, $p < 0,001$) при добавлении пав-паклитаксела к гемцитабину.

В данном исследовании 126 пациентов были из стран Восточной Европы, включая 100 пациентов (12%) из России. При отдельном анализе пациентов из Восточной Европы оказалось, что их медиана продолжительности жизни составила 7,7 и 5,9 месяца для комбинации и монотерапии соответственно ($OP = 0,84$). Медиана времени без прогрессирования в восточноевропейской популяции составила 5,3 и 3,8 месяца для комбинации и монотерапии соответственно ($OP = 0,84$) [12].

Для сравнения: в Северной Америке продолжительность жизни составила 8,7 и 6,8 месяца ($OP = 0,68$), а медиана времени без прогрессирования – 5,6 и 3,7 месяца ($OP = 0,64$) для комбинации и монотерапии соответственно [12]. Таким образом, выживаемость пациентов из Восточной Европы была меньше, чем в других регионах, вне зависимости от режима терапии. Авторы исследования не проводили дополнительные анализы, которые могли бы объяснить причину более худших результатов лечения пациентов из Восточной Европы.

Настоящее исследование – это отображение реальной клинической практики в разных регионах России. Как было отмечено ранее, химиотерапия данными препаратами была назначена в том числе при состоянии пациента по шкале ECOG 2, при проведении ранее одной

- **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от ECOG-статуса
- **Figure 3.** Progression-free survival based on ECOG status



или двух и более линий химиотерапии, а также при серьезной сопутствующей патологии.

Эффективность комбинации гемцитабина и пав-паклитаксела соответствовала ожидаемой. Частота объективных эффектов составила 25%, что полностью соответствует опубликованным данным. В исследовании МРАСТ частота объективных эффектов составила 23% по оценке независимого рентгенолога и 29% по оценке врача [11]. Медиана времени без прогрессирования в нашем исследовании составила 6,1 месяца и была больше, чем в исследовании МРАСТ в целом (5,5 месяца) и в когорте пациентов из Северной Америки (5,6 месяца), в которой продемонстрированы наилучшие результаты лечения среди всех когорт исследования МРАСТ [12].

● **Таблица 3.** Результаты многофакторного регрессионного анализа, изучающего влияние клинических признаков на время без прогрессирования

● **Table 3.** Results of a multivariate regression analysis studying the effect of clinical signs on progression-free time

Фактор	ВБП		
	OP	95% ДИ	p
Индекс N	2,8	0,6–13,4	0,21
Метастазы в печени	0,2	0,03–2,0	0,18
Число органов с метастазами			
• 0	5,7	0,6–57,2	0,26
• 1	3,0	0,3–33,3	0,14
• 2 или более			0,37
CA19-9 выше 59xВГН	8,0	1,4–43,8	0,02

Примечание. OP – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ВГН – верхняя граница нормы.

Регрессионный анализ не выявил факторы, которые бы коррелировали с большей или меньшей частотой объективных эффектов. Однако однофакторные регрессионные анализы Кокса выявили, что число органов, пораженных метастазами, метастазы в регионарных лимфоузлах, наличие метастазов в печени, а также повышение CA19-9 выше 59xВГН являются неблагоприятными факторами риска раннего прогрессирования по данным однофакторных регрессионных анализов Кокса. Многофакторный регрессионный анализ показал, что повышенный уровень CA19-9 является единственным независимым неблагоприятным прогностическим фактором в отношении выживаемости без прогрессирования ($OP = 8,0, 95\% \text{ДИ } 1,4-43,8, p = 0,02$).

Неожиданностью оказалось отсутствие влияния на время без прогрессирования числа ранее проведенных линий химиотерапии в отношении выживаемости без прогрессирования ($p = 0,34$). Возможной причиной схожих результатов является включение пациентов, получавших (нео)адьювантную химиотерапию по поводу резектированного рака поджелудочной железы, которые обладают более благоприятным прогнозом [13], а также более индолентным течением опухолевого процесса, что позволило назначить им комбинированный режим во второй или третьей линии терапии.

Наличие асцита/плеврита ($p = 0,10$) в однофакторном анализе не влияло на эффективность терапии гемцитабином и nab-паклитакселом ($p = 0,10$). Исходное снижение доз препаратов также не повлияло на эффективность химиотерапии по данным однофакторного регрессион-

ного анализа. Это соотносится с данными исследования MPACT, где редукция доз препаратов в процессе лечения не ухудшала результаты лечения [14]. Однако эти данные не указывают на возможность рутинного использования сниженных доз гемцитабина и nab-паклитаксела в клинической практике, поскольку и в нашем исследовании, и в исследовании MPACT специалисты редуцировали дозы при наличии клинических показаний к редукции.

Недостатком данного исследования является его ретроспективный характер, отсутствие стандартизированной методики оценки объективного ответа. Мы не включали в исследование пациентов со значимым несоблюдением дозовой интенсивности, что было сделано с целью исключения ситуаций с нерегулярным лекарственным обеспечением. Тем не менее мы допускаем, что это могло явиться и фактором селекции прогностически более благоприятной группы пациентов с лучшей переносимостью терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные о лечении пациентов нерезектируемым раком поджелудочной железы в реальной клинической практике в России указывают на сравнительно высокую эффективность комбинации гемцитабина и nab-паклитаксела как в первой, так и в последующих линиях терапии.



Поступила / Received 07.09.2019

Отрецензирована / Review 29.09.2019

Принята в печать / Accepted 04.10.2019

Список литературы / References

- Burris H.A., Moore M.J., Andersen J., Green M.R., Rothenberg M.L., Modiano M.R., Cripps M.C., Portenoy R.K., Storniolo A.M., Tarassoff P. et al. Improvements in Survival and Clinical Benefit with Gemcitabine as First-Line Therapy for Patients with Advanced Pancreas Cancer: A Randomized Trial. *JCO*. 1997;15(6):2403–2413. doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2403.
- Berlin J.D., Catalano P., Thomas J.P., Kugler J.W., Haller D.G., Benson A.B. Phase III Study of Gemcitabine in Combination With Fluorouracil Versus Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *JCO*. 2002;20(15):3270–3275. doi: 10.1200/JCO.2002.11.149.
- Rocha Lima C.M., Green M.R., Rotche R., Miller W.H., Jeffrey G.M., Cisar L.A., Morganti A., Orlando N., Gruia G., Miller L.L. Irinotecan Plus Gemcitabine Results in No Survival Advantage Compared With Gemcitabine Monotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer Despite Increased Tumor Response Rate. *JCO*. 2004;22(18):3776–3783. doi: 10.1200/JCO.2004.12.082.
- Oettle H., Richards D., Ramanathan R.K., van Laethem J.L., Peeters M., Fuchs M., Zimmermann A., John W., Von Hoff D., Arning M. et al. A Phase III Trial of Pemetrexed plus Gemcitabine versus Gemcitabine in Patients with Unresectable or Metastatic Pancreatic Cancer. *Annals of Oncology*. 2005;16(10):1639–1645. doi: 10.1093/annonc/mdi309.
- Louvet C., Labianca R., Hammel P., Lledo G., Zampino M.G., André T., Zaniboni A., Ducreux M., Aitini E., Taieb J. et al. Gemcitabine in Combination With Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial. *JCO*. 2005;23(15):3509–3516. doi: 10.1200/JCO.2005.06.023.
- Heinemann V., Quietzsch D., Giesecke F., Gonnermann M., Schönekäs H., Rost A., Neuhaus H., Haag C., Clemens M., Heinrich B. et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer. *JCO*. 2006;24(24):3946–3952. doi: 10.1200/JCO.2005.05.1490.
- Herrmann R., Bodoky G., Ruhstaller T., Glimelius B., Bajetta E., Schüller J., Saletti P., Bauer J., Figer A., Pestalozzi B. et al. Gemcitabine Plus Capecitabine Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *JCO*. 2007;25(16):2212–2217. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0886.
- Poplin E., Feng Y., Berlin J., Rothenberg M.L., Hochster H., Mitchell E., Alberts S., O'Dwyer P., Haller D., Catalano P. et al. Phase III, Randomized Study of Gemcitabine and Oxaliplatin Versus Gemcitabine (Fixed-Dose Rate Infusion) Compared With Gemcitabine (30-Minute Infusion) in Patients With Pancreatic Carcinoma E6201: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *JCO*. 2009;27(23):3778–3785. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9007.
- Cunningham D., Chau I., Stocken D.D., Valle J.W., Smith D., Steward W., Harper P.G., Dunn J., Tudur-Smith C., West J. et al. Phase III Randomized Comparison of Gemcitabine Versus Gemcitabine Plus Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *JCO*. 2009;27(33):5513–5518. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2446.
- Colucci G., Labianca R., Di Costanzo F., Gebbia V., Carteni G., Massidda B., Dapretto E., Manzione L., Piazza E., Sannicolò M. et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Compared With Single-Agent Gemcitabine As First-Line Treatment of Patients With Advanced Pancreatic Cancer: The GIP-1 Study. *JCO*. 2010;28(10):1645–1651. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4433.
- Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P., Chiorean E.G., Infante J., Moore M., Seay T., Tjulandin S.A., Ma W.W., Saleh M.N. et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
- Tabernero J., Chiorean E.G., Infante J.R., Hingorani S.R., Ganju V., Weekes C., Scheithauer W., Ramanathan R.K., Goldstein D., Penenberg D.N. et al. Prognostic Factors of Survival in a Randomized Phase III Trial (MPACT) of Weekly Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Versus Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. *The Oncologist*. 2015;20(2):143–150. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0394.
- Giordano G., Milletta M., Lo Re G., Di Marco M., Melisi D., Passardi A., Febbraro A., Iop A., Vaccaro V., Foltran L. et al. Nab-Paclitaxel (Nab-P) and Gemcitabine (G) First-Line Chemotherapy (CT) in Patients (Pts) with Metastatic Pancreatic Cancer (MPC) Who Relapsed after Adjuvant Treatment (ADJ T): A «REAL LIFE» Study. *JCO*. 2017;35(4):396–396. doi: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.396.
- Scheithauer W., Ramanathan R.K., Moore M., Macarulla T., Goldstein D., Hammel P., Kunzmann V., Liu H., McGovern D., Romano A. et al. Dose Modification and Efficacy of Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine vs. Gemcitabine for Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: Phase III MPACT Trial. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2016;7(3).

Информация об авторах:

- Покатаев Илья Анатольевич**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0001-9864-3837; e-mail: ipokataev@gmail.com
- Лядова Марина Александровна**, к.м.н., заведующая отделением онкологии, Общество с ограниченной ответственностью «Московский центр восстановительного лечения»; 121359, Россия, Москва ул. Академика Павлова, д. 22
- Федянин Михаил Юрьевич**, д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0001-5615-7806; e-mail: fedianinmu@mail.ru
- Трякин Алексей Александрович**, д.м.н., главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID 0000-0003-2245-214X; e-mail: atryakin@gmail.ru
- Чубенко Вячеслав Андреевич**, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А; e-mail: vchubenko@me.com
- Моисеенко Федор Владимирович**, д.м.н., заведующий онкологическим химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапии) отделением биотерапии, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А; e-mail: moiseenkofv@gmail.com
- Загорская Людмила Анатольевна**, врач-онколог отделения химиотерапии, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А; e-mail: l.zagorskaya@mail.ru
- Степанова Мария Леонидовна**, врач-онколог, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А
- Андрюсова Александра Валерьевна**, врач-онколог 11-го химиотерапевтического отделения, Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56
- Носов Дмитрий Александрович**, д.м.н., профессор РАН, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15; ORCID: 0000-0001-8415-5197
- Карпова Наталья Валерьевна**, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15
- Кит Олег Иванович**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, гендиректор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-3061-6108
- Владимирова Любовь Юрьевна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; e-mail: lubovurieva@gmail.com
- Попова Ирина Леонидовна**, к.м.н., врач-химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63
- Белоногов Александр Владимирович**, к.м.н., ООО «Центр таргетной терапии»; 141109, Россия, Щелково ул. Талсинская, д. 59, стр. 5; e-mail: onkolog1@yandex.ru
- Пономаренко Дмитрий Михайлович**, к.м.н., врач-онколог высшей квалификационной категории, заведующий отделением №1 противоопухолевой лекарственной терапии, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер»; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; e-mail: roponmarenko@yandex.ru
- Юкальчук Денис Юрьевич**, врач-онколог высшей квалификационной категории, отделение №1 – противоопухолевой лекарственной терапии, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер»; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; e-mail: dyuyu558@mail.ru
- Шикина Валентина Евгеньевна**, к.м.н., врач-онколог, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: shik-val@mail.ru
- Иванова Наталья Владимировна**, руководитель медицинской и хирургической службы, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32
- Хасанова Альфия Ирековна**, к.м.н., заведующая дневным стационаром №1, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Приволжский филиал; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; e-mail: haalfy@gmail.com
- Круглов Артем Дмитриевич**, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
- Страдаева Ирина Юрьевна**, заведующая химиотерапевтическим отделением, Московский областной онкологический диспансер; 143900, Россия, г.о. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6
- Переплетова Анастасия Сергеевна**, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение Астраханской области «Областной онкологический диспансер»; 414041, Россия, Астрахань, ул. Бориса Алексеева, д. 57; e-mail: perepletova.a@mail.ru
- Филиппова Виктория Михайловна**, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение Астраханской области «Областной онкологический диспансер»; 414041, Россия, Астрахань, ул. Бориса Алексеева, д. 57; e-mail: vd.filippova@yandex.ru
- Бузова Наталья Леонидовна**, врач-онколог, автономное учреждение «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики; 428020, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Гладкова, д. 31
- Хаванева Ольга Валерьевна**, врач-онколог, автономное учреждение «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики; 428020, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Гладкова, д. 31
- Мусаева Хеди Салмановна**, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение «Республиканский онкологический диспансер»; 364029, Чеченская Республика, Грозный, ул. Леонова, д. 81
- Горяинова Алла Юрьевна**, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический онкологический диспансер №1»; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146
- Романчук Ольга Викторовна**, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Онкологический диспансер №4» Департамента здравоохранения города Москвы; 115304, Россия, Москва, ул. Медиков, д. 7

Теспижек Инга Шаболовна, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Бурятский клинический республиканский онкологический диспансер»; 670047, Республика Бурятия, Улан-Удэ, ул. Пирогова, д. 32; e-mail: tespizheki@bk.ru
Толяндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0001-9807-2229

Information about the authors:

Il'ya A. Pokataev, Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budget Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-9864-3837; e-mail: ipokataev@gmail.com

Marina A. Lyadova, Cand. of Sci. (Med.), Head of Oncology Department, Limited Liability Company «Moscow Rehabilitation Center»; 22 Akademika Pavlova St., Moscow, 121359, Russia

Mikhail Yu. Fedyanin, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budget Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: fedianinmu@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5615-7806

Aleksey A. Tryakin, Dr. of Sci. (Med.), Principal Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budget Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: atryakin@gmail.ru, ORCID 0000-0003-2245-214X

Vyacheslav F. Chubenko, Cand. of Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, State Budget Healthcare Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology)»; Lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia; e-mail: vchubenko@me.com

Fedor V. Moiseenko, Dr. of Sci. (Med.), Head of Oncological Chemotherapeutic (Antitumor Drug Therapy) Department of Biotherapy, State Budget Healthcare Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology)»; Lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia; e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Lyudmila A. Zagorskaya, Oncologist, Chemotherapy Department, State Budget Healthcare Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology)»; Lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia; e-mail: l.zagorskaya@mail.ru

Mariya L. Stepanova, Oncologist, State Budget Healthcare Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology)»; Lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia A

Aleksandra V. Androsova, Oncologist, Chemotherapy Department No. 11, Saint Petersburg State Healthcare Institution «City Clinical Oncology Center»; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg, 198255, Russia

Dmitriy A. Nosov, Dr. of Sci. (Med.), Prof. of RAS, Head of Oncological Department of Anticancer Drug Therapy (with Day Hospital), Federal State Budget Institution Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia 15 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Natal'ya V. Karpova, Federal State Budget Institution «Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation»; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Oleg I. Kit, corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director, Federal State Budget Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia

Lyubov Yu. Vladimirova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Medication-Based Tumor Treatment, Federal State Budget Institution «Rostov Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: lubovurieva@gmail.com

Irina L. Popova, Cand. of Sci. (Med.), Chemotherapist, Department of Cancer Drug Therapy No. 1, Federal State Budget Institution «Rostov Research Cancer Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tel.: 63 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia

Aleksandr V. Belonogov, Cand. of Sci. (Med.), Center for Targeted Therapy LLC; 59, Bldg. 5, Talsinskaya St., Shchelkovo, 141109, Russia; e-mail: onkolog1@yandex.ru

Dmitriy M. Ponomarenko, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist of the Highest Qualification Grade, Head of Department of Cancer Drug Therapy No. 1, State Budget Healthcare Institution «Regional Cancer Center»; 32 Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; e-mail: ponomarenkodm@gmail.com

Denis Yu. Yukalchuk, Oncologist of the Highest Qualification Grade, Department of Cancer Drug Therapy No. 1, State Budget Healthcare Institution «Regional Cancer Center»; 32 Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; e-mail: dyuyu558@mail.ru

Valentina E. Shikina, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of Department of Cancer Drug Therapy, Federal State Budget Institution «Federal Research Clinical Centre for Specialized Healthcare and Medical Technology of the Federal Medical Biological Agency»; 28 Orehovoy Bul., Moscow, 115682, Russia shik-val@mail.ru

Natal'ya V. Ivanova, Head of Medical and Surgical Services, State Autonomous Healthcare Institution of Tyumen Region «Medical City» Multidisciplinary Clinical Medical Center»; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen, 625041, Russia

Alfiya I. Khasanova, Cand. of Sci. (Med.), Head of Day Hospital No. 1, State Autonomous Healthcare Institution «Tatarstan Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan»; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia Senior Researcher, Federal State Budget Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Privolzhsky Branch; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia; e-mail: haalfy@gmail.com

Artem D. Kruglov, Oncologist, State Budget Healthcare Institution of Moscow «The Loginov Moscow Clinical Scientific Center» of Moscow Health Department; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

Irina Yu. Stradaeva, Head of Chemotherapy Department, 13 Moscow Regional Oncology Center; 6 Kuibysheva St., Balashikha Urban District, 143900, Russia

Anastasiya S. Perepletova, Oncologist, State Budget Institution of Astrakhan Region «Regional Cancer Center»; 57 Borisa Alekseeva St., Astrakhan, 414041, Russia; e-mail: perepletova.a@mail.ru

Viktoria M. Filippova, Oncologist, State Budget Institution of Astrakhan Region «Regional Cancer Center»; 57 Borisa Alekseeva St., Astrakhan, 414041, Russia; e-mail: vd.filippova@yandex.ru

Natal'ya L. Buzova, Oncologist, Autonomous Institution «Chuvash Regional Clinical Cancer Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 31 Gladkova St., Cheboksary, 428020, Chuvash Republic

Olga V. Khavaneva, Oncologist, Autonomous Institution «Chuvash Regional Clinical Cancer Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 31 Gladkova St., Cheboksary, 428020, Chuvash Republic

Khedi S. Musaeva, Oncologist, State Budget Institution «Chechen Regional Clinical Cancer Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 81 Leonova Str., Groznyy, 364029, Chechen Republic

Alla Yu. Goryainova, Oncologist, State Budget Healthcare Institution «Clinical Oncology Dispensary No.1; 146 Dimitrova St., Krasnodar, 350040, Russia

Olga V. Romanchuk, State Budget Healthcare Institution of Moscow «Oncology Dispensary No. 4 of Moscow Healthcare Department»; 7 Medikov St., Moscow, 115304, Russia

Inga Sh. Tepizhek, Oncologist, State Budget Healthcare Institution «Buryat Clinical Republican Oncology Center»; 32 Pirogova St., Ulan-Ude, 670047, Republic of Buryatia; e-mail: tespizheki@bk.ru

Sergey A. Tyulyandin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budget Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Чувственное восприятие болезни пациентами в зависимости от степени ее осознания при раке молочной железы

Л.М. Когония^{✉1}, ORCID: 0000-0003-3326-4961, e-mail: lali51@yandex.ru

А.С. Нелюбина^{2,3}, ORCID: 0000-0001-6449-8811, e-mail: nelubina-anna@mail.ru

Е.В. Маркарова¹, ORCID: 0000-0002-2028-566X, e-mail: katemarkarova@mail.ru

Е.Е. Тунцова², ORCID: 0000-0001-8811-7614, e-mail: kudrytian@gmail.com

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Московский институт психоанализа; 121170, Россия, Москва, Кутузовский проспект, д. 34, стр. 14

Резюме

Актуальность исследования обусловлена ростом заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) в популяции и необходимостью выявлять психосоциальные факторы, вызывающие неадаптивное поведение пациенток. Авторы пытаются понять причины такого поведения (поздняя обращаемость за медицинской помощью, нераспознавание пациентками признаков рецидива заболевания). Цель исследования – выявление того, как степень осознания пациентками с РМЖ факта заболевания опосредует их чувственное восприятие болезни, понимание симптомов и их поведение. Материал и методы: в исследовании приняло участие 38 пациенток с РМЖ I–III стадии отделений торакальной хирургии и химиотерапии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Проводилось полуструктурированное клиническое интервью для выявления представлений пациенток о болезни, лечении и стратегиях поведения. Чувственное восприятие болезни, понимание и категоризация ее проявлений изучались с помощью модифицированного теста «Выбор дескрипторов интрацептивных ощущений», разработанного Тхостовым и Елшанским в 2003 г. По итогам интервью пациентки были разбиты на 3 подгруппы: с полным осознанием факта заболевания, частичным и его отсутствием. Для пациенток с полным осознанием характерно наличие четко локализованных телесных ощущений и диффузных, генерализованных маркеров общего болезненного состояния (описанных при помощи чувств). Пациентки считают тревогу и депрессию симптомами рака, поэтому, вероятно, ожидают избавления от них в результате основной терапии (что невозможно). Пациентки с частичным осознанием болезни смешивают телесные симптомы онкологического и сопутствующего заболевания (которое считают основным), не распознают опасные ощущения, недооценивают их значимость и, следовательно, могут пропустить начало рецидива. Пациентки с отсутствующим осознанием факта заболевания не знают, на какие ощущения ориентироваться, недооценивают опасные ощущения (например, боль), переоценивают значимость ощущений, связанных с операцией (например, онемение), но их телесный опыт болезни похож на опыт пациенток с полным осознанием, а декларируемая анозогнозия носит характер психологической защиты. Пациенткам необходима разъяснительная работа по дифференциации телесного опыта болезни, определению ощущений-маркеров, требующих медицинской помощи, и формированию мотивации на дальнейшую (постоперационную) терапию.

Ключевые слова: чувственное восприятие болезни, рак молочной железы, внутренняя картина болезни, представления о болезни, понимание симптомов, осознание факта заболевания, поведение пациента, психология больного

Для цитирования: Когония Л.М., Нелюбина А.С., Маркарова Е.В., Тунцова Е.Е. Чувственное восприятие болезни пациентами в зависимости от степени ее осознания при раке молочной железы. *Медицинский совет*. 2019;(19):84-91. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-84-91.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-013-00945.

Sensitivity of patients to the disease depending on the degree of its awareness in breast cancer

Lali M. Kogoniya^{✉1}, ORCID: 0000-0003-3326-4961, e-mail: lali51@yandex.ru,

Anna S. Nelyubina^{2,3}, ORCID: 0000-0001-6449-8811, e-mail: nelubina-anna@mail.ru

Ekaterina V. Markarova¹, ORCID: 0000-0002-2028-566X, e-mail: katemarkarova@mail.ru

Ekaterina E. Tuntsova², ORCID: 0000-0001-8811-7614, e-mail: kudrytian@gmail.com

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

² Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Moscow Institute of Psychoanalysis; 34/14, Kutuzovsky Prospekt, Moscow, 121170, Russia

Abstract

The relevance of the study is conditioned by the growth of breast cancer (BC) incidence in the population and the need to identify psychosocial factors that cause inappropriate behavior of patients. The authors try to understand the reasons for this behavior (late access to medical care, patients' lack of recognition of signs of relapse). The aim of the study is to find out how the level of awareness of breast cancer patients of the disease mediates their sensual perception of the disease, their understanding of symptoms, and their behavior. Materials and methods: 38 women with breast cancer of stage I–III of the Department of Thoracic Surgery and Chemotherapy of M.F. Vladimirsy Moscow Regional Research and Clinical Institute participated in the study. Semi-structured clinical interviews were conducted to identify patient perceptions of the disease, treatment, and behavioral strategies. Sensory perception of the disease, understanding and categorization of its manifestations were studied with the help of the modified test «Choice of descriptors of intraceptual sensations» developed by Tkhostov and Elshanskiy in 2003. As a result of the interview the patients were divided into 3 subgroups: with full awareness of the fact of the disease, partial and its absence. Patients with full awareness are characterized by the presence of clearly localized bodily sensations and diffuse, generalized markers of general painful condition (described by means of feelings). Patients consider anxiety and depression to be symptoms of cancer, and therefore probably expect to get rid of them as a result of basic therapy (which is impossible). Patients with partial awareness of the disease mix the physical symptoms of the cancer with those of the comorbid disease (which are considered to be the main one), do not recognize the dangerous sensations, underestimate their significance and, consequently, may miss the onset of a relapse. Patients with a lack of awareness of the disease do not know what to navigate by, underestimate dangerous sensations (e.g. pain), overestimate the importance of the sensations associated with the operation (e.g. numbness), but their physical experience of the disease is similar to that of patients with full awareness, and the declared anognosia is psychologically protective. Patients need explanatory work on differentiation of physical experience of the disease, determination of marker sensations requiring medical assistance and formation of motivation for further (postoperative) therapy.

Keywords: sensual perception of the disease, breast cancer, internal aspect of the disease, concepts of the disease, understanding of symptoms, awareness of the fact of the disease, patient's behavior, psychology of the patient

For citation: Kogoniya L.M., Nelyubina A.S., Markarova E.V., Tuntsova E.E. Sensory perception of the disease by patients depending on the degree of its awareness in breast cancer. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2019;(19):84–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-84-91.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

The research was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) within the framework of research project No. 19-013-00945.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным статистическим данным, наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин в России имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,2%), при этом рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женского населения (21,1%) и занимает ведущую позицию в структуре смертности (16,4%) от злокачественных заболеваний [1–3]. Злокачественные новообразования молочной железы имеют наибольший удельный вес в возрастной группе 30–59 лет. Средний возраст больных РМЖ спервые выявленным диагнозом в РФ составил в 2017 г. 61,4 года. Отмечается рост заболеваемости: с 42,7 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 51,9 на 100 тыс. в 2017 г., прирост заболеваемости за 10 лет составил 22,68%. При этом наблюдается снижение показателей смертности от РМЖ с 2007 по 2017 г. на 17,7%: с 17,17 до 14,24 на 100 тыс. населения. Эти данные свидетельствуют о несомненных достижениях в диагностике и лечении данного вида опухоли, что привело к значительному улучшению качества жизни больных, длительным ремиссиям даже при диссеминированных формах РМЖ [2].

Более 30 лет назад на стыке медицины, психологии и социологии была создана новая область – психоонкология (Psycho-Oncology), которая рассматривала психологические, социальные и поведенческие факторы, оказывающие влияние на заболеваемость и смертность от рака, и

эмоциональные реакции пациентов на всех стадиях заболевания [3, 4]. Позже предмет психоонкологии расширился за счет изучения факторов, оказывающих влияние на предотвращение и излечение онкопатологии, и психологических особенностей данных пациентов [4, 5].

Остановимся подробнее на современных психологических исследованиях пациенток с онкопатологией молочных желез. Данные работы преимущественно ориентированы на изучение качества жизни пациенток [6, 7], успешности их адаптации к болезни, выделение факторов низкой приверженности терапии и рекомендованному образу жизни и способов ее повышения, вопросов саморегуляции поведения и эмоционального состояния больных и членов их семей, определение психологических ресурсов в профилактике рецидивов. Многие исследования посвящены связи субъективного восприятия болезни с другими параметрами¹: психологическим дистрессом [7], тревогой и страхом рецидива [8–10] и самоэффективностью пациенток [11], саморегуляцией пациенток и совладанием с аффективными нарушениями и с самой болезнью [12, 13], Алекситимией и полнотой восприятия болезни [14], осознанием наличия заболевания и возможности излечения [15], приверженностью терапии и рекомендованному образу жизни [16].

Схожие предметы и методы исследования мы находим и в современных отечественных работах: выявление

¹ Исследование данных феноменов в психоонкологии имеет длительную историю, мы указываем работы только за последние 5 лет.

симптомов посттравматического стрессового расстройства и психологического дистресса [17], факторов приверженности лечению [18] и стратегий совладающего поведения [19].

Однако в исследованиях практически не затрагивается аспект чувственного восприятия болезни. Чаще всего сенситивный уровень внутренней картины болезни считается тождественным наблюдаемым симптомам и исследуется путем предъявления перечня симптомов пациентке, из которого она должна выбрать знакомые. Не учитывается и то, каким образом появившиеся соматические ощущения интерпретируются и категоризируются пациентками (на основе чего ими принимается решение обратиться к врачу, заняться самолечением или подождать улучшения состояния, не предпринимая никаких действий). Так, если появившиеся ощущения определяются пациенткой не как признаки болезни, а как временный дискомфорт или усталость, то она может оттягивать обращение к врачу, теряя время. То же касается пациенток с РМЖ, находящихся в ремиссии, – неверная интерпретация ими своего самочувствия может привести к позднему обращению за медицинской помощью в случае рецидива или неприверженному поведению. Возможен и обратный, ипохондрический вариант восприятия болезни, когда нормальные телесные сенсации пациент интерпретирует как признаки заболевания, что побуждает его к бесконечным обращениям к врачам с их последующими безуспешными разубеждениями.

Сложность исследования чувственного опыта болезни заключается в том, что ощущения не даются человеку непосредственно, «очищенные» от его знаний и представлений о болезнях, о хорошем и плохом самочувствии, признаках заболеваний и пр. Данное исследование продолжает традицию изучения телесного опыта (особенностей вербализации и интерпретации интрацептивных (внутренних телесных) ощущений пациентов различных нозологических групп, начатую проф. МГУ А.Ш. Тхостовым и его учениками [20].

Целью исследования стало выявление того, как степень осознания факта заболевания, понимание его как угрожающего жизни, опосредует телесный опыт (чувственное восприятие болезни) пациенток с РМЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняло участие 38 пациенток с РМЖ I–III стадии, проходящих лечение в отделении торакальной хирургии и отделении химиотерапии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимиরского. 32 пациентки находились в постоперационном периоде, 6 – получали адьювантную (дооперационную) химиотерапию. Из них 17 пациенток находились на стационарном лечении, 21 – посещали амбулаторный прием (табл. 1).

Представления пациенток о болезни изучались при помощи клинического полуструктурированного интервью, основанного на модели Х. Левентала. Вопросы касались причин болезни, ее проявлений, механизма разви-

■ **Таблица 1.** Распределение больных по стадиям заболевания
■ **Table 1.** Distribution of patients by stages of disease

Стадия	Количество больных
Без выявленного очага	1
0 стадия	1
I стадия	1
II стадия	18
III стадия	17

тия, необходимости лечения и представлений о его действии, прогноза. Опросник восприятия болезни не использовался, поскольку он навязывает пациентам определенный, ограниченный набор причин болезни. Для исследования телесного опыта болезни использовалась психосемантическая методика «Выбор дескрипторов интрацептивных ощущений» [21] в авторской модификации [22]. Данная методика позволяет исследовать то, как система представлений о болезни у пациентов опосредует особенности интерпретации и классификации ими телесного опыта. Стимульный материал методики состоит из 80 слов-дескрипторов, представляющих различные части речи и описывающих телесный опыт. Задача пациента – классифицировать предложенные названия ощущений, отобрав знакомые телесные ощущения, важные (значимые), вызванные болезнью, опасные (угрожающие) и часто испытываемые.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проводился качественный и количественный анализ данных. Были использованы частотный анализ и непараметрический критерий Краскела – Уоллиса для определения различий между группами. При исследовании телесного опыта анализировался объем и состав словарей, описывающих телесный опыт болезни: словарь «знакомых телесных ощущений», «важных, значимых», «опасных, угрожающих» и «часто испытываемых ощущений». Состав словарей, описывающих телесный опыт, анализировался по тому, какие именно ощущения в него включаются и являются ли они конкретными (локализованными в теле) или диффузными. При выборке слов-дескрипторов, подходящих для описания телесного опыта болезни, пациентки просили вспомнить свои телесные ощущения, которые, по их мнению, были вызваны именно болезнью и послужили причиной для обращения за медицинской помощью, а не операцией или последующей химиотерапией.

Телесный опыт болезни пациенток с РМЖ включает как конкретные телесные ощущения (такие как «боль», «тошнота»), так и диффузные, большая часть из которых относится не к соматическим, а к переживаниям и чувствам. Определенные различия наблюдаются между пациентками, которые уже перенесли операцию и последующее лечение, и теми, кто находится на дооперационной химиотерапии: ощущения, которые выбирают паци-

ентки, перенесшие комплексное лечение, являются скорее не конкретными симптомами, а отражают общий фон их болезненного состояния.

Частотный анализ выбранных дескрипторов для описания телесного опыта болезни показал, что 81% прооперированных пациенток выбрали «тревогу» как ведущее телесное ощущение, вызванное болезнью. Высокая выраженность тревоги в структуре заболевания у данных пациенток указывает на обеспокоенность своим болезненным состоянием, риском рецидива. Интересно, что частота выбора дескриптора «тревога» у прооперированных пациенток статистически значимо выше (при $p<0,05$), чем у не прооперированных пациенток, проходящих предварительную химиотерапию. Возможно, это связано с тем, что у пациенток, проходящих курс химиотерапии, основную озабоченность вызывает предстоящая операция и надежда, что после нее лечение закончится (приведем их высказывания: «я уже готова на операцию», «суть заболевания – это опухоль, ее надо удалить», «нужно делать «химию», иди к операции, и все будет хорошо», «лечение (химия) нужно, чтобы уменьшилась опухоль и могли сделать операцию»). Пациентки, находящиеся на химиотерапии, к ощущениям, которые связаны, по их мнению, с болезнью, относят последствия прохождения химиотерапии. Но, несмотря на болезненность этих симптомов, пациентки воспринимают их как необходимый этап в процессе лечения («лечение необходимо, чтобы почти выздороветь и вернуться к прежней жизни», «необходимо для облегчения симптомов боли, высыпаний», «лечение нужно, чтобы опухоль стала меньше»). Удаление опухоли для данной группы пациенток, вероятно, означает «финал лечения», символическое излечение, что особенно ярко проявляется в высказываниях недавно прооперированных больных. Те же пациентки, которые прошли комплексное лечение, знают, что операцией лечение заболевания не заканчивается, за этим следует длительное (не предсказуемое по продолжительности) и зачастую болезненное лечение, поддерживающая терапия (при гормонозависимых типах опухолей), ослабленное состояние, заметные косметические дефекты, ограничения в работе и даже инвалидность. Именно поэтому их ощущаемая тревога выше, чем в подгруппе пациенток, которым операция еще предстоит.

При анализе словаря «опасных ощущений», которые, по мнению пациенток, могут носить угрожающий жизни характер, были получены следующие данные: более 40% пациенток, имеющих в анамнезе и операцию, и последующую терапию, отмечают в качестве опасных ощущения слабости и тревоги. Одно только наличие субъективного переживания слабости может являться причиной для тревожных переживаний пациенток, поскольку может ими интерпретироваться как симптом болезни. Так, некоторые пациентки ретроспективно отмечают, что замечали за собой повышенную усталость, которую до постановки диагноза связывали с чем-то другим (например, переутомлением на работе), а сейчас считают ее симптомом болезни. Включение дескрипторов «тревога» и «депрессия» в «опасный» и «болезненный» телесный опыт, а

также квалификация своего состояния на основе диффузных ощущений (с преобладанием психических состояний и чувств) может послужить основой для последующего развития ипохондрического отношения к болезни, постоянных перепроверок своего состояния и частых походов к врачам.

Для пациенток, находящихся на химиотерапии, новый телесный опыт вызывает тревожные переживания и вынуждает их с осторожностью относиться к большинству новых телесных сенсаций, вызванных лечением. Так, статистически достоверно чаще (при $p<0,05$) в качестве опасных, угрожающих жизни ощущений выбираются дескрипторы «тошнота» и «слабость». При этом тошнота достоверно реже интерпретируется пациентками, прошедшими комплексное лечение, как опасное ощущение (поскольку, вероятно, становится частью их привычного самочувствия и перестает вызывать тревогу).

Мы предположили, что важной переменной, опосредующей телесный опыт болезни пациенток с РМЖ, является не только их объективное состояние и этап лечения, но и степень осознания ими факта заболевания. То есть особенности осознания болезни будут определять то, как пациентки обозначают и интерпретируют свои ощущения, как они понимают, что с ними происходит. Для проверки этого предположения мы разделили выборку на 3 подгруппы по степени (уровню) осознания факта заболевания: полное, частичное (пациентки считают, что больны другим, а не онкологическим заболеванием) и отсутствие осознания (отрицание наличия заболевания, анонознозия) (табл. 2).

■ **Таблица 2.** Объем словарей телесного опыта болезни в зависимости от степени осознания факта заболевания

■ **Table 2.** Volume of dictionaries of physical experience of the disease depending on the degree of awareness of the disease

Словарь ощущений \ Осознание болезни	Полное	Частичное	Отсутствует
«Важные, значимые»	25,71	20	23,75
«Болезненные»	20,42**	9,5**	15,37**
«Опасные»	8,85*	3*	6,5*
«Частые»	12,85	5,33	6
«Ушедшие»	6,85	3,83	8,25

Знаком (*) отмечены показатели, по которым найдены статистически значимые различия (при $p<0,05$). Знаком (**) отмечены показатели, по которым наблюдается тенденция к проявлению закономерности. В данном случае это $p = 0,052$.

При анализе результатов данные подгруппы обнаруживают статистически значимые отличия по следующим параметрам: а) объем словарей – в группе с полным осознанием болезни объем словаря ощущений, связанных с болезнью, больше, чем в остальных группах. Это объясняется тем, что осознание болезни обуславливает более выраженную дифференциацию внутренних телесных ощущений и делает внутреннюю картину болезни более развернутой и продуманной. При этом «болезненный»

словарь у пациенток с отсутствующим осознанием болезни шире, чем в группе пациенток с частичным осознанием. Аналогичную картину можно наблюдать и для словаря «опасных» ощущений. Для пациенток с частичным осознанием болезни свойственна выраженная редукция словаря опасных ощущений в сравнении с группой полного и отсутствующего осознания (при $p<0,05$).

Следующий параметр, по которому были найдены статистически значимые отличия, это состав словарей ощущений, связанных с болезнью, и опасных ощущений в каждой из подгрупп (рис. 1).

Итак, более половины пациенток с полным осознанием болезни выбрали такие дескрипторы для описания своего самочувствия, как: «боль», «усталость», «онемение», «слабость», «покалывание», «депрессия», «отчаяние», «тревога», «страдание», «ломота» и «тошнота». Среди них есть дескрипторы, описывающие как телесные ощущения, так и психические состояния и чувства. Часть из них является конкретными ощущениями (боль, онемение, покалывание, ломота, тошнота), а другая – диффузными (слабость, усталость, тревога, депрессия, страдание). Среди «диффузных» дескрипторов преобладают те, которые отражают психическое состояние и чувства. Можно сказать, что телесные и эмоциональные переживания пациенток смешиваются. Причем некоторые ощущения вроде боли, тошноты, онемения и покалывания связывались пациентками не с самой болезнью, а с последствиями операций (мастэктомия и расширенная радикальная мастэктомия) и проводимым лечением. Выбранные ощущения являются скорее не конкретными симптомами, а общим болезненным фоном состояния пациенток.

Для группы пациенток с частичным осознанием болезни характерна наибольшая выраженность «диффузных» дескрипторов, включающих и телесные ощущения, и эмоциональные состояния: тревога, слабость, депрессия. Так же в их словаре «болезненных» ощущений отмечаются конкретные телесные ощущения, вероятно, связанные с онкологическим заболеванием (боль, онемение), и конкретные телесные ощущения, которые не имеют непосредственного отношения к основному забо-

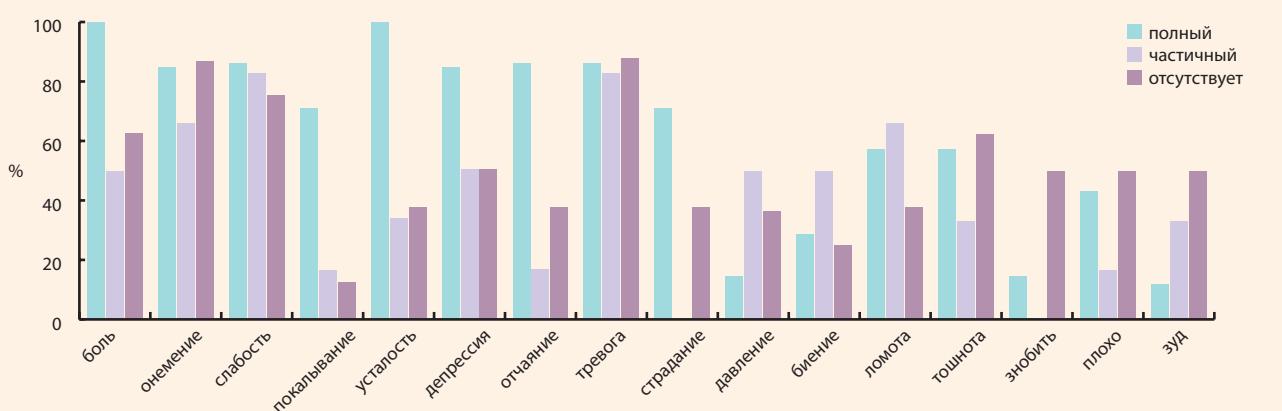
леванию (давление, биение). В основном дескрипторы «давление» и «биение» интерпретировались пациентками, как связанные с артериальным давлением и биением сердца. Отметим, что внутренняя картина болезни данных пациенток искажена (они считали себя больными другим заболеванием), поэтому они выделяли в своем телесном опыте ощущения, характерные для других соматических заболеваний и нервно-психических расстройств.

Особая ситуация складывается в группе пациенток, где полностью отсутствует осознание болезни. Чаще всего выбираются такие дескрипторы, как «тревога» и «онемение». При этом более половины пациенток отмечают у себя такие ощущения, как «боль», «слабость», «тошнота», что близко к картине, свойственной группе с полным осознанием болезни. Половина пациенток из этой подгруппы отмечает также такие ощущения, как «депрессия», «зуд», «знобить», «плохо». Последние (кроме депрессии) встречаются в первых двух подгруппах пациенток статистически значимо реже (при $p<0,05$) либо же не встречаются вообще. Вероятно, это связано с тем, что большинство пациенток, включенных в подгруппу отсутствующего осознания болезни, стационарные больные, которые были совсем недавно прооперированы, а сами эти ощущения связаны с последствиями проведенной операции.

Итак, для всех трех подгрупп пациенток отмечается смешение эмоциональных состояний, чувств и телесных ощущений. Словарь болезненных ощущений для группы с полным осознанием болезни и отсутствующим примерно равен по объему, но в составе наблюдаются различия, которые, вероятно, обусловлены недавней операцией и ее последствиями.

Как уже указывалось ранее, «анозогностичность» онкологических больных не снимает тревожных и депрессивных переживаний. Можно предположить, что сильная тревога, которую переживают стационарные пациентки, активирует более выраженное действие психологических защитных механизмов, чем в случае с пациентками, имеющими частичное осознание болезни. Переживая характерные «болезненные симптомы», они не считают,

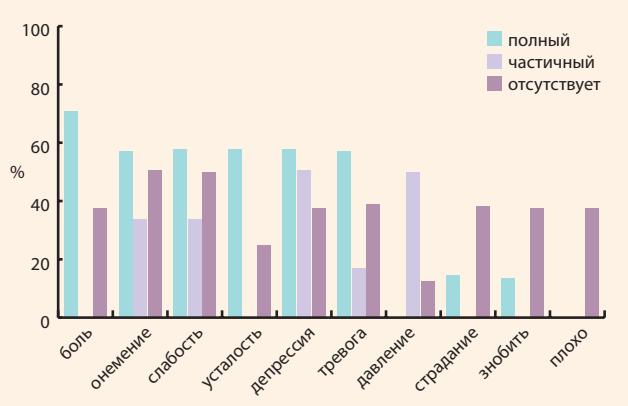
■ Рисунок 1. Словарь телесных ощущений, связанных с болезнью при разной степени осознания факта заболевания
■ Figure 1. Dictionary of bodily sensations associated with the disease with varying degrees of awareness of the disease



что больны, «не чувствуют, что больны» или сомневаются в этом. Так, одна пациентка во время исследования демонстрировала выраженные эмоциональные реакции, не могла сдержать слез, но на вопрос, считает ли она себя больной, ответила, что уже ничем не болеет. Другая пациентка 52 лет ответила, что «болезнь для нее в прошлом». Отметим, что многие пациентки с отсутствующим осознанием факта заболевания на момент психологического исследования еще не знали результатов гистологического исследования и находились в ситуации неопределенности (рис. 2).

■ **Рисунок 2.** Словарь опасных телесных ощущений при разной степени осознания факта заболевания

■ **Figure 2.** Dangerous bodily sensations vocabulary with varying degrees of awareness of the disease



Итак, более половины пациенток с полным осознанием болезни выбрали в качестве опасных такие дескрипторы, как: «боль», «конемение», «слабость», «усталость», «депрессия» и «тревога». Большая часть выбранных опасных ощущений диффузны, нечетко локализованы в теле и плохо дифференцированы. Они описывают общий болезненный фон состояния пациенток. Отмечается также смешение психических состояний и телесных ощущений. Данные факты свидетельствуют в пользу того, что «чувственная ткань» болезни для пациенток с РМЖ в целом слабо дифференцирована и преобладающими являются тревожные переживания.

Около половины пациенток с частичным осознанием болезни отметили в качестве опасных такие дескрипторы, как «депрессия» и «давление». Причем дескриптор «давление» преимущественно связывался пациентками с артериальным давлением. Менее половины пациенток выбрали такие ощущения, как: «онемение», «слабость» и «тревога». Данные пациентки считают, что больны не онкологическим, а другим заболеванием, и не интерпретируют переживаемые ощущения как возможные проявления РМЖ. Они связывают эти ощущения с другим заболеванием, и это формирует риск того, что возможные признаки возвращения онкологии будут ими проигнорированы, пациентки не пройдут своевременно обследование и не обратятся за помощью, ухудшив тем самым прогноз.

Отметим, что в подгруппе пациенток с отсутствующим осознанием болезни состав «болезненного» словаря по содержанию очень схож с таковым в группе полного осознания факта заболевания (более половины пациенток отмечают у себя такие ощущения, как: боль, слабость, тошнота, наиболее часто встречаются «тревога» и «онемение»). Но, несмотря на объемный словарь болезненных ощущений, пациентки из данной подгруппы выбрали в качестве опасных лишь ощущения слабости и онемения. Данные ощущения связывались ими с последствиями операции. Признаки болезни для этих пациенток очень разнообразны, поскольку они берут «болезненный» опыт из периода до лечения, из операции и ее последствий, что и приближает их телесный опыт к опыту болезни пациенток с полным осознанием факта заболевания. Вероятно, для данных пациенток проведение операции, удаление опухоли могло символически означать «избавление», т. е. окончание течения заболевания, потому концепция болезни видоизменилась. Пациентки преувеличивают эффект операции и полагают, что полностью избавились от заболевания. Отсутствие опыта последующего лечения у стационарных больных или же его отрицание/искажение вследствие работы механизмов психологических защит у амбулаторных пациенток отражается в выраженной редукции словаря опасных ощущений. Неоднородность выбранных дескрипторов в данной группе указывает на то, что данным пациенткам не вполне понятно, на какие ощущения стоит ориентироваться для квалификации своего состояния.

В дальнейшем исследовании для контроля независимых переменных, способных изменить телесный опыт пациенток, планируется четко выделить 3 группы сравнения: пациенток с РМЖ, прошедших предварительную химиотерапию, пациенток с РМЖ, прошедших комплексную терапию (операция и химиотерапия) и пациенток с функциональным заболеванием (фиброзно-кистозная мастопатия), направленных на дифференциальную диагностику с онкопатологией.

ВЫВОДЫ

1. Телесный опыт болезни пациенток с РМЖ отличается в зависимости от степени осознания ими факта заболевания по следующим параметрам: объем и состав словарей интрацептивных ощущений, использующихся для описания телесного опыта болезни и опасных, угрожающих жизни ощущений. Пациентки по-разному интерпретируют свои болезненные ощущения в зависимости от того, как они объясняют себе, что с ними происходит.
2. Для пациенток с полным осознанием факта заболевания характерно наличие как конкретных, локализованных телесных ощущений, так и диффузных, генерализованных маркеров общего болезненного состояния, которое описывается и при помощи психических переживаний (чувств и переживаний). Доминирующими являются тревожные и депрессивные переживания. Поскольку данные пациентки счи-

тают тревогу и депрессивные переживания симптомами РМЖ, то, вероятно, они будут ожидать избавления от них в результате основной терапии. Таким пациенткам необходима психотропная поддержка и консультация клинического психолога.

3. Пациентки с частичным осознанием болезни смешивают конкретные телесные симптомы РМЖ и сопутствующего заболевания (которое они считают основным). Они не распознают опасные ощущения, недооценивают их значимость и, следовательно, могут пропустить начало рецидива. Такие пациентки требуют разъяснительной работы по дифференциации телесного опыта болезни, определения ощущений-маркеров, сигнализирующих об ухудшении состояния и требующих обращения за медицинской помощью.
4. Пациентки с отсутствующим осознанием факта заболевания не знают, на какие ощущения стоит ориентироваться, и недооценивают опасные ощущения.

Наряду с тем, что болезненные ощущения категоризируются ими несколько разнообразнее, чем в других подгруппах пациенток, они недооценивают опасность важных ощущений (например, боли) и переоценивают значимость ощущений, связанных с последствиями операции (например, онемение). Тем не менее их телесный опыт болезни похож на опыт болезни пациенток с полным осознанием болезни, а факт декларируемой анозогнозии носит характер психологической защиты. Такие пациентки также требуют разъяснительной работы по дифференциации телесного опыта болезни, определению ощущений-маркеров, сигнализирующих об ухудшении состояния, и формированию мотивации на дальнейшую (постоперационную) терапию.



Поступила / Received 21.08.2019

Отрецензирована / Review 06.09.2019

Принята в печать / Accepted 12.09.2019

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
2. Когония Л.М., Федотов А.Ю. Социологический опрос онкологических больных с целью выявления проблем в лечебном процессе. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2012;(2):42-43. Режим доступа: <https://socionet.ru/d/spz:cyberleninka:11856:15809492> <http://cyberleninka.ru/article/n/sotsiologicheskiy-opros-onkologicheskikh-bolnyh-s-tselyu-vyyavleniya-problemy-v-lechebnom-protsesse>.
3. Когония Л.М. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в САО и СЗАО Москвы (в сравнении с Россией и Москвой). *Социальные аспекты здоровья населения*. 2012;3(25):5. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17826412>.
4. Holland J.C. Psycho-oncology: Overview, obstacles and opportunities. *Psycho-Oncology*. 2018;27:1364–1376. doi: 10.1002/pon.4692.
5. Вагайцева М.В., Чулкова В.А., Карпова Э.Б., Леоненкова С.А. Психологические исследования в онкологии. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2015;8(3):28-35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24258849>.
6. Холланд Дж., Ривкина Н.М. Психоонкология. История развития. Консультативная психология и психотерапия. 2014;(1):14-23. Режим доступа: <http://psyjournals.ru/en/mpj/2014/n1/68553.shtml>.
7. Федотов А.Ю., Когония Л.М. Социологический опрос онкологических больных – один из критерии оценки медицинской помощи. *Социальные аспекты здоровья населения* –
- электронный журнал. 2011;(4). Режим доступа: http://vestnik.mednet.ru/content/view/327/30/lang_ru/.
8. Lan M., Zhang L., Zhang Y., Yan J. The relationship among illness perception, coping and functional exercise adherence in Chinese breast cancer survivors. *J Adv Nurs*. 2019;75:75–84. doi: 10.1111/jan.13832.
9. Götze H., Taubenheim S., Dietz A., Lordick F., Mehnert-Theuerkauf A. Fear of cancer recurrence across the survivorship trajectory: Results from a survey of adult longterm cancer survivors. *Psycho-Oncology*. 2019;1–9. doi: 10.1002/pon.5188.
10. Saritas S.C., Özdemir A. Identification of the correlation between illness perception and anxiety level in cancer patients. *Perspect Psychiatr Care*. 2018;54:380–385. doi: 10.1111/ppc.12265.
11. Freeman-Gibb L.A., Janz N.K., Katapodi M.C., Zikmund-Fisher B.J., Northouse L. The relationship between illness representations, risk perception and fear of cancer recurrence in breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*. 2017;26(9):1270–1277. doi: 10.1002/pon.4143.
12. Shim E.-J., Lee J.W., Min Y.H. Does depression decrease the moderating effect of self-efficacy in the relationship between illness perception and fear of progression in breast cancer? *Psycho-Oncology*. 2018;27(2):539–547. doi: 10.1002/pon.4532.
13. Richardson E.M., Schüz N., Sanderson K., Scott J.L., Schüz B. Illness representations, coping, and illness outcomes in people with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Psycho-Oncology*. 2017;26(6):724–737. doi: 10.1002/pon.4213.
14. Hopman P., Rijken M. Illness perceptions of cancer patients: relationships with illness characteristics and coping. *Psycho-Oncology*. 2015;24(1):11–18. doi: 10.1002/pon.3591.
15. Okanlı A., Karabulutlu E.Y., Ası Karakaş S., Şahin Altun Ö., Yıldırım N. Alexithymia and perception of illness in patients with cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018;27(3):e12839. doi: 10.1111/ecc.12839.
16. Yennurajalingam S., Rodrigues L.F., Shamieh O., Tricou C., Filbet M., Naing K., Ramaswamy A., Perez-Cruz P.E., Bautista MJ., Bunge S., Muckaden M.A., Sewram V., Fakrooden S., Noguera-Tejedor A., Rao S.S., Liu D., Park M., Williams J.L., Lu Z., Cantu H., Hui D., Reddy S.K., Bruera E. Perception of Curability Among Advanced Cancer Patients: An International Collaborative Study. *Oncologist*. 2018;23(4):501–506. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0264.
17. Moon Z., Moss-Morris R., Hunter M.S., Hughes L.D. Understanding tamoxifen adherence in women with breast cancer: A qualitative study. *Br J Health Psychol*. 2017;22(4):978–997. doi: 10.1111/bjhp.12266.
18. Тарабриня Н.В. Постправматический стресс у больных угрожающими жизни (онкологическими) заболеваниями. *Консультативная психология и психотерапия*. 2014;(1):40-63. Режим доступа: <http://psyjournals.ru/en/mpj/2014/n1/68554.shtml>.
19. Сирота Н.А., Московченко Д.В., Ятонский В.М. Психологические факторы приверженности лечению пациенток, страдающих раком молочной железы. *Ремедиум*. 2013;(11):16-20. doi: 10.21518/1561-5936-2013-11-16-20.
20. Тхостов А.Ш. *Психология телесности*. М.: Смысл; 2002.
21. Tkhostov A., Nelyubina A. Illness perceptions in patients with coronary heart disease and their doctors. *Procedia - social and behavioral sciences*. 2013;86:574–577. doi: 10.1016/sbspro.2013.08.616.
22. Тхостов А.Ш., Елшанский С.П. Методическое пособие по применению теста «Выбор дескрипторов интрацептивных ощущений» для исследования особенностей вербализации внутреннего опыта. М.: МГУ; 2003.

References

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of FSBI NMRCC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. (In Russ.). Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
2. Kogoniya L.M., Fedotov A.Yu. The sociologic survey of oncologic patients for the purpose to identify the treatment process problems. *Problemy sotsial'noi gигиены, здравоохранения*

- i istorii medisiny = The journal covers theoretical issues of social hygiene.* 2012;(2):42-43. (In Russ.). Available at: [https://socionet.ru/d/spz:cyberleninka:11856:15809492/http://cyberleninka.ru/article/n/sotsiologicheskiy-opros-onkologicheskikh-bolnyh-s-tselyu-vyyavleniya-problem-v-lechebnom-protcesse](https://socionet.ru/d/spz:cyberleninka:11856:15809492/http://cyberleninka.ru/article/n/sotsiologicheskiy-opros-onkologicheskikh-bolnyh-s-tselyu-vyyavleniya-problem-v-lechebnom-protsesse).
3. Kogoniya L.M. Survey of cancers morbidity in the Northern and North-Western administrative districts of Moscow in comparison with all-Moscow and all-Russian values. *Sotsial'nye aspekty zdrorv'ya naseleniya = Social aspects of population health.* 2012;(25):5. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17826412>.
 4. Holland J.C. Psycho-oncology: Overview, obstacles and opportunities. *Psycho-Oncology.* 2018;27:1364–1376. doi: 10.1002/pon.4692.
 5. Vagaytseva M.V., Chulkova V.A., Karpova E.B., Leonenkova S.A. Psychological research in oncology. *Vestnik YuUrGU. Seriya «Psichologiya» = Bulletin of the South Ural State University. Ser. Psychology.* 2015;(8):28-35. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24258849>.
 6. Holland Dzh., Rivkina N.M. Psychosocial approach in clinical oncology. The history and progress. *Konsultativnaya psichologiya i psikhoterapiya = Counseling psychology and psychotherapy.* 2014;(1):14-23. (In Russ.). Available at: <http://psyjournals.ru/en/mpj/2014/n1/68553.shtml>.
 7. Fedotov A.Yu., Kogoniya L.M. Sociologic opinion poll among oncology patients: one of criteria of evaluation of provided medical care. *Sotsial'nye aspekty zdrorv'ya naseleniya = Social aspects of population health.* 2011;(4). (In Russ.). Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/327/30/lang.ru/>.
 8. Lan M., Zhang L., Zhang Y., Yan J. The relationship among illness perception, coping and functional exercise adherence in Chinese breast cancer survivors. *J Adv Nurs.* 2019;75:75–84. doi: 10.1111/jan.13832.
 9. Götzé H., Taubenheim S., Dietz A., Lordick F., Mehnert-Theuerkauf A. Fear of cancer recurrence across the survivorship trajectory: Results from a survey of adult longterm cancer survivors. *Psycho-Oncology.* 2019;1–9. doi: 10.1002/pon.5188.
 10. Saritas S.C., Özdemir A. Identification of the correlation between illness perception and anxiety level in cancer patients. *Perspect Psychiatr Care.* 2018;54:380–385. doi: 10.1111/ppc.12265.
 11. Freeman-Gibb L.A., Janz N.K., Katapodi M.C., Zikmund-Fisher B.J., Northouse L. The relationship between illness representations, risk perception and fear of cancer recurrence in breast cancer survivors. *Psycho-Oncology.* 2017;26(9):1270–1277. doi: 10.1002/pon.4143.
 12. Shim E.-J., Lee J.W., Min Y.H. Does depression decrease the moderating effect of self-efficacy in the relationship between illness perception and fear of progression in breast cancer? *Psycho-Oncology.* 2018;27(2):539–547. doi: 10.1002/pon.4532.
 13. Richardson E.M., Schüz N., Sanderson K., Scott J.L., Schüz B. Illness representations, coping, and illness outcomes in people with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Psycho-Oncology.* 2017;26(6):724–737. doi: 10.1002/pon.4213.
 14. Hopman P., Rijken M. Illness perceptions of cancer patients: relationships with illness characteristics and coping. *Psycho-Oncology.* 2015;24(1):11–18. doi:10.1002/pon.3591.
 15. Okanlı A., Karabulutlu E.Y., Asi Karakaş S., Şahin Altun Ö., Yıldırım N. Alexithymia and perception of illness in patients with cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018;27(3):e12839. doi: 10.1111/ecc.12839.
 16. Yennurajalingam S., Rodrigues L.F., Shamieh O., Tricou C., Filbet M., Naing K., Ramaswamy A., Perez-Cruz P.E., Bautista M.J., Bunge S., Muckaden M.A., Sewram V., Fakrooden S.,
 17. Noguera-Tejedor A., Rao S.S., Liu D., Park M., Williams J.L., Lu Z., Cantu H., Hui D., Reddy S.K., Bruera E. Perception of Curability Among Advanced Cancer Patients: An International Collaborative Study. *Oncologist.* 2018;23(4):501–506. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0264.
 18. Moon Z., Moss-Morris R., Hunter M.S., Hughes L.D. Understanding tamoxifen adherence in women with breast cancer: A qualitative study. *Br J Health Psychol.* 2017;22(4):978–997. doi: 10.1111/bjhp.12266.
 19. Tarabrina N.V. Posttraumatic stress among cancer patients. *Konsultativnaya psichologiya i psikhoterapiya = Counseling psychology and psychotherapy.* 2014;(1):40–63. (In Russ.). Available at: <http://psyjournals.ru/en/mpj/2014/n1/68554.shtml>.
 20. Sirota N.A., Yaltonskij V.M., Moskovchenko D.V. Psychological factors of adherence to treatment in patients with breast cancer. *Remedium = Remedium.* 2013;(11):16–20. (In Russ.) doi: 10.21518/1561-5936-2013-11-16-20.
 21. Tkhostov A.SH. *Psichologiya telesnosti = Psychology of physicality.* Moscow: Meaning; 2002. (In Russ.)
 22. Tkhostov A., Nelyubina A. Illness perceptions in patients with coronary heart disease and their doctors. *Procedia - social and behavioral sciences.* 2013;86:574–577. doi: 10.1016/j.sbspro.2013.08.616.
 23. Tkhostov A.SH., Elshanskiy S.P. Metodicheskoye posobie po primeneniyu testa «Vybor deskriptorov intratseptivnykh oshchushcheniy» dlya issledovaniya osobennostey verbalizatsii vnutrennego opыта = Methodological manual on the application of the test «Choice of descriptors of intraceptual sensations» to study the peculiarities of verbalization of internal experience. Moscow: MSU; 2003. (In Russ.)

Информация об авторах:

Когония Лали Михайловна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира»: 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1; e-mail: lali51@yandex.ru

Нелюбина Анна Сергеевна, к.психол.н., доцент кафедры клинической психологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; доцент кафедры нейро- и матопсихологии взрослых, Негосударственное образовательное частное учреждение высшего образования «Московский институт психоанализа»; 121170, Россия, Москва, Кутузовский проспект, д. 34, стр. 14; e-mail: nelubina-anna@mail.ru

Маркарова Екатерина Васильевна, к.м.н., врач-онколог, клинико-диагностический центр, факультет усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира»; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1; e-mail: katemarkarova@mail.ru, **Тунцова Екатерина Евгеньевна**, студентка факультета клинической психологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: kudrytian@gmail.com

Information about the authors:

Lali M. Kogoniya, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery at the Faculty of Advanced Medical Education, State Budgetary Institution of Public Health of the Moscow Region «M.F. Vladimirsly Moscow Regional Research and Clinical Institute»: 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: lali51@yandex.ru

Anna S. Nelyubina, Cand. of Sci. (Psy), Associate Professor of the Department of Clinical Psychology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Associate Professor of the Department of Neuro- and Pathopsychology of Adults, Non-state Educational Private Institution of Higher Education «Moscow Institute of Psychoanalysis»; 34/14, Kutuzovsky Prospekt, Moscow, 121170, Russia; e-mail: nelubina-anna@mail.ru

Ekaterina V. Markarova, Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Clinical and Diagnostic Center, Faculty of Advanced Training of Physicians, State Budgetary Institution of Public Health of the Moscow Region «M.F. Vladimirsly Moscow Regional Research and Clinical Institute»: 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: katemarkarova@mail.ru

Ekaterina E. Tuntsova, student of the Faculty of Clinical Psychology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: kudrytian@gmail.com

Результаты применения трехкомпонентного режима TEGOXIRI (тегафур, оксалиплатин, иринотекан) ± Лейковорин у пациентов с распространенным колоректальным раком

Н.В. Добропольская[✉], e-mail: ndobrova2014@yandex.ru

А.Д. Даренская, e-mail: darenskaya@bk.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

Введение. Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в мире в структуре онкологической заболеваемости и смертности. В связи с этим актуальной задачей в настоящее время является изучение новых эффективных препаратов и разработка новых схем лечения распространенного КРР.

Цель исследования: разработать новый трехкомпонентный режим химиотерапии (ХТ) на основе комбинации: оксалиплатин (оха) / иринотекан (iri) / тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин, изучить его эффективность и безопасность в I линии лекарственной терапии распространенного КРР; оценить возможность его применения в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. В исследование включены больные распространенным КРР, ранее не получавшие лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни. В рамках настоящего исследования все больные в качестве I линии лекарственного лечения получали ХТ на основе комбинации: оха /iri /тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин. Были разработаны и изучены 2 режима лечения. Режим ХТ в I подгруппе: iri (150 мг/м² поверхности тела внутривенно (в/в) капельно, 90-минутная инфузия, день 1) + оха (100 мг/м² поверхности тела в/в капельно, 2-часовая инфузия, день 1) + тегафур (Фторафур®) (1200 мг (400 мг × 3 раза в день), per os, ежедневно, дни 1–14) + Лейковорин по 50 мг × 3 раза в день, за 15–20 минут до приема тегафура, ежедневно, дни 1–14. Начало очередного курса – с 22-го дня. Режим ХТ во II подгруппе: iri (125 мг/м² поверхности тела в/в капельно, 90-минутная инфузия, дни 1 и 15) + оха (75 мг/м² поверхности тела в/в капельно, 2-часовая инфузия, дни 1 и 15) + тегафур (Фторафур®) (1200 мг (400 мг × 3 раза в день), per os, ежедневно, дни 1–14). Интервал между курсами – 14 дней. Начало очередного курса – с 29-го дня. Проводили оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения и безопасности применения двух вышеуказанных режимов ХТ в I линии лекарственной терапии распространенного КРР.

Результаты. В исследование включено 30 больных распространенным КРР, 6 из которых получили трехнедельный режим ХТ (I подгруппа), 24 пациента – двухнедельный режим (II подгруппа). В I подгруппе частичная регрессия (ЧР) метастазов достигнута у 4 (66,7%) пациентов, длительная стабилизация болезни (СБ ≥ 6 мес.) – у 2 (33,3%) больных. Таким образом, контроль над болезнью (ЧР + СБ ≥ 6 мес.) осуществлен в 100% случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в этой подгруппе составила 9,53 мес., медиана общей выживаемости (ОВ) – 13,60 мес. Во II подгруппе у 13/23 (56,5%) больных зарегистрирована ЧР, из них 4 (17,4%) – радикально прооперированы. У 6 (26,1%) больных достигнута СБ ≥ 6 мес. Таким образом, контроль над болезнью (ЧР + СБ ≥ 6 мес.) осуществлен в 82,6% случаев. Медиана ВБП в этой подгруппе составила 8,73 мес., медиана ОВ – 17,24 мес. В общей группе больных, получивших I и II режимы лечения, контроль над болезнью составил 86,2% (ЧР – 58,6%; СБ ≥ 6 мес. – 27,6%); медиана ВБП – 9,57 мес., медиана ОВ – 16,8 мес. **Выводы.** Полученные нами данные позволяют предположить, что комбинация оха, iri и тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин является эффективным, безопасным и удобным для амбулаторного применения трехкомпонентным режимом ХТ I линии при распространенном КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, химиотерапия, иринотекан, оксалиплатин, тегафур (Фторафур®), I линия лекарственной терапии

Для цитирования: Добропольская Н.В., Даренская А.Д. Результаты применения трехкомпонентного режима TEGOXIRI (тегафур, оксалиплатин, иринотекан) ± Лейковорин у пациентов с распространенным колоректальным раком. *Медицинский совет*. 2019;(19):92-102. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-92-102.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of using 3-component regimen TEGOXIRI (tegafur, oxaliplatin, irinotecan) ± Leucovorin in patients with advanced colorectal cancer

Natal'ya V. Dobrova[✉], e-mail: ndobrova2014@yandex.ru

Anna D. Darenkaya, e-mail: darenskaya@bk.ru

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre; 24, Kashirskoye sh., 115478, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Colorectal cancer (CRC) holds leading positions in the cancer incidence and mortality patterns worldwide. In this regard, the study of new effective drugs and development of new treatment regimens for advanced CRC is receiving priority attention today.

Objective of the study: develop a new 3-component chemotherapy (CT) regimen based on the combination of oxaliplatin (oxa)/irinotecan (iri)/tegafur (Ftorafur®) ± Leucovorin, study its efficacy and safety in the first-line therapy for advanced CRC; assess the feasibility of its use in the outpatient setting.

Materials and methods. The study included patients with advanced CRC, who had not previously received drug therapy for disseminated disease. In this study, all patients received first-line CT therapy based on a combination of: oxa/iri/tegafur (Ftorafur®) ± Leucovorin. The researchers developed and studied 2 CT regimens. CT regimen in subgroup I: iri (150 mg/m² BSA intravenous (IV) infusion, 90-minute infusion, Day 1) + oxa (100 mg/m² BSA IV infusion, 2-hour infusion, Day 1) + tegafur (Ftorafur®) (1200 mg (400 mg TID), per os, daily, Days 1–14) + Leucovorin 50 mg TID, 15–20 minutes before taking tegafur, daily, Days 1–14. The next course starts from Day 22. CT regimen in subgroup II: iri (150 mg/m² BSA intravenous (IV) infusion, 90-minute infusion, Days 1 and 15) + oxa (100 mg/m² BSA IV infusion, 2-hour infusion, Days 1 and 15) + tegafur (Ftorafur®) (1200 mg (400 mg TID), per os, daily, Days 1–14). The interval between the courses is 14 days. The next course starts from Day 29. The researchers assessed the immediate and long-term results of treatment and safety of two above-mentioned first-line therapy chemotherapy regimens for advanced CRC.

Results. The study included 30 patients with advanced CRC, 6 of whom received 3-week CT regimen (subgroup I), 24 patients received 2-week regimen (subgroup II). In subgroup I, 4 (66.7%) patients achieved partial regression (PR) of metastases, 2 (33.3%) patients achieved long-term stable disease (SD ≥ 6 months). Thus, the disease control (PR + SD ≥ 6 months) was achieved in 100% of cases. The median progression-free survival (PFS) in this subgroup was 9.53 months; the median overall survival (OS) was 13.60 months. In subgroup II, PR was reported in 13/23 (56.5%) patients, of which 4 (17.4%) were radically operated. SD ≥ 6 months was achieved in 6 (26.1%) patients. Thus, the disease control (PR + SD ≥ 6 months) was achieved in 82.6% of cases. The median progression-free survival (PFS) in this subgroup was 8.73 months; the median overall survival (OS) was 17.24 months. In the general group of patients, who received therapy regimens I and II, the disease control was 86.2% (PR 58.6%; SD ≥ 6 months was 27.6%); median PFS was 9.57 months; median OS was 16.8 months. **Conclusions.** Data resulting from our study suggest that the combination of oxa, iri, and tegafur (Ftorafur®) ± Leucovorin is effective and safe 3-component first-line CT regimen for advanced CRC, which is easy for use in outpatient setting.

Keywords: colorectal cancer, chemotherapy, irinotecan, oxaliplatin, tegafur (Ftorafur®), first-line therapy

For citation: Dobrova N.V., Darenetskaya A.D. Results of using 3-component regimen TEGOXIRI (tegafur, oxaliplatin, irinotecan) ± Leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(19):92-102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-92-102.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В мире диагностируется более 1 млн новых случаев колоректального рака (КРР) в год, число умерших превышает 600 тыс. человек. В связи с этим актуальность проблемы лечения КРР, как одной из лидирующих по заболеваемости и смертности онкологических нозологий, не вызывает сомнений.

В России среди больных с впервые установленным диагнозом КРР удельный вес пациентов с IV стадией заболевания составляет 23,7–27,6%. В различные сроки после радикального удаления первичной опухоли метастазы выявляются почти у 50% больных [1–3]. Таким образом, большинство пациентов с диагнозом КРР нуждаются в проведении системного противоопухолевого лечения по поводу диссеминированного процесса.

В последнее десятилетие, благодаря внедрению в практику генетических исследований, появлению новых препаратов, проведению сравнительных клинических исследований различных лечебных схем, достигнут некоторый прогресс в лечении больных распространенным КРР [2, 4, 5]. Получили развитие новые режимы лечения с использованием оксалиплатина (oxa) [6–10], иринотекана (iri) [11, 12], капецитабина [13–16], модифицировались

схемы и режимы введения химиотерапии (ХТ). Появились новые препараты таргетного действия. При этом фторпримидины остаются базой всех лечебных комбинаций. Комбинации фторпримидинов с другими группами цитостатиков и таргетными препаратами значительно усиливают эффективность лечения. Последовательное использование различных лечебных схем, применение таргетных препаратов в комбинациях с цитостатиками увеличило продолжительность жизни больных до 20–24 мес. [17–19].

Немалую роль в лечении пациентов играет развитие хирургических и радиологических методов лечения. Сочетание высокоэффективной лекарственной терапии и хирургического лечения может значительно увеличить продолжительность жизни больных распространенным КРР, а в некоторых случаях – достичь полного излечения. Поэтому в последние годы проявился значительный интерес к изучению трехкомпонентных режимов ХТ в I линии, их сочетанию с таргетными препаратами – режимов, позволяющих достигать значительного сокращения размеров метастазов и 60–80% контроля над болезнью.

Режимы, включающие три активных цитостатика, после изучения в различных исследованиях [20–22],

доказав высокую эффективность (контроль над болезнью – до 80%), вошли в стандарты лечения распространенного КРР¹. Более широкому использованию трехкомпонентных схем ХТ способствовало и развитие поддерживающей терапии – антиэметиков и колониестимулирующих факторов, однако лимитирующими побочными эффектами остаются полинейропатия и диарея.

Пользу от применения трехкомпонентных режимов косвенно подтвердили и представленные Grothey с соавт. в 2004 году результаты метаанализа 11 рандомизированных исследований, в котором показана корреляция между продолжительностью жизни и использованием всех 3 наиболее активных при распространенном КРР препаратов, т.е. oxa, iri и фторпиримидинов (коэффициент корреляции – 0,85, $p = 0,0008$). Пациенты, которые получили все 3 активных препарата, жили дольше (результаты оценивали независимо от последовательности применения препаратов) [23]. Однако в этом же метаанализе было показано, что только у половины больных проводили терапию всеми 3 препаратами. Невозможность проведения II линии ХТ почти у половины больных с прогрессированием заболевания (ПЗ) после I линии ХТ с включением современных дуплетов привела исследователей к мысли о назначении трехкомпонентных режимов ХТ, которые включали бы все активные компоненты в I линии лечения больных распространенным КРР [20–22, 24–29].

Применение трехкомпонентных режимов ХТ в I линии лечения распространенного КРР достаточно обосновано, так как увеличивает продолжительность жизни больных, частоту объективных ответов и частоту резекций. Тем не менее использование трехкомпонентных режимов у ряда больных невозможно из-за высокой токсичности. Учитывая сказанное, мы выбрали своей целью разработку удобного для амбулаторной практики (без необходимости установки под кожного венозного порта или подключичного катетера), хорошо переносимого и эффективного трехкомпонентного режима ХТ с пероральным оригинальным препаратом тегафур (Фторафур[®]).

Тегафур (Фторафур[®]) – давно разработанный препарат и ставший основным компонентом таких ЛП, как Тейсун (S-1) и UFT, – представляет собой транспортную форму 5-фторурацила (5-ФУ). Образование активного метаболита – 5-ФУ происходит в значительно больших концентрациях именно в опухолевых клетках за счет более высокой концентрации тимидинфосфорилазы (ТФ) в опухоли (по сравнению с неизмененными тканями). Это определяет низкую токсичность и высокую противоопухолевую активность Фторафура.

Данные литературы об успешном использовании трехкомпонентных схем с препаратами на основе тегафура, собственные результаты изучения комбинаций oxa / Фторафур[®]; Томудекс / Фторафур[®] [6, 30, 31] вызвали интерес к изучению комбинации oxa / iri / Фторафур[®] ± Лейковорин в I линии лечения распространенного КРР.

¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общие сведения о пациентах

Критерии включения и невключения больных в исследование

Лечение получили больные распространенным КРР, ранее не получавшие лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни, с морфологически верифицированным диагнозом adenокарциномы толстой кишки.

Основными критериями включения пациентов в исследование являлись:

- Согласие больного на участие в исследовании;
- Морфологически верифицированный диагноз adenокарциномы толстой кишки;
- Наличие удаленных метастазов (диссеминированный опухолевый процесс) ± наличие первичной/рецидивной опухоли;
- Наличие измеряемых ± оцениваемых проявлений болезни (очаги диаметром не менее 1 см по данным КТ с толщиной среза не более 5 мм);
- Отсутствие в анамнезе лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни. Было допустимо участие пациентов с ПЗ более чем через 6 мес. после окончания адьюvantной ХТ по поводу операбельного рака толстой кишки;
- Общее состояние пациента (функциональный статус) по шкале Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) от 0 до 2 баллов;
- Нормальные показатели клинического анализа крови (лейкоциты $\geq 4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $\geq 8 \text{ г}/\text{дл}$);
- Нормальные биохимические показатели крови (креатинин $\leq 1,5 \text{ ВГН}$ или клиренс креатинина $> 60 \text{ мл}/\text{мин}$; общий билирубин $\leq 1,5 \text{ ВГН}$; АЛТ, АСТ, ЩФ $< 2,5 \text{ ВГН}$ – при отсутствии метастазов в печени; АЛТ, АСТ, ЩФ $< 5 \text{ ВГН}$ – при метастазах в печени);
- Возраст от 18 до 75 лет;
- Ожидаемая продолжительность жизни $\geq 6 \text{ мес}$.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- Предшествующее лекарственное лечение по поводу распространенного КРР;
- ПЗ во время или в течение 6 мес. после окончания адьюvantной ХТ по поводу операбельного рака толстой кишки;
- Наличие клинических признаков метастазов рака толстой кишки в головном мозге;
- Серьезные сопутствующие заболевания, затрудняющие проведение лечения (сердечная недостаточность, стенокардия, инфаркт миокарда в течение 1 года перед включением в исследование, неконтролируемая артериальная гипертензия; некомпенсированный сахарный диабет; язвенная болезнь желудка, 12-ПК и др. в стадии обострения);
- Острые или активные хронические инфекции или другие состояния и заболевания, которые могли бы препятствовать проведению лечения в рамках протокола (в т.ч. хроническая диарея и/или синдром мальабсорбции);

- Беременность или кормление грудью;
- Признаки кишечной непроходимости;
- Другие злокачественные опухоли в анамнезе, кроме адекватно пролеченного базально-клеточного рака или рака шейки матки *in situ*;
- Обширное хирургическое вмешательство в течение 28 дней до включения в исследование.

Режимы лекарственного лечения больных распространенным КРР

В нашей работе все больные распространенным КРР в качестве I линии лекарственного лечения получали ХТ на основе комбинации: oxa / iri / тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин. Были разработаны и изучены 2 режима лечения. Первая группа получала лечение в 2015–2016 гг. На основании нашего опыта применения 2-недельных трехкомпонентных режимов с длительными инфузиями 5-ФУ режим модифицировали: оксалиплатин и иринотекан вводили 1 раз в 2 недели. Эта группа пациентов получала лечение в 2017–2018 гг.

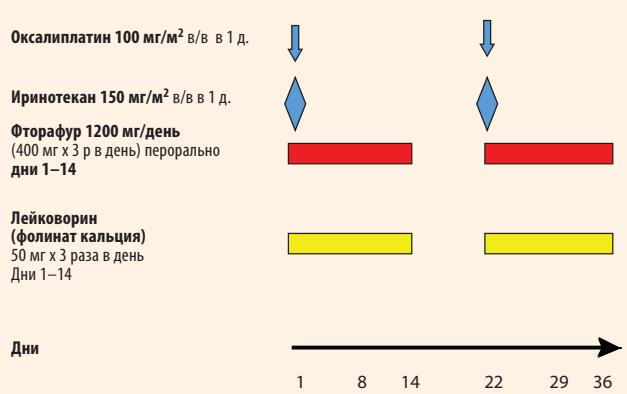
Режим лечения в подгруппе I:

- Иринотекан 150 мг/м², вводился в виде 90-минутной внутривенной (в/в) инфузии, в 1-й день цикла;
- Оксалиплатин 100 мг/м², вводился в виде 2-часовой в/в инфузии, в 1-й день цикла;
- Тегафур (Фторафур®) (Grindex, Латвия) использовали перорально, в дозе 1,2 г (400 мг 3 раза в день), ежедневно, в 1–14 дни цикла;
- Лейковорин (кальция фолинат) использовали в дозе 50 мг × 3 раза в день, за 15–20 минут до приема тегафура (Фторафур®), ежедневно, в 1–14 дни цикла.

Цикл лечения – 21 день (рис. 1).

Рисунок 1. Режим лечения в подгруппе I

Figure 1. Therapy regimen in subgroup I



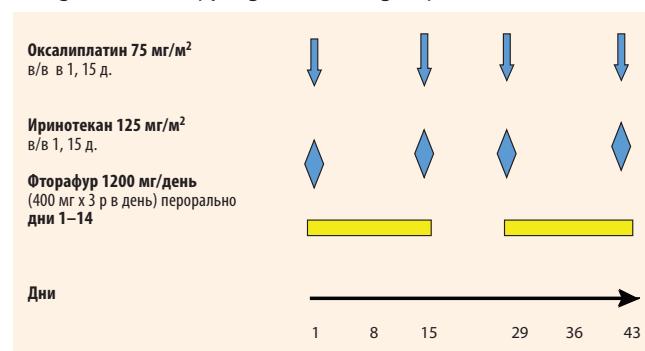
Режим лечения в подгруппе II:

- Иринотекан 125 мг/м², вводился в виде 90-минутной в/в инфузии, в 1 и 15 дни цикла.
- Оксалиплатин 75 мг/м², вводился в виде 2-часовой в/в инфузии, в 1 и 15 дни цикла.
- Тегафур (Фторафур®) (Grindex, Латвия) использовали перорально, в дозе 1,2 г (400 мг 3 раза в день), ежедневно, в 1–14 дни цикла.

Интервал между лечением – 14 дней (рис. 2).

Рисунок 2. Режим лечения в подгруппе II

Figure 2. Therapy regimen in subgroup II



Лечение прекращали в случае ПЗ или развития неприемлемой токсичности, требовавшей отмены лечения.

Оценка эффективности и безопасности лечения. Модификация доз химиопрепаратов в случае возникновения нежелательных явлений

Проводили оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения и безопасности применения вышеуказанных режимов I линии лекарственной терапии распространенного КРР.

Объективную оценку эффективности лечения вышеуказанных больных распространенным КРР проводили в соответствии с критериями RECIST [32] каждые 2 мес. на основании данных комплексного контрольного обследования. При появлении признаков, косвенно указывающих на ПЗ, обследование больных проводили внепланово.

С целью мониторинга побочных эффектов клинический и биохимический анализ крови выполнялись еженощедельно.

Оценку степени выраженности нежелательных явлений, возникающих в процессе лекарственной терапии, осуществляли в соответствии со стандартной шкалой токсичности NCI CTCAE (National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 4.0 (2009).

Статистический анализ и графическое оформление полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью программного пакета Statistica 10.0. Статистический анализ проводили 21.03.2019 г. Оценку выживаемости больных осуществляли методом Каплана – Майера.

При развитии побочных эффектов II ст. (нейтропения, тромбоцитопения, диарея, ладонно-подошвенный синдром) прием тегафура (Фторафур®) прекращали досрочно. Если к началу очередного курса лечения проявления токсичности прекращались, дальнейшее лечение проводили с использованием полных доз oxa и iri и сниженной (до 800 мг) дозы тегафура (Фторафур®).

Если к началу очередного курса лечения проявления токсичности II ст. сохранялись, лечение тегафуром (Фторафур®), iri и oxa откладывали на 1–2–3 нед. (до прекращения токсичности). Затем использовали уменьшенную до 800 мг дозу тегафура (Фторафур®). Дозы oxa и iri не изменялись.

Таблица 1. Меры, принимаемые при развитии ПСН

Table 1. Measures taken during the development of right ventricular failure (RVF)

Проявления нейротоксичности	≤ 7 дней	> 7 дней	Сохраняющаяся между циклами
Холодовая дизестезия	100%	100%	100%
Парестезия или дизестезия	100%	100%	Использовать оха только в 1-й день, тегафур (Фторафур®) продолжить
Парестезия или дизестезия с болевым синдромом	100%	Использовать оха только в 1 день (50%)	Отменить оха, дозу тегафура (Фторафур®) и Лейковорина оставить без изменений
Парестезия или дизестезия с функциональными нарушениями			Прекратить лечение по протоколу

При первом эпизоде диареи \geq III ст. и/или нейтропении \geq III ст. дозу iri снижали до 100 мг/м², тегафура (Фторафур®) до 800 мг в сутки. При повторном эпизоде диареи \geq III ст. и/или нейтропении \geq III ст. дозу iri уменьшали до 80 мг/м².

При развитии последующей токсичности (диарея, нейтропения) \geq III ст. лечение по протоколу прекращали.

При повышении печеночных ферментов (АЛТ/АСТ) \geq 5N лечение iri и тегафуром (Фторафур®) прерывали, возобновляли – при снижении АЛТ/АСТ до 3N и ниже. При повышении трансаминаз I-II ст. лечение не откладывали и дозы препаратов не изменяли.

Основным побочным эффектом оха является периферическая сенсорная нейропатия (ПСН). Меры, принимаемые при развитии ПСН, представлены в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее проспективное исследование включено 30 больных распространенным КРР, ранее не получавших лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни, с морфологически верифицированным диагнозом adenокарциномы толстой кишки и получивших в рамках настоящего исследования в качестве I линии лекарственного лечения ХТ на основе комбинации оха / iri / тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин.

6 пациентов получили трехнедельный режим ХТ (I подгруппа), 24 пациента – двухнедельный режим лечения (II подгруппа). Детальная клинико-морфологическая характеристика больных обеих подгрупп, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

Следует особо отметить, что в I подгруппе метастазы в печени больших размеров (>4 см) выявлены у 4 больных, при этом у 2 пациентов метастазы в печени имели размер >10 см. Во II подгруппе метастазы в печени больших размеров (>4 см) были обнаружены у 10 пациентов.

Таким образом, в исследование в основном были включены пациенты с неблагоприятными (с точки зрения ответа на ХТ) характеристиками: множественное поражение органов метастазами больших размеров.

Эффективность трехнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / iri / тегафур (Фторафур®) + Лейковорин (I подгруппа)

Оценка эффективности трехнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / iri / тегафур (Фторафур®) + Лейковорин проведена у 6 (100%) больных распростра-

Таблица 2. Клинико-морфологическая характеристика больных распространенным КРР, получивших в качестве I линии лекарственного лечения ХТ на основе комбинации оха / iri / тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин

Table 2. Clinical and morphological characteristics of patients with advanced CRC, who received first-line CT based on the combination of oxa/iri/tegafur (Fluororaf®) ± Leucovorin

Характеристики	Подгруппа I (n = 6)	Подгруппа II (n = 24)
Возраст, лет		
• средний	54	54,6
• диапазон	29–73	37–74
Пол, п		
• мужской	3	9
• женский	3	15
Локализация первичной опухоли, п		
• Ободочная кишка	3	13
• Прямая кишка	3	11
Предшествующее хирургическое лечение по поводу первичной опухоли, п:		
• Паллиативная операция	3	11
• Радикальная операция	2	2
• Радикальная операция	1	9
Адьювантная химиотерапия, п	0	3
Лучевая терапия, п	0	2
Синхронное выявление первичной опухоли и метастазов, п	5	-
Число зон опухолевого поражения и отдаленного метастазирования, п		
• 1	0	5
• 2	3	11
• ≥ 3	3	8
Проявления заболевания на момент включения в исследование, п		
• Изолированное метастатическое поражение печени	1	2
• Множественные метастазы в легких	0	2
• Метастазы в печени и легких	1	2
• Метастазы в печени, легких, надпочечнике, костях	0	1
• Метастазы в печени и легких + первичная опухоль	1	0
• Метастазы в печени и легких, л/узлах, костях + первичная опухоль	1	0
• Метастазы в печени + первичная опухоль	1	8
• Метастазы в легких + рецидивная опухоль	1	0
• Метастазы в печени и яичнике	0	1
• Метастазы в печени, яичниках, по брюшине + первичная опухоль	0	2
• Метастазы в лимфоузлы + первичная опухоль	0	1
• Метастазы по брюшине + лимфоузлы + первичная опухоль	0	1
• Брюшина + большой сальник	0	2
• Рецидив	0	2

ненным КРР. Оценка эффективности лечения проводилась у больных, получивших 2 и более курсов ХТ.

Частичная регрессия (ЧР) метастазов достигнута у 4 (66,7%) пациентов, длительная стабилизация болезни (СБ ≥ 6 мес.) отмечена еще у 2 (33,3%) больных. Таким образом, контроль над болезнью (ЧР + СБ ≥ 6 мес.) осуществлен в 100% случаев.

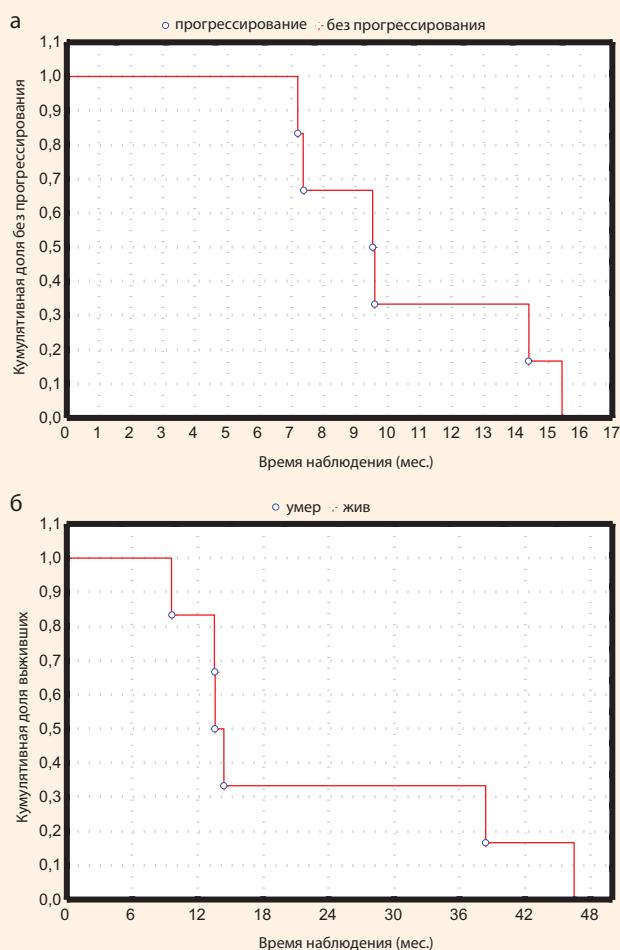
Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в этой подгруппе составила 9,53 мес. (рис. 3а), медиана общей выживаемости (ОВ) – 13,60 мес. (рис. 3б).

Безопасность трехнедельного режима ХТ на основе комбинации oxa / iri / тегафур (Фторафур[®]) + Лейковорин (I подгруппа)

Оценка безопасности трехнедельного режима ХТ на основе комбинации: oxa/iri/тегафур (Фторафур[®]) + Лейковорин в I линии лекарственной терапии проведена у всех 6 больных распространенным КРР. Общее число курсов ХТ в данном режиме составило 57 (100%).

● **Рисунок 3.** Кривые ВБП (а) и ОВ (б) больных распространенным КРР, получивших в качестве I линии лекарственного лечения трехнедельный режим ХТ на основе комбинации oxa / iri / тегафур (Фторафур[®]) + Лейковорин

● **Figure 3.** Curves of PFS (a) and OS (b) of patients with advanced CRC, who received 3-week first-line CT regimen based on the combination of oxa/iri/tegafur (Ftorafur[®]) + Leukovorin



Частоту побочных эффектов рассчитывали на число проведенных курсов ХТ ($n = 57$) (100%), а также на число больных ($n = 6$) (100%) (табл. 3).

Снижение дозы тегафура (Фторафур[®]) на 35% потребовалось у 1 больного в связи с гастроинтестинальной токсичностью (рвота II–III ст.).

У 1 пациента в связи с малой площадью поверхности тела доза тегафура (Фторафур[®]) при первом назначении была снижена до 800 мг/сут.

● **Таблица 3.** Побочные эффекты трехнедельного режима ХТ на основе комбинации oxa / iri / тегафур (Фторафур[®]) + Лейковорин (6 больных, 57 курсов)

● **Table 3.** Side effects of 3-week CT regimen based on the combination of oxa/iri/tegafur (Ftorafur[®]) + Leucovorin (6 patients, 57 courses)

Токсичность	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
	Число больных (%)			
Гематологическая				
Нейтропения		2 (33,3)	1 (16,7)	-
Тромбоцитопения	1 (16,7)	1 (16,7)	-	-
Анемия	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	-
Повышение трансаминаз	3 (50,0)	1 (16,7)	-	-
Негематологическая				
Алопеция	3 (50,0)	3 (50,0)	-	-
Диарея	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	-
Слабость	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	-
Стоматит	1 (16,7)	-	-	-
Рвота	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	-
Тошнота	2 (33,3)	1 (16,7)	-	-
Периферическая сенсорная нейропатия	4 (66,7)	2 (33,3)	-	-
Токсичность				
Число курсов (%)				
Гематологическая				
Нейтропения	7 (12,3)	13 (22,8)	6 (10,5)	-
Тромбоцитопения	11 (19,3)	4 (7,0)	-	-
Анемия	26 (45,6)	4 (7,0)	1 (1,8)	-
Повышение трансаминаз	9 (15,8)	2 (3,5)	-	-
Негематологическая				
Диарея	15 (26,3)	9 (15,8)	4 (7,0)	-
Слабость	17 (29,8)	8 (14,0)	3 (5,3)	-
Стоматит	3 (5,3)	-	-	-
Рвота	11 (19,3)	5 (8,8)	1 (1,8)	-
Тошнота	20 (35,1)	12 (21,1)	-	-
Периферическая сенсорная нейропатия	45 (78,9)	10 (17,5)	-	-

Увеличение интервала до 2 недель было у 4 больных из-за нейтропении II и III ст.

Тромбоцитопения II ст. была причиной увеличения интервала 1–2 недели у 1 пациента.

Эффективность двухнедельного режима ХТ на основе комбинации oxa / iri / тегафур (Фторафур®) (II подгруппа)

Оценка эффективности двухнедельного режима ХТ на основе комбинации oxa / iri / тегафур (Фторафур®) проведена у 23 (95,8%) больных распространенным КРР, получивших от 2 до 11 курсов ХТ. Один пациент был исключен из анализа данных по эффективности вышеуказанного режима лечения, так как уже после 1 курса ХТ пациент прекратил участие в исследовании (у него оценена только токсичность после 1 курса ХТ). Результаты лечения представлены в таблице 4.

● **Таблица 4.** Результаты применения двухнедельного режима ХТ на основе комбинации oxa / iri / тегафур (Фторафур®) у пациентов с распространенным КРР (режим II, n = 23)

● **Table 4.** Results of using 2-week CT regimen based on the combination of oxa/iri/tegafur (Ftorafur®) in patients with advanced CRC (regimen II, n = 23)

Эффект	Число пациентов	%
ЧР (≥6 мес.)	13/23	56,5
СБ ≥6 мес.	6/23	26,1
Контроль болезни (ЧР + СБ ≥6 мес.)	19/23	82,6
ПЗ	4/23	17,4

У 13 (56,5%) больных зарегистрирован частичный ответ на лечение. При этом 4 больным с ЧР опухоли были проведены радикальные операции, затем – адьювантная ХТ. В настоящее время двое из них находятся под наблюдением, без признаков заболевания, у двух пациентов зарегистрировано прогрессирование болезни в виде появления метастазов в легких, ВБП – 10 мес. Паллиативное удаление метастатически пораженного яичника с одномоментным закрытием ileostomy удалось провести пациентке с метастазами в печени, яичниках и по брюшине. У 6 (26,1%) больных была достигнута СБ ≥6 мес., со значительным снижением уровня опухолевых маркеров. Таким образом, контроль над болезнью (ЧР + СБ ≥6 мес.) осуществлен в 82,6% случаев.

У 4 (17,4%) пациентов отмечено ПЗ. У 2 из них прогрессирование болезни было зарегистрировано через 4,2 и 5 мес. от начала лечения в виде появления метастазов в костях, при этом контроль над болезнью в печени и со стороны первичной опухоли сохранялся. У 1 пациента с массивным опухолевым поражением, асцитом, музинозной adenocarcinomой прогрессирование отмечено уже после 2 курсов ХТ. У другого пациента с неудаленной первичной опухолью, поражением яичников, брюшины и высоким уровнем MSI прогрессирование болезни также отмечено после 2 курсов ХТ.

Медиана ВБП в этой подгруппе составила 8,73 мес. (рис. 4а), медиана ОВ – 17,24 мес. (рис. 4б).

Одна пациентка была исключена из анализа данных по ОВ в связи со смертью не от онкологического заболевания.

Безопасность двухнедельного режима ХТ на основе комбинации oxa / iri / тегафур (Фторафур®) (II подгруппа)

Оценка безопасности двухнедельного режима ХТ на основе комбинации oxa / iri / тегафур (Фторафур®) в I линии лекарственной терапии проведена у всех 24 больных распространенным КРР. Общее число курсов ХТ в данном режиме составило 175 (100%).

Частоту побочных эффектов рассчитывали на число проведенных курсов ХТ ($n = 175$) (100%), а также на число больных ($n = 24$) (100%) (табл. 5).

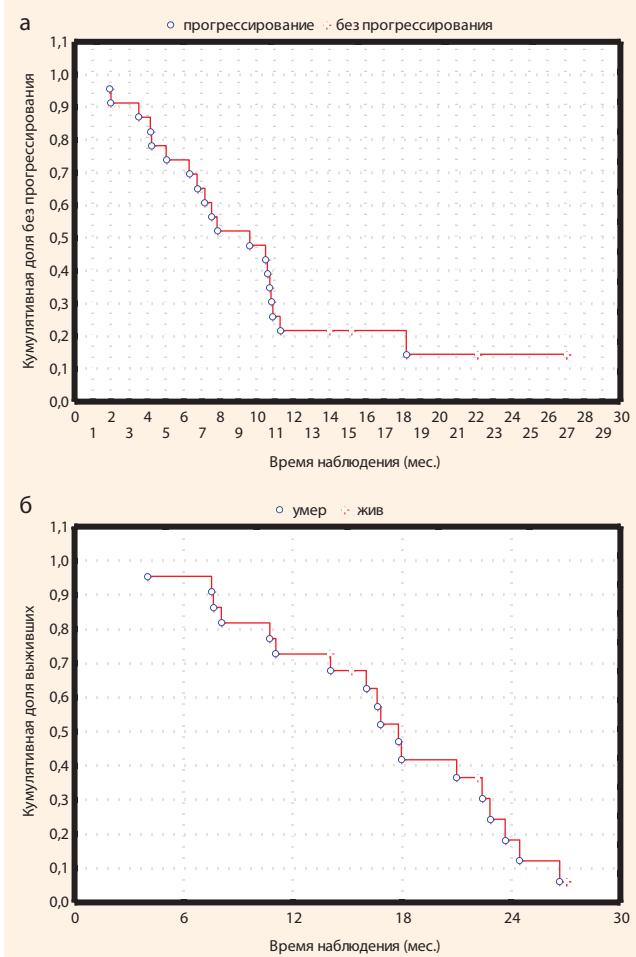
Общая эффективность ХТ на основе комбинации oxa / iri / тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин (I + II подгруппы)

Медиана ВБП в общей группе (I + II подгруппы) ($n = 29$) составила 9,57 мес. (рис. 5а), медиана ОВ – 16,8 мес. (рис. 5б).

Одна пациентка была исключена из анализа данных по ОВ в связи со смертью не от онкологического заболевания.

● **Рисунок 4.** Кривые ВБП (а) и ОВ (б) больных распространенным КРР, получивших в качестве I линии лекарственного лечения двухнедельный режим ХТ на основе комбинации oxa / iri / тегафур (Фторафур®)

● **Figure 4.** Curves of PFS (a) and OS (b) of patients with advanced CRC, who received 2-week first-line CT regimen based on the combination of oxa/iri/tegafur (Ftorafur®)



- **Таблица 5.** Побочные эффекты двухнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / iri / тегафур (Фторафур®) (режим II) (24 больных, 175 курсов)
- **Table 5.** Side effects of 2-week CT regimen based on the combination of oxa/iri/tegafur (Ftorafur®) (regimen II) (24 patients, 175 courses)

Токсичность	Число больных (%)			
	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Гематологическая				
Нейтропения	8 (33,3)	5(20,8)	3(12,5)	2(8,3)
Тромбоцитопения	4(16,7)	2 (8,3)	1(4,2)	-
Анемия	5(20,8)	3 (12,5)	-	-
Негематологическая				
Алопеция	4 (16,7)	20 (83,3)	-	-
Диарея	10 (41,7)	7 (29,2)	2 (8,3)	-
Слабость	13 (54,2)	4 (16,7)	1 (4,2)	-
Стоматит	2 (8,3)	-	-	-
Рвота	4 (16,7)	-	-	-
Тошнота	14 (58,3)	3 (12,5)	1 (4,2)	1 (4,2)
Повышение трансаминаз	3 (12,5)	1 (4,2)	1 (4,2)	-
Периферическая сенсорная нейропатия	14 (58,3)	8 (33,3)	-	-
Токсичность	Число курсов (%)			
Гематологическая				
Нейтропения	70 (40,0)	37 (21,1)	11 (6,3)	6 (3,4)
Тромбоцитопения	32 (18,3)	12 (6,9)	1 (0,6)	-
Анемия	38 (21,7)	7 (4,0)	-	-
Негематологическая				
Диарея	44 (25,1)	31 (17,7)	16 (9,1)	-
Слабость	68 (38,9)	36 (20,6)	10 (5,7)	-
Стоматит	3 (1,7)	-	-	-
Рвота	11(6,3)	6 (3,4)	2 (1,1)	-
Тошнота	41 (23,4)	22(12,6)	4(2,3)	2(1,1)
Повышение трансаминаз	18(10,3)	9(5,1)	2(1,1)	-
Периферическая сенсорная нейропатия	81 (46,3)	14(8,0)	-	-

ОБСУЖДЕНИЕ

Трехкомпонентные режимы – наилучший выбор для пациентов, нуждающихся в быстром ответе на лечение и выраженному уменьшении объема опухоли, эффективность этих режимов подтверждена многими исследователями [20–22, 24–29]. Так, в исследовании III фазы GONO сравнили 2 режима: FOLFIRI и FOLFOXIRI у 244 пациентов

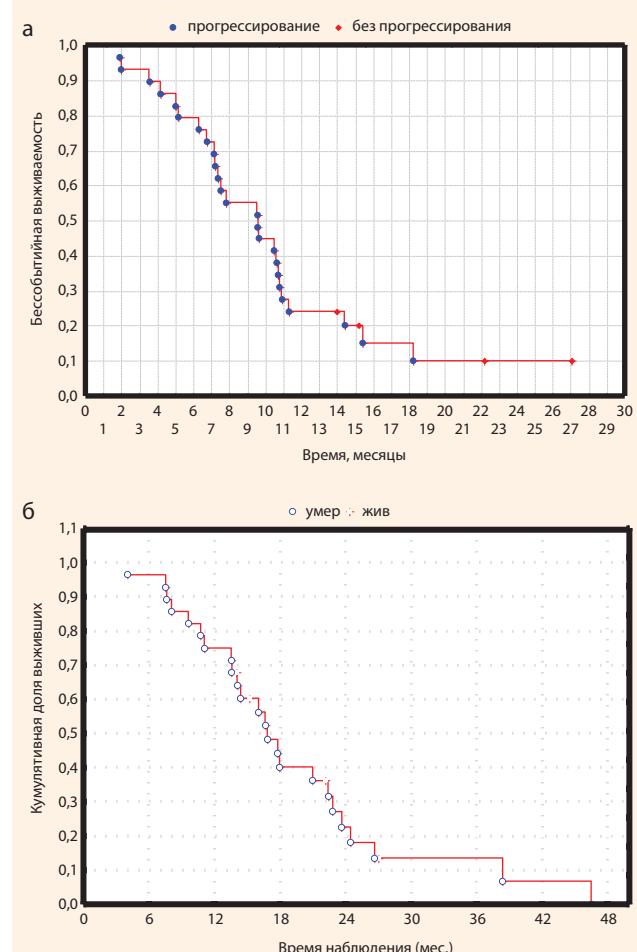
с распространенным КРР. Эффективность составила 34 и 60% ($p = 0,0001$), контроль над болезнью – 68 и 81% соответственно. Повышение эффективности повлияло и на увеличение медианы ОВ, которая достигла 22,6 мес. в группе FOLFOXIRI против 16,7 месяцев – в контрольной группе. При этом почти в 2 раза увеличилась частота нейтропении III–IV ст. (50% vs 28%) и диареи III–IV ст. (20% против 12%). Периферическая сенсорная нейропатия II–III ст. (19% против 0%) также наблюдалась при тройной комбинации [28].

Vasile E. и соавт. изучили комбинацию капецитабина с охой и iri («XELOXIRI»), при использовании которой частота объективных эффектов достигла 67%. Однако у трети больных данный режим сопровождался нейтропенией и диареей III–IV ст. [21].

Интересны результаты корейского исследования II фазы трехкомпонентного режима «TIROX» с использованием перорального фторпиримидина на основе тегафура –

● **Рисунок 5.** Кривые ВБП (а) и ОВ (б) больных распространенным КРР, получивших в качестве I линии лекарственного лечения ХТ на основе комбинации оха / iri / тегафур (Фторафур®) ± Лейковорин (I + II подгруппы)

● **Figure 5.** Curves of PFS (a) and OS (b) of patients with advanced CRC, who received first-line CT regimen based on the combination of oxa/iri/tegafur (Ftorafur®) ± Leucovorin (subgroups I + II)



S-1. В исследование было включено 43 пациента. Режим включал: оха в дозе 85 мг/м² в день 1; iri 150 мг/м² в день 1, S-1 80 мг/м² в день, с 1 по 14 дни трехнедельного цикла. Медиана ВБП составила 10 мес., медиана ОВ – 19,2 мес. Нейтропения III–IV ст. отмечена в 45,2% случаев, фебрильная нейтропения – в 9,5%, диарея III–IV ст. – в 7,1%, рвота – в 9,5% случаев [33].

При использовании трехкомпонентного режима ХТ у наших пациентов контроль над болезнью во II группе составил 82,6%, ЧР – 56,5%, что сопоставимо с данными литературы. Медиана ВДП составила 8,73 мес., что также сопоставимо с данными исследований. При этом медиана ОВ оказалась несколько менее ожидаемой – 17,24 мес., что может быть объяснено несколькими причинами. Во-первых, тем, что у большей части пациентов, включенных в исследование, наблюдалось множественное, полиорганное, массивное опухолевое поражение: более чем у 83,3% (25/30) пациентов в общей группе метастазы отмечены в ≥2 органах, у трети больных (36,7%) опухолью были поражены ≥3 органов. Метастазы в печени больших размеров (≥ 4 см) зарегистрированы почти у половины пациентов (n = 14). Во-вторых, тем, что часть пациентов (7/29 (24,1%)) могли, но не получали противоопухолевой терапии во второй линии.

По данным ряда исследований, новые комбинации ХТ с моноклональными антителами у больных с нерезектабельными метастазами КРР позволили выполнить радикальное хирургическое вмешательство у 2–12% больных [34, 35]. В нашем исследовании при использовании режима ХТ на основе комбинации оха / iri / тегафур (Фторафур[®]) 4 пациента (16,7%) были радикально прооперированы, 1 больному выполнена циторедуктивная операция. Полученные результаты могут быть сравнимы с достижением резектабельности опухоли при использовании таргетных препаратов.

Побочные эффекты разработанного нами двухнедельного режима ХТ на основе комбинации оха / iri / тегафур (Фторафур[®]) (режим II) были менее выраженным и достаточно управляемыми. Частота нейтропении III–IV ст. была <10% (от числа проведенных курсов) (у 20,8% пациентов) (против 45–50%, по данным литературы), фебрильная нейтропения зарегистрирована при проведении 2 (1,1%) курсов. Тромбоцитопения II ст. (6,9 % курсов) и III ст. (0,6% курсов) послужили причиной увеличения интервала между курсами. Диарея I–II ст. была следствием 42,8% курсов, III ст. – <10% vs 20% – при FOLFOXIRI и 30% – при XELOXIRI (III–IV ст.). При использовании режима TIROX диарея III–IV ст. отмечена в 7,5% случаев, у наших пациентов диарея IV ст. не наблюдалось. Уменьшение частоты и степени выраженности побочных эффектов II режима по сравнению с данными литературы и его лучшую переносимость можно объяснить использованием более низких доз iri и оха (доза iri – 125 мг/м², 1 раз в 2 недели, оха – 75 мг/м², 1 раз в 2 недели). Кроме того, пероральный прием тегафур (Фторафур[®]) также позволял управлять токсичностью, регулируя прием цитостатика, достигая высокой эффективности, сохраняя качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

Полученные нами данные позволяют предположить, что комбинация оха, iri и тегафур (Фторафур[®]) ± Лейковорин является эффективным, безопасным и удобным для амбулаторного применения трехкомпонентным режимом ХТ I линии при распространенном КРР. Учитывая приемлемый профиль токсичности, данная комбинация может быть использована у ослабленных пациентов с диссеминированным КРР.



Поступила / Received 14.10.2019

Отрецензирована / Review 29.10.2019

Принята в печать / Accepted 06.11.2019

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России; 2015. 250 с. Режим доступа: https://nmicr.ru/upload/doc/2017/170914_zno_v_2015.pdf.
- Манюк Л.В., Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. и др. Фторафур – первый пероральный фторпиримидин в терапии метастатического колоректального рака. *Современная онкология*. 2001;(34):32–34.
- Семенов Н.Н. Комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень. *Русский медицинский журнал*. 2002;(24):1109–1111. Режим доступа: https://www.rmj.ru/archive/onkologiya_5/.
- Тюляндик С.А., Трякин А.А., Федягин М.Ю. Химиотерапия больных распространенным раком толстой кишки. *Современная онкология*. 2010;(2):18–24. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/contemporary/contemporary-02-2010/khimioterapiya_bolnykh_rasprostranennym_rakom_tolstoy_kishki/.
- Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Бесова Н.С. Современные достижения в клинической химиотерапии злокачественных опухолей. *Российский биотерапевтический журнал*. 2003;2:15–26.
- Доброда Н.В. Комбинация тегафура (фторафура), лейковорина и оксалиплатина (TELVOX) – новый эффективный режим 1-й линии химиотерапии при метастазах колоректального рака. *Русский медицинский журнал*. 2011;1:18–24. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Kombinaciya_Tegafura_Ftorafur_Leykovorina_i_Oksaliplatina_TELVOX_novyj_effektivnyj_rezhim_1_liniij_himioterapii_pri_metastazah_kolorektalnogo_raka/.
- Личиницер М.Р., Семенов Н.Н. Новые горизонты в применении оксалиплатина (элоксатина). *Фарматека*. 2004;(18):21–25. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5833>.
- Личиницер М.Р. Оксалиплатин (элоксатин): новые возможности лечения больных раком и лимфомой. *Международный журнал медицинской практики*. 2001;(2):69–72.
- Личиницер М.Р. Оксалиплатин (элоксатин): новые возможности лечения больных раком и лимфомой. *Провизор*. 2001;(19):39–41. Режим доступа: http://provisor.com.ua/archive/2001/N19/art_39.php.
- Семенов Н.Н. Активность оксалиплатина (элоксатина) при платиночувствительных опухолях. *Фарматека*. 2005;(18):63–65. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6343>.
- Жукова Л.П., Личиницер М.Р., Семенов Н.Н. и др. Исследование эффективности и безопасности схемы иринекан (иринотекан) + фторурацил + лейковорин в 1-й линии химиотерапии метастатического колоректального рака. *Фарматека*. 2007;(18):84–86. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7019>.
- Гуторов С.Л. Иринотекан в лечении рака толстой кишки. *Русский медицинский журнал*. 2005;(13):884–887. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Irinotekan_v_lechenii_raka_tolstoy_kishki/.
- Доброда Н.В. Применение кседолы в лечении метастатического колоректального

- рака. *Фарматека*. 2010;(17):44–50. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7975>.
14. Доброда Н.В. Применение кседолы в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком. *Онкология*. 2011;(1):41–45.
 15. Личиницер М.Р., Семенов Н.Н., Пашенко Н.В. Капецитабин (кседола) в лечении колоректального рака и рака молочной железы: новые возможности. *Фарматека*. 2002;(12):17–20. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5680>.
 16. Федянин М.Ю., Трякин А.А. Капецитабин и фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований. *Фарматека*. 2011;(17):20–26. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8228>.
 17. Федянин М.Ю., Трякин А.А. Капецитабин и флуороурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований. *Клиническая онкология*. 2012;1:115–118. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8228>.
 18. Chau I., Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what when and how? *Br J Cancer*. 2009;100(11):1704–1719. doi: 10.1038/sj.bjc.6605061.
 19. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229–237. doi: 10.1200/JCO.2004.05.113.
 20. Masi G., Loupakis F., Pollina L. et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg*. 2009;249(3):420–425. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819a0486.
 21. Vasile E., Masi G., Fornaro L. et al. A multicenter phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;100(11):1720–4. doi: 10.1038/sj.bjc.6605075.
 22. Ychou M., Viret F., Kramar A. et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62(2):195–201. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-007-0588-3>.
 23. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M. et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22:1209–1214. doi: 10.1200/JCO.2004.11.037.
 24. Даренская А.Д., Доброда Н.В. Первый опыт применения нового режима химиотерапии на основе тройной комбинации: иринотекан + оксалиплатин + длительная инфузия 5-фторурацила в I линии лекарственной терапии метастатического колоректального рака. *Онкологическая колопроктология*. 2018;1:50–66. doi: <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-1-50-66>.
 25. Даренская А.Д., Доброда Н.В. Новый режим первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака. *Фарматека*. 2014;8:57–61.
 26. Darenkaya A., Dobrova N.V., Lichinitser M.R. Oxaliplatin, irinotecan, and fluorouracil in the prolonged regimen for the first-line therapy of metastatic colorectal cancer: New therapy regimen. *J Clin Oncol*. 2015;33(Suppl):e14617.
 27. Даренская А.Д., Доброда Н.В., Жукова Л.Г. и др. Клинический случай успешного лечения метастатического колоректального рака с достижением полного патоморфологического ответа (первая линия химиотерапии). *Фарматека*. 2016;8:93–99.
 28. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1670–1676. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0928.
 29. Gruenberger T., Bridgewater J.A., Chau I. et al. Randomized, phase II study of bevacizumab with mFOLFOX6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: resectability and safety in OLIVIA. *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl 15):3619. doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.3619.
 30. Вахабова Ю.В., Доброда Н.В., Личиницер М.Р. Комбинация томудекс (ралитрексид) и фотрафур (теграфур) – новый эффективный режим химиотерапии при метастазах колоректального рака. В кн.: Чиссов В.И., Давыдов М.И. (ред.). *Онкология: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008:705–710.
 31. Доброда Н.В., Вахабова Ю.В., Личиницер М.Р. Химиотерапия 1-й линии при метастазах колоректального рака: томудекс и фотрафур. *Медицинский вестник*. 2008;35(462):22–23.
 32. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205–216. doi: 10.1093/jnci/92.3.205.
 33. Kim S.Y., Hong Y.S., Shim E.K., Kong S.-Y., Shin A., Baek J.Y., Jung K.H. S-1 plus irinotecan and oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a prospective phase II study and pharmacogenetic analysis. *Br J Cancer*. 2013;109(6):1420–1427. doi: 10.1038/bjc.2013.479.
 34. Van Cutsem E., Lang I., Folprecht G. et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): the influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: updated data from the CRYSTAL trial. *J Clin Oncol*. 2010. Gastrointestinal Cancers Symposium;28(abstr.)4000. Available at: <https://slideplayer.com/slide/9261952/>.
 35. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):663–671. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8397.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. A. Gertsen MROI branch of the FSB «NMIRTS» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2015. 250 c. (In Russ.) Available at: https://nmicr.ru/upload/doc/2017/170914_zno_v_2015.pdf,
2. Manzyuk L.V., Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A. et al. Ftorafur: the first oral fторпиримидин in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology*. 2001;3(4):32–34. (In Russ.)
3. Semenov N.N. Combined treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2002;(24):1109–1111. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/archive/onkologiya_5/_
4. Tjulandin S.A., Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu. Chemotherapy in patients with advanced colon cancer. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology*. 2010;(2):18–24. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/contemporary/contemporary-02-2010/khimioterapiya_bolnykh_rasprostrannennym_rakom_tolstoy_kishki/_
5. Gorbunova V.A., Orel N.F., Besova N.S. Recent advances in clinical chemotherapy of malignant tumors. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal*. 2003;2:15–26. (In Russ.)
6. Dobrova N.V. Combination of tegafur (ftorafur), leucovorin and oxaliplatin (TELVOX): a new effective regimen for first-line treatment of colorectal cancer metastases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2011;1:18–24. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Kombinaciya_Tegafura_Ftorafur_Leykovorina_i_Oksaliplatina_TELVOX_novyj_effektivnyj_rezhim_I_liniij_himioterapii_pri_metastazah_kolorektalnogo_raka/_
7. Lichinitser M.R., Semenov N.N. New horizons for oxaliplatin (eloxatin). *Farmateka = Pharmateca*. 2004;(18):21–5. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5833>
8. Lichinitser M.R. Oxaliplatin (eloxatin): new treatment options for cancer and lymphoma patients. *Provisor = Pharmaceutist*. 2001;(19):39–41. (In Russ.) Available at: http://provisor.com.ua/archive/2001/N19/art_39.php
10. Semenov N.N. Activity of oxaliplatin (eloxatin) in platinum-sensitive tumors. *Farmateka = Pharmateca*. 2005;(18):63–65. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6343>
11. Zhukova L.G., Lichinitser M.R., Semenov N.N. et al. Efficacy and safety of a combination of irinotecan(irinotecan) + fluorouracil + leucovorin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Farmateka = Pharmateca*. 2007;(18):84–86. Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7019>
12. Gutorov S.L. Irinotecan in the treatment of colon cancer. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2005;(13):884–7. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Irinotekan_v_lechenii_raka_tolstoy_kishki/_
13. Dobrova N.V. Xeloda in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Farmateka = Pharmateca*.

- Pharmateca* 2010;(17):44–50. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7975_
14. Dobrova N.V. Xeloda in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Onkologiya = Oncology*. 2011;(1):41–45. (In Russ.)
 15. Lichinitser M.R., Semenov N.N., Paschenko N.V. Capecitabine (xeloda) in the treatment of colorectal and breast cancers: new opportunities. *Farmateka = Pharmateca*. 2002;(12):17–20. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5680_
 16. Fedyanin M. Yu., Tryakin A. A. Capecitabine and fluorouracil in the treatment of colorectal and gastric cancers: analysis of direct comparison studies. *Farmateka = Pharmateca*. 2011;(17):20–26. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8228_
 17. [Fedyanin M. Yu., Tryakin A. A. Capecitabine and fluorouracil in the treatment of colorectal and gastric cancers: analysis of direct comparison studies. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology*. 2012;1:115–118. (In Russ.) Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8228_
 18. Chau I., Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what when and how? *Br J Cancer*. 2009;100(11):1704–1719. doi: 10.1038/sj.bjc.6605061.
 19. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229–237. doi: 10.1200/JCO.2004.05.113.
 20. Masi G., Loupakis F., Pollina L. et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg*. 2009;249(3):420–425. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819a0486.
 21. Vasile E., Masi G., Fornaro L. et al. A multicenter phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;100(11):1720–4. doi: 10.1038/sj.bjc.6605075.
 22. Ychou M., Viret F., Kramar A. et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemotherapy Pharmacol*. 2008;62(2):195–201. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-007-0588-3>.
 23. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M. et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22:1209–1214. doi: 10.1200/JCO.2004.11.037.
 24. Darenkaya A.D., Dobrova N.V. Triple combination of irinotecan + oxaliplatin + 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: first experience with a new treatment regimen. *Oncologicheskaya koloproktologiya = Colorectal oncology*. 2018;1:50–66. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-1-50-66>.
 25. Darenkaya A.D., Dobrova N.V. New regimen of first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Farmateka = Pharmateca*. 2014;8:57–61. (In Russ.)
 26. Darenkaya A., Dobrova N.V., Lichinitser M.R. Oxaliplatin, irinotecan, and fluorouracil in the prolonged regimen for the first-line therapy of metastatic colorectal cancer: New therapy regimen. *J Clin Oncol*. 2015;33(Suppl):e14617.
 27. Darenkaya A.D., Dobrova N.V., Zhukova L.G. et al. Successful treatment of metastatic colorectal cancer with achieving complete pathological response (first-line chemotherapy): a case report. *Farmateka = Pharmateca*. 2016;8:93–99. (In Russ.)
 28. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1670–1676. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0928.
 29. Gruenberger T., Bridgewater J. A., Chau I. et al. Randomized, phase II study of bevacizumab with mFOLFOX6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: resectability and safety in OLIVIA. *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl 15):3619. doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.3619.
 30. Vakhanova Yu.V., Dobrova N.V., Lichinitser M.R. Combination of tomudex (raltitrexed) and fltorafur (tegafur): a new effective chemotherapy regimen for colorectal cancer metastases. In: Chissov V.I., Davydov M.I. (eds.). *Oncology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008:705–710. (In Russ.)
 31. Dobrova N. V., Vakhanova Yu. V., Lichinitser M. R. First-line chemotherapy for colorectal cancer metastases: tomudex and fltorafur. *Meditinskii vestnik = Medical Bulletin*. 2008;35(462):22–23. (In Russ.)
 32. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205–216. doi: 10.1093/jnci/92.3.205.
 33. Kim S.Y., Hong Y.S., Shim E.K., Kong S.-Y., Shin A., Baek J.Y., Jung K.H. S-1 plus irinotecan and oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a prospective phase II study and pharmacogenetic analysis. *Br J Cancer*. 2013;109(6):1420–1427. doi: 10.1038/bjc.2013.479.
 34. Van Cutsem E., Lang I., Folprecht G. et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): the influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: updated data from the CRYSTAL trial. *J Clin Oncol*. 2010. Gastrointestinal Cancers Symposium;281(abstr):4000. Available at: <https://slideplayer.com/slide/9261952/>.
 35. Bokemeyer C., Bondarenko I., Makhson A. et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):663–671. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8397.

Информация об авторах:

Доброва Наталья Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 Научно-исследовательского института клинической онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: ndobrova2014@yandex.ru

Даренская Анна Дмитриевна, к.м.н., младший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 Научно-исследовательского института клинической онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: darenskaya@bk.ru

Information about the authors:

Natal'ya V. Dobrova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No 3, Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of Russian Federation; 24, Kashirskoye sh., 115478, Moscow, Russia; e-mail: ndobrova2014@yandex.ru

Anna D. Darenkaya, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No 3, Research Institute of Clinical Oncology No.3, Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of Russian Federation; 24, Kashirskoye sh., 115478, Moscow, Russia; e-mail: darenskaya@bk.ru

Переносимость рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике России

Н.С. Бесова^{✉1}, ORCID:

0000-0002-1693-0523

e-mail: besovans@mail.ru,

Т.А. Титова¹Е.В. Артамонова¹Д.Л. Строяковский²Е.В. Перминова²Д.Ю. Юкальчук³Д.М. Пономаренко³Н.П. Беляк⁴Р.В. Орлова⁴Г.М. Телетаева⁵Е.Ю. Ратнер⁶А.С. Мочалова⁷О.О. Гордеева¹А.С. Жабина⁵С.В. Гамаюнов⁸А.В. Смолин⁹А.Ю. Повышев¹⁰М.И. Андриевских¹¹А.А. Трякин¹И.С. Стилиди¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24² Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26³ Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32⁴ Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5⁵ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68⁶ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29⁷ Группа компаний «Медсик»; 123103, Россия, Москва, ул. Таманская, д. 71⁸ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Научного медицинского исследовательского центра радиологии; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4⁹ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3¹⁰ Окружная клиническая больница; 628012, Россия, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40¹¹ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42

Резюме

Введение. Рамуцирумаб – моноклональное антитело, ингибирующее рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа (VEGFR2). Целью исследования являлся анализ результатов применения рамуцирумаба во 2-й линии лечения больных диссеминированным раком желудка в реальной клинической практике России. **Методы.** В анализ были включены ретроспективные данные из 11 онкологических центров. Оценена специфическая токсичность. **Результаты:** во второй линии лечения рамуцирумаб был назначен 163 больным: в монорежиме – 17, в комбинации с паклитакселом – 104, в комбинации с режимами на основе иринотекана – 42 пациентам. Специфическая для рамуцирумаба токсичность (любой степени) была представлена: носовыми кровотечениями (39,2%), протеинурией > 1 г/день (4,9%), артериальной гипертензией (68%), токсичность 3–4-й степени – кровотечением (4,3%), гастроинтестинальными перфорациями (2,4%), венозными тромбозами (3,6%) и ишемией головного мозга (0,6%), лечение прекращено из-за токсичности у 15 больных (9,2%).

Заключение. Полученные данные соответствуют результатам рандомизированных исследований. Рамуцирумаб в комбинации с иринотеканом и фторприимидинами демонстрирует высокую активность, приемлемую токсичность, может быть рекомендован для практического применения и дальнейшего изучения в сравнительных рандомизированных исследованиях.

Ключевые слова: рамуцирумаб, рак желудка, вторая линия лечения, паклитаксел, иринотекан

Для цитирования: Бесова Н.С., Титова Т.А., Артамонова Е.В., Строяковский Д.Л., Перминова Е.В., Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Беляк Н.П., Орлова Р.В., Телетаева Г.М., Ратнер Е.Ю., Мочалова А.С., Гордеева О.О., Жабина А.С., Гамаюнов С.В., Смолин А.В., Повышев А.Ю., Андриевских М.И., Трякин А.А., Стилиди И.С. Переносимость рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике России. *Медицинский совет*. 2019;(19):104-113. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-104-113.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tolerance of ramucirumab in the second-line therapy of patients with disseminated gastric cancer in the routine clinical practice of Russia

N.S. Besova^{✉1}, ORCID:

0000-0002-1693-0523

e-mail: besovans@mail.ru

T.A. Titova¹E.V. Artamonova¹D.L. Stroyakovskiy²E.V. Perminova²D.Yu. Yukalchuk³D.M. Ponomarenko³N.P. Belyak⁴R.V. Orlova⁴G.M. Teletaeva⁵

E.Yu. Ratner⁶
A.S. Mochalova⁷
O.O. Gordeeva¹

A.S. Zhabina⁵
S.V. Gamayunov⁸
A.V. Smolin⁹

A.Yu. Povyshev¹⁰
M.I. Andrievskikh¹¹
A.A. Tryakin¹

I.S. Stilidi¹

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

² Moscow City Oncology Hospital No. 62; Bldg. 1-26, 27 Istra Township, p/o Stepanovskoe, Krasnogorsk District, Moscow Region, 143423, Russia

³ Regional Cancer Center; 32 Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia

⁴ City Clinical Oncology Center; 3/5 2-ya Berezovaya Alleya, Saint Petersburg, 197022, Russia

⁵ Petrov National Medical Cancer Research Centre, 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia

⁶ Tatarstan Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 29 Sibirski Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia

⁷ Medsi Group; 71 Tamanskaya St., Moscow, 123103, Russia

⁸ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation 4 Koroleva St., Ochninsk, 249036, Russia

⁹ Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3 Gospitalnaya Pl., Moscow, 105094, Russia

¹⁰ District Clinical Hospital; 40 Kalinina St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiisk Autonomous District - Yugra, Tyumen District, 628012, Russia

¹¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia

Abstract

Introduction: Ramucirumab (Ram), a human IgG 1 antibody against vascular endothelial growth factor receptor 2. This multicenter retrospective study aims to reviewed the results of Ram-based therapy as second-line treatment in patients with advanced gastric cancer in a real-life setting. **Methods:** it was an observational, retrospective study carried out in 11 Russian hospitals. Endpoints included safety, overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR). **Results:** 163 patients were included. Ram was used as the second- line in 166 combined with weekly paclitaxel (PTX) in 104 patients or irinotecan-based chemotherapy (mostly FOLFIRI) in 42 patients and as monotherapy in 17 patient. In second line VEGF-related toxicity (all grades) included epistaxis (39,2%), proteinuria >1g/day (4.9%), and arterial hypertension (68%); grade 3-4 toxicity was bleeding (4.3%), perforation (2,4%), venous thrombosis (6,13%) and brain ischemia (0.6%, grade 5). 15 patients (9,2%) discontinued therapy due to toxicity.

Conclusion: These real-life efficacy data of ramucirumab are in line with previous randomized trials. Ramucirumab is well tolerated in daily clinical practice.

Keywords: ramucirumab, gastric cancer, irinotecan, fluoropyrimidine adenocarcinoma, second line treatment

For citation: Besova N.S., Titova T.A., Artamonova E.V., Stroyakovskiy D.L., Perminova E.V., Yukal'chuk D.Yu., Ponomarenko D.M., Belyak N.P., Orlova R.V., Teletaeva G.M., Ratner E.Yu., Mochalova A.S., Gordeeva O.O., Zhabina A.S., Gamayunov S.V., Smolin A.V., Povyshev A.Yu., Andrievskikh M.I., Tryakin A.A., Stilidi I.S. Tolerance of ramucirumab in the second-line therapy of patients with disseminated gastric cancer in the routine clinical practice of Russia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(19):104-113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-104-113.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире. По данным мировой статистики, среди онкологических заболеваний РЖ занимает 5-е место по заболеваемости (4-е – у мужчин, 7-е – у женщин) и 3-е место по смертности (3-е – у мужчин, 5-е – у женщин) [1].

В России в 2017 г. РЖ занял 6-е место (6,0%) в общей структуре онкологической заболеваемости (стр. 4) и 2-е место (9,8%) в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований [2].

По среднероссийскому показателю несвоевременной диагностики (IV ст.) в 2018 г. РЖ занял второе место (39,9%), уступив только раку поджелудочной железы (58,9%). Летальность больных РЖ в течение года с момента установления диагноза составила 47,4% [3].

Основным методом лечения больных диссеминированным РЖ является комбинированная лекарственная терапия на основе фторпириимидинов в сочетании с

производными платины [4–7] или иринотекана [8, 9] (дуплеты). Доказано, что добавление доцетаксела к комбинации фторпириимидинов с платиновыми производными повышает эффективность лечения [10], наиболее распространенным является режим FLOT (24-часовая инфузия 5-фторуродила + оксалиплатин + доцетаксел) [11]. Комбинация химиотерапии (ХТ) с таргетными препаратами оказалась успешной только при опухолях с экспрессией рецепторов к эпидермальному фактору роста 2-го типа (HER2). Трастузумаб в комбинации с цисплатином и капцитабином или 5-фторуродилом при HER2-позитивном РЖ позволил увеличить медиану общей выживаемости (ОВ) больных с 11,1 до 13,8 мес. [12].

Современная лекарственная терапия первой линии позволяет контролировать как развитие опухолевого процесса, так и симптомы заболевания, обеспечивая больным хороший функциональный статус даже при прогрессировании процесса и делая возможным проведение последующих линий лечения.

Вторая линия лекарственной терапии вносит существенный вклад в увеличение общей выживаемости больных. Стандартом является монотерапия препаратами, не вошедшими в состав первой линии лечения, такими как иринотекан, доцетаксел, паклитаксел, эффективность которых одинакова [13–16]. Единственным таргетным препаратом с доказанной эффективностью во второй линии лечения больных дРЖ стал ингибитор рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста 2-го типа (VEGFR2) рамуцирумаб [17]. Его комбинация с паклитакселом по эффективности превзошла паклитаксел в моно-режиме [18]. Сводные результаты клинического исследования рамуцирумаба представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты клинических исследований рамуцирумаба во второй линии лечения больных дРЖ

Table 1. Results of clinical studies of ramucirumab in the second-line therapy in patients with dGC

	REGARD (Fuchs C.S., et al., 2014) [17]		RAINBOW (Wilke H., et al., 2014) [18]	
	Оптимальная симптоматическая терапия	Рамуцирумаб	Паклитаксел	Паклитаксел + рамуцирумаб
МВБП*, мес.	1,3	2,1	2,9	4,4
МОВ**, мес.	3,8	5,2	7,4	9,6

*Медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни.

**Медиана общей выживаемости больных.

Неоангиогенезу принадлежит важная роль в опухолевой прогрессии. В нормальных тканях ангиогенез обеспечивает репродукцию, развитие и репарацию тканей. В опухолевой ткани формируется патологическая, функционально неполноценная сосудистая сеть, которая не обеспечивает адекватную доставку кислорода, что усугубляет гипоксию, постоянно стимулируя выработку сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и гиперэкспрессию рецепторов к нему (VEGFR) в ткани опухоли. Показано, что высокие уровни VEGF и VEGFR коррелируют с ускорением темпа роста опухоли, увеличением ее метастатического потенциала, что является негативным фактором прогноза выживаемости больных.

Ключевую роль в неоангиогенезе играет VEGFR-2 [19]. Как показали доклинические исследования, ингибирование VEGF, VEGFR-2 или их сигнальных путей приводит к подавлению роста опухоли [20].

Рамуцирумаб – моноклональное антитело, которое селективно с высокой степенью аффинности связывается с VEGFR-2, блокируя, таким образом, соединение всех лигандов VEGF с этой мишенью [21, 22].

Согласно результатам I фазы клинических испытаний, дозолимитирующими видами токсичности рамуцирумаба при еженедельном введении в дозе от 2 до 16 мг/кг являются артериальная гипертензия (при дозах 10 мг/кг/нед. и 16 мг/кг/нед.) и тромбоз глубоких вен при дозе

16 мг/кг/нед., максимально переносимая еженедельная доза составила 13 мг/кг. При введении рамуцирумаба в дозе 6–10 мг/кг каждые 2 недели или в дозе 15–20 мг/кг каждые 3 недели дозолимитирующими видами токсичности не было отмечено, максимально переносимая доза не была определена. Период полуыведения рамуцирумаба в равновесном состоянии при введении 1 раз в 2 недели в дозах 8–16 мг/кг колеблется от 200 до 300 часов (8,3–12,5 сут.) [21].

Для дальнейших клинических испытаний был рекомендован 2-недельный режим введения препарата по 6–8 мг/кг. Разовая доза 8 мг/кг, вводимая каждые 2 недели, и была применена в последующих международных клинических исследованиях.

Одной из общих проблем рандомизированных исследований является достаточно строгий отбор пациентов. Кроме того, многоцентровые международные клинические исследования представляют в основном усредненные результаты для всей когорты испытуемых, эти данные не всегда сопоставимы с результатами, полученными в конкретной стране (популяции). Именно поэтому в настоящее время в мире все шире проводятся наблюдательные исследования, позволяющие оценить эффективность и переносимость препарата в конкретной неотобранный популяции пациентов.

В настоящее время опубликованы результаты практического применения рамуцирумаба в Италии [23] и США [24].

Целью настоящей работы является анализ переносимости рамуцирумаба в составе второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка (дРЖ) в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно была собрана информация о 190 больных, получивших рамуцирумаб в различных учреждениях здравоохранения России: 1 больной получал рамуцирумаб в составе 1-й линии лечения, в составе 2-й линии лечения рамуцирумаб был назначен 166 пациентам, в составе 3-й линии – 16 и в составе 4-й линии – 6 больным.

В данный анализ включено 163 больных дРЖ (табл. 2), получивших хотя бы одно введение рамуцирумаба во второй линии лечения в составе одной из схем:

- рамуцирумаб по 8 мг/кг в дни 1 и 15 + паклитаксел по 80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни каждого 28-дневного цикла (n = 104);
- рамуцирумаб + иринотекан с фторпиримидинами в двух вариантах: рамуцирумаб по 8 мг/кг в дни 1 и 15 + FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м² в 1-й день + Лейковорин 400 мг/м² в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей 48-часовой внутривенной инфузией 5-ФУ в дозе 2400 мг/м²) в дни 1 и 15 каждого 28-дневного цикла (n = 36, т. е. 85,7% больных) или рамуцирумаб по 8 мг/кг в 1-й и 8-й дни цикла + XELIRI (иринотекан 200 мг/м² 90 мин в 1-й день + капцитабин по 1500 мг/м² в сутки в два приема в дни 1–14) с повторяемостью каждый 21 день (n = 4, т. е. 9,5%); 1 пациент получил иринотекан с цисплатином и 1 – в монорежиме;

Таблица 2. Рамуцирумаб во 2-й линии лечения при дРЖ. Характеристика больных (n = 163)
Table 2. Ramucirumab in the second-line therapy for dGC. Characteristics of patients (n = 163)

Характеристики		Режим второй линии			Всего	
		Рам + Пакли	Рам + FOLFIRI	Рам монорежим		
		n = 104 (%)	n = 42 (%)	n = 17 (%)		
Возраст: медиана (min-max)		53,0 (20-78)		54,9 (26-72)		56,5 (45-64)
Пол	мужской	63 (60,6)	24 (57,1)	10 (58,8)	97 (59,5)	
	женский	41 (39,4)	18 (42,49)	7 (41,2)	66 (40,5)	
ECOG	0	16 (15,4)	6 (14,2)	5 (29,4)	27 (16,5)	
	1	72 (69,2)	27 (64,3)	9 (52,9)	108 (66,2)	
	2	16 (15,4)	9 (21,4)	3 (17,6)	28 (17,2)	
Локализация первичной опухоли	Желудок	91 (87,5)	31 (73,8)	11 (64,7)	133 (81,6)	
	Кардиоэзофагеальный переход	13 (12,5)	11 (26,2)	6 (35,3)	30 (18,4)	
Наличие первичной опухоли	Есть	58 (55,8)	27 (64,3)	8 (47,1)	93 (57,0)	
	Нет	46 (44,2)	15 (35,7)	9 (52,9)	70 (42,9)	
Степень дифференцировки аденокарциномы	Высокая или умеренная	20 (19,2)	10 (23,8)	4 (23,5)	34 (20,8)	
	Низкая	49 (47,1)	10 (23,8)	7 (41,2)	66 (40,4)	
	Перстневидноклеточный рак	35 (33,7)	22 (52,4)	6 (35,3)	63 (38,6)	
Число зон метастазирования	1-2	77 (74,0)	23 (54,8)	8 (47,1)	108 (66,2)	
	3 и более	27 (26,0)	19 (45,2)	9 (52,9)	55 (33,8)	
Зоны отдаленного метастазирования	Брюшина	61 (58,7)	31 (73,8)	10 (58,8)	102 (62,6)	
	Асцит ± плеврит	42 (40,4)	24 (57,1)	9 (52,9)	75 (46,0)	
	Забрюшинные л/у	40 (38,5)	14 (33,3)	8 (47,1)	62 (38,0)	
	Печень	27 (26,0)	13 (31,0)	5 (29,4)	45 (27,6)	
	Легкие	12 (11,5)	8 (19,0)	4 (23,5)	24 (14,7)	
	Периферические л/у	12 (11,5)	4 (9,5)	9 (52,9)	25 (15,3)	
	Яичники	12 (12,5)	6 (14,3)	2 (11,8)	20 (12,2)	
	Кости	10 (9,6)	3 (7,1)	0	13 (7,9)	
	Мягкие ткани	8 (7,7)	2 (7,1)	0	10 (6,1)	
	Селезенка	2 (1,9)	0	0	2 (1,2)	
	Головной мозг	0	1 (2,4)	0	1 (0,6)	
Режим первой линии	Монотерапия	3 (2,9)	4 (9,5)	0	7 (4,3)	
	2-компонентный	66 (63,5)	12 (28,6)	5 (29,4)	83 (50,9)	
	3-компонентный	35 (33,6)	26 (61,9)	12 (70,5)	73 (44,8)	
	Таксаны в первой линии	19 (18,3)	27 (64,3)	6 (35,3)	52 (31,9)	

■ рамуцирумаб в монорежиме вводили внутривенно в виде 1-часовой инфузии в дозе 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла ($n = 17$).

Лечение продолжали до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности.

У всех больных была диагностирована HER2-негативная adenокарцинома желудка или кардиоэзофагеального перехода (КЭП) и зарегистрировано прогрессирование болезни на фоне лекарственной терапии 1-й линии или в течение первых 4 месяцев после ее завершения.

Оценка токсичности лечения осуществлялась на каждом цикле в соответствии с международными стандартами¹, для анализа были собраны сведения о специфической токсичности рамуцирумаба как наиболее значимого для клинической работы с антиангиогенными препаратами фактора.

Оценка эффективности лечения выполнялась каждые два 28-дневных цикла согласно критериям RECIST v.1.1 [25] у больных, получивших хотя бы одно введение рамуцирумаба. Распространенность и динамика опухолевого процесса оценивались по результатам эзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового исследования периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, рентгенографии органов грудной клетки, по возможности – компьютерной или магнитно-резонансной томографии брюшной полости, малого таза.

Выживаемость больного без прогрессирования (ВБП) болезни определялась как интервал времени от момента начала ХТ 2-й линии до регистрации прогрессирования процесса или смерти от любой причины, если таковая наступит раньше.

Общая выживаемость (ОВ) больного определялась как интервал времени от момента начала ХТ 2-й линии до регистрации смерти пациента от любой причины.

Анализ выживаемости осуществлялся с помощью модели Каплана – Майера, регрессионный анализ – модели Cox.

Анализ данных выполнен с помощью статистической программы SPSS, версия 21.

Следует отметить широкий возрастной диапазон включенных в исследование больных (от 20 до 78 лет), преобладание в характеристике пациентов неблагоприятных для прогноза эффективности терапии рамуцирумабом клинических факторов [27]: ECOG = 2 (17,2%), ECOG = 1 (66,2%), наличие первичной опухоли (57,0%), высокую частоту (у 79% больных) низкодифференцированного (40,4%) или перстневидноклеточного (38,6%) рака, обширное распространение опухолевого процесса (у 33,8% больных), поражение брюшины (в 62,6% случаев), наличие асцита (у 46% пациентов).

Почти половине больных (44,8%) в 1-й линии лечения была проведена трехкомпонентная ХТ, монохимиотерапия в первой линии была назначена только в 4% случаев. У трети больных (31,9%) в состав ХТ первой линии были включены таксаны, максимальное число больных, получивших таксаны в 1-й линии ХТ (64,1%), выявлено в группе лечения рамуцирумабом с режимами, содержащими иринотекан.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность лечения оценена у 163 пациентов. В целом объективный эффект (ОЭ) был зарегистрирован у 36 из 163 больных (22,1%): полная регрессия опухоли (ПР) составила 3,7%, частичная регрессия (ЧР) – 18,4%. Стабилизация болезни (СБ) была отмечена у 54,6% больных, прогрессирование болезни (ПБ) – у 19% больных, контроль заболевания был достигнут в 76,7% случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования болезни (МВБП) и медиана общей выживаемости (МОВ) составили 6,3 (95% ДИ 5,2–7,3) и 11,3 (95% ДИ 8,0–14,6) месяца соответственно.

ТОКСИЧНОСТЬ

Токсичность терапии, связанная, по мнению врачей, с рамуцирумабом, оценена у всех 163 больных и представлена в таблице 3.

Наиболее частым видом токсичности была артериальная гипертензия, отмеченная у 68,1% больных: у 17,6% пациентов на фоне монотерапии рамуцирумабом, у 52,1 и 54,7% больных на фоне лечения рамуцирумабом с паклитакселом или режимами с иринотеканом соответственно. Однако частота артериальной гипертензии 3–4-й степени была невысока, составляя 2,9 и 2,4% для комбинации рамуцирумаба с паклитакселом или режимами с иринотеканом соответственно. Как правило, артериальная гипертензия поддавалась лекарственному контролю, летальный исход зарегистрирован у 1 больного.

Часто отмечалась кровоточивость в виде кровянистых выделений из носа (у 39,2% больных) или кровоточивости десен (у 15,3% больных). Кровотечения как таковые составили только 4,3%. Тромбозы глубоких вен 3–4-й степени (т.е. осложненные тромбоэмбolicкими эпизодами) зарегистрированы у 10 (6,13%) больных, перфорация желудка наблюдалась у 4 (2,45%) пациентов, у 2 отмечено развитие ДВС-синдрома, у 1 – ишемический инсульт, летальных исходов при этом не было.

Токсичность стала причиной прекращения лечения у 15 (9,2%) больных.

В числе больных, получавших лекарственную терапию рамуцирумабом, 18 человек находились в возрасте 65 лет и старше. Артериальная гипертензия в этой когорте пациентов была отмечена в 88,6% случаев (у 16 больных): 1-й степени – в 17,9% случаев (у 5 человек), 2-й степени – в 32,1% случаев (у 9 пациентов), 3-й степени – в 3,6% случаев (у 1 больного), артериальной гипертензии 4-й степени не зарегистрировано, один пациент скончался от острого нарушения мозгового кровообращения. Геморрагические побочные явления представляли собой кровоточивость слизистой оболочки полости носа, наблюдавшуюся у 15 больных (53,6%), и кровоточивость десен, которую отметили 25 человек (15,3%). Гастроинтестинальных кровотечений не было зарегистрировано ни у одного больного. Венозный тромбоз 3–4-й степени, т.е. осложненный тромбоэмболией легочной артерии, был зафиксирован у одного пациента в виде тромбоэмболии

¹ Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events v 4.03. 2009 Available at: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

мелких ветвей, что совпало с прогрессированием болезни, которое и стало причиной прекращения лечения. Перфораций полого органа также не было отмечено ни у одного пациента.

Побочные эффекты не явились причиной прекращения лечения ни у одного больного пожилого возраста.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Назначение лекарственной терапии 2-й линии при раннем прогрессировании дРЖ на фоне или сразу после завершения 1-й линии лечения является актуальной и сложной задачей. Спектр препаратов, эффективных при данной локализации злокачественной опухоли, довольно узок. Внедрение рамуцирумаба в клиническую практику расширило диапазон возможностей 2-й линии лечения. В международных исследованиях REGARD и RAINBOW рамуцирумаб в монотерапии и в комбинации с паклитакселом позволил добиться МВБП в 2,1 мес. и 5,4 мес., МОВ – 4,4 мес. и 9,6 мес. соответственно. В России на фоне монотерапии рамуцирумабом МВБП составила 2,2 мес., МОВ – 5,6 мес., а в комбинации с паклитакселом – 6,1 и 10,6 мес., что близко к показателям, продемонстрированным в международных исследованиях.

Включение больных в международные клинические исследования требует строгого соответствия всем критериям включения и полного отсутствия критериев исключения. Так, в исследования REGARD и RAINBOW не включали больных с ECOG 2 и пациентов, в анамнезе которых фиксировались любые артериальные тромбоэмболии, включая инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, эпизоды транзиторных ишемических атак и цереброваскулярных нарушений в течение последних 6 месяцев.

перед рандомизацией, а также случаи гастроинтестинальных кровотечений 3-й и более степени тяжести, венозных тромбозов в течение последних 3 месяцев и плохо контролируемой гипертензии.

Подобный подход, с одной стороны, обеспечивает однородность клинических характеристик пациентов, исключает участие больных с высоким риском развития летальных осложнений лечения, но, с другой стороны, проводит селекцию, включая в клиническое исследование пациентов, минимально отягощенных сопутствующими заболеваниями, с наиболее благоприятным прогнозом.

В рутинной практике для назначения того или иного вида лекарственной терапии используются менее жесткие критерии. Если в международные исследования включали больных с функциональным статусом по шкале ECOG 0 или 1, то на практике лечение проводили пациентам с ECOG 2, доля которых при монотерапии рамуцирумабом составила 17,6%, при комбинации рамуцирумаба с паклитакселом – 15,4%, с иринотекан-содержащими режимами – 21,4%. Первая линия лечения больных в рутинной практике России отличалась большей интенсивностью: трехкомпонентные режимы (FLOT или FOLFIRINOX) были назначены в 44,8% случаев, монотерапия – только 4,3% больных. В международных исследованиях основными режимами терапии 1-й линии являлись двухкомпонентные режимы производных платины с фторпиримидинами: 84% в исследовании REGARD и 77% в исследовании RAINBOW, трехкомпонентные режимы в исследовании RAINBOW (23%) в качестве третьего компонента включали эпирибуцин.

Несмотря на высокую интенсивность 1-й линии лечения, переносимость рамуцирумаба во 2-й линии лечения была вполне удовлетворительной. Был зарегистрирован

■ Таблица 3. Токсичность рамуцирумаба во 2-й линии лечения больных дРЖ

■ Table 3. Toxicity of ramucirumab in the second-line therapy for dGC

Побочный эффект	Режим лечения			Всего (n = 163)
	Рамуцирумаб + паклитаксел (n = 104)	Рамуцирумаб + режимы с иринотеканом (n = 42)	Рамуцирумаб в монорежиме (n = 17)	
Артериальная гипертензия:				
1 ст.	85 (52,1%)	23 (54,7%)	3 (17,6%)	111 (68,1%)
2 ст.	54 (51,9%)	11 (26,2%)	0	65 (39,8%)
3 ст.	28 (26,9%)	11 (26,2%)	3 (17,6%)	42 (25,8%)
4 ст.	2 (1,9%)	1 (2,4%)	0	3 (1,84%)
5 ст.	0	0	0	0
	1 (1,0%)	0	0	1 (0,61%)
Кровянистые выделения из носа	35 (33,7%)	26 (61,9%)	3 (17,6%)	64 (39,2%)
Кровоточивость десен	20 (19,2%)	5 (11,9%)	0	25 (15,3%)
Кровотечение 3–4 ст.	4 (3,8%)	3 (7,1%)	0	7 (4,3%)
Протеинурия более 1 г/л	6 (5,8%)	0	2 (11,7%)	8 (4,9%)
Тромбоз 3–4 ст.	3 (2,9%)	2 (4,7%)	0	5 (3,06%)
ТЭЛА	3 (2,9%)	2 (4,8%)	0	5 (3,06%)
Перфорация 3–4 ст.	1 (1,0%)	3 (7,1%)	0	4 (2,45%)
ДВС-синдром	2 (1,9%)	0	0	2 (1,22%)
Ишемический инсульт	1 (1,0%)	0	0	1 (0,61%)
Прекращение лечения из-за токсичности	10 (9,6%)	5 (11,9%)	0	15 (9,2%)

● **Таблица 4.** Специфическая токсичность рамуцирумаба в российском наблюдательном исследовании и в международных исследованиях

● **Table 4.** Specific toxicity of ramucirumab in the Russian observational study and in international studies

Побочный эффект (ПЭ)	Степень ПЭ	Рам моно (n = 17)	REGARD (n = 236)	Рам + пак (n = 104)	RAINBOW (n = 327)	Рам + режимы с ири (n = 42)	RAISE (n = 529)
Артериальная гипертензия	любая	17,6%	16%	52,1%	25%	57,4%	27%
	≥ 3	17,6%	8%	2,9%	15%	2,4%	12%
Кровотечение	любая	17,6%	13%	42,3%	42,2%	61,9%	44%
	≥ 3	0%	3%	3,8%	4,2%	7,1%	1%
Протеинурия	любая	11,7%	3%	5,8%	17%	0	17%
	≥ 3	Нет данных	<1%	Нет данных	1%	0	3%
Венозные тромбозы	любая	0%	5,5%	Нет данных	5,5%	Нет данных	9%
	≥ 3	0%	2,5%	5,8%	3,3%	9,5%	4%
Инфузионные реакции	любая	0%	0,4%	0	5,8%	0	6%
	≥ 3	0	0,4%	0	0,6%	0	1%
Гастроинтестинальные перфорации	любая	0	0,8%	1%	1,2%	7,1%	1,6%
	≥ 3	0	0,8%	1%	1,2%	7,1%	1,6%

только 1 летальный исход в группе лечения рамуцирумабом с паклитакселом (1%), причиной которого стала неконтролируемая гипертензия. В исследовании REGARD побочные эффекты лечения стали причиной смерти 5 больных (2%), в исследовании RAINBOW – 6 (2%). В российской популяции больных при лечении рамуцирумабом с паклитакселом токсичность стала причиной прекращения терапии у 10 больных (9,6%), в исследовании RAINBOW – у 39 (12%).

Таким образом, частота серьезных побочных эффектов, специфичных для рамуцирумаба (табл. 4), отмеченная врачами практического здравоохранения в нашем исследовании, вполне сопоставима с данными международных исследований. Вывод о хорошей переносимости рамуцирумаба при применении в рутинной практике сделан и нашими итальянскими коллегами, зарегистрировавшими артериальную гипертензию 3–4-й степени в 0,6%, кровотечение – в 1,8% случаев.

Комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI во второй линии лечения была изучена в исследовании RAISE [28] у больных диссеминированным колоректальным раком, что позволило нам сопоставить данные о токсичности режима (табл. 4).

Специфическая токсичность рамуцирумаба с режимом FOLFIRI в нашем исследовании была выше, чем в исследовании RAISE. Чаще наблюдались кровотечения 3–4-й степени (7,1% против 1%), тромбоэмболические осложнения (9,5% против 4%), гастроинтестинальные перфорации 3–4-й степени (7,1% против 1,6%), что может быть объяснено различной локализацией первичной опухоли. К примеру, наши американские коллеги в аналогичном ретроспективном исследовании рамуцирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения больных дРЖ из специфических побочных эффектов зарегистрировали лишь артериальную гипертензию 1–2-й степени тяжести у 6,9% пациентов.

Опыт применения рамуцирумаба у пожилых больных дал положительные результаты. Проведение противоопухолевой лекарственной терапии лицам преклонного возраста требует особой осторожности. Как правило, для этой подгруппы пациентов характерны полиморбидность, полипрагмазия, снижение функциональных резервов организма. Однако взвешенный подход к назначению терапии, тщательный мониторинг побочных эффектов и своевременная их коррекция в ходе лечения позволили обеспечить безопасное применение рамуцирумаба у больных 65 лет и старше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ практического опыта применения рамуцирумаба во второй линии лечения больных дРЖ свидетельствует о хорошей переносимости препарата как в моно-режиме, так и в различных комбинациях.

Токсичность рамуцирумаба в составе второй линии лечения больных дРЖ весьма умеренная и не является препятствием для проведения терапии. Наиболее частым побочным эффектом является артериальная гипертензия, которая поддается коррекции антигипертензивными препаратами.

Взвешенный подход к назначению рамуцирумаба лицам пожилого возраста, адекватная коррекция сопутствующих заболеваний и побочных эффектов в ходе лечения обеспечивают его безопасное применение у данного контингента больных.

Анализ опыта применения рамуцирумаба в практическом здравоохранении свидетельствует о его хорошей переносимости, что существенно расширяет возможности лекарственной терапии больных дРЖ.



Поступила / Received 09.10.2019
Отрецензована / Review 27.10.2019
Принята в печать / Accepted 02.11.2019

Список литературы / References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L. Torre LA.,Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: <http://www.oncology.ru/service/statistics/> Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds). *Cancer statistics in Russia in 2017*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2018. (In Russ.) Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/>.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. Режим доступа: <http://www.oncology.ru/service/statistics/> Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds). *State of Cancer Care in Russia in 2018*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2019. 236 с. (In Russ.) Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/>.
4. Vanhoefen U., Rougier P., Wilke H., et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Co-operative Group. *J Clin Oncol.* 2000 Jul;18(14):2648–2657. doi: 10.1200/JCO.2000.18.14.2648.
5. Kang Y., Kang W.K., Shin D.B., et al. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patient with advanced gastric cancer: Efficacy and safety results. *J Clin Oncol.* 2016;24(18_suppl). doi: 10.1200/jco.2006.24.18_suppl.lba4018.
6. Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Probst S., et al. Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008;26:1435–1442. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9378.
7. Park Y.H., Kim B.S., Ryoo B.Y., Yang S.H. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer.* 2006;94(7):959–963. doi: 10.1038/sj.bjc.6603046.
8. Dank M., Zaluski J., Barone C., et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology* 2008;19:1450–1457. doi: doi: 10.1093/annonc/mdn166.
9. Guimbaud R., Louvet C., Ries P., Ychou M., Maillard E., André T., et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol.* 2014;32:3520–3526. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1011.
10. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S., et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:4991–4997. doi: 10.1200/JCO.2006.06.842.
11. Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Hofheinz R., et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Annals of Oncology.* 2008;19:1882–1887. doi: 10.1093/annonc/mdn403.
12. Bang Y.-J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;(376):687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
13. Thuss-Patience P.C., Kretzschmar A., Bichev D., Deist T., Hinke A., Breithaupt K., Dogan Y., Gebauer B., Schumacher G., Reichardt P. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer.* 2011;47:2306–2314. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.002.
14. Ford H., Marshall A., Wadsley J., Coxon F.Y., et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Lancet Oncol.* 2014;15:78–86. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7.
15. Kang J.H., Lee S.I., Lim do H., Park K.W., Oh S.Y., Kwon H.C., et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol.* 2012;30:1513–1518. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4585.
16. Hironaka S., Ueda S., Yasui H., Nishina T., Tsuda M., Tsumura T., et al. Randomized, open-label phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum:WJOG 4007 Trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4438–4444. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5805.
17. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C., et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383:31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
18. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y., et al.; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1224–1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
19. Galdy S., Celli C.A., Spada F., Murgioni S., Frezza A.M., Ravenda S.P., Zampino M.G., Fazio N., et al. Systemic therapy beyond first-line in advanced gastric cancer: An overview of the main randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;99:1–12. doi: 10.1016/j.crirevonc.2015.09.004.
20. Tian S., Quan H., Xie C., Guo H., Lü F., Xu Y., et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo. *Cancer Sci.* 2011;102(7):1374–80. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01939.x.
21. Spratlin J.L., Cohen R.B., Eadens M., Gore L., Camidge D.R., Diab S., et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):780–787. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7537.
22. Lu D., Shen J., Vil M.D., Zhang H., Jimenez X., Bohlen P., Witte L., Zhu Z. Tailoring in vitro selection for a picomolar affinity human antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2 for enhanced neutralizing activity. *J Biol Chem.* 2003;278(44):43496–43507. doi: 10.1074/jbc.M307742200.
23. Di Bartolomeo M., Niger M., Tirino G., et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMoss Study. *Targeted Oncology.* 2018;13(Issue 2):227–234. doi: 10.1007/s11523-018-0562-5.
24. Klempner S.J., Maron S.B., Chase K., et al. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *The Oncologist.* 2019;24:475–482. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0602.
25. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A., et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205–216. doi: 10.1093/jnci/92.3.205.
26. Fuchs C.S., Muro K., Tomasek J., Van Cutsem E., Cho J.Y., Oh S.-C., et al. Prognostic Factor Analysis of Overall Survival in Gastric Cancer from Two Phase III Studies of Second-line Ramucirumab (REGARD and RAINBOW) Using Pooled Patient Data. *J Gastric Cancer.* 2017;17(2):152–144. doi: 10.5230/jgc.2017.17.2.
27. Tabernero J., Yoshino T., Cohn A.L., Obermannova R., Bodoky G., Garcia-Carbonero R., Nasrullah F. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2015;16(5):499–508. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.

Информация об авторах:

Бесова Наталья Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-1693-0523 e-mail: besovans@mail.ru

Титова Татьяна Александровна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID 0000-0002-5039-6360; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID 0000-0002-8936-3590; e-mail: artamonovaE@mail.ru

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, д. 27, стр. 1-26; e-mail: sdaniel@mail.ru

Перминова Евгения Викторовна, врач-онколог отделения химиотерапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, д. 27, стр. 1-26; ORCID 0000-0001-5043-0859; e-mail: epermnova@gmail.com

Юкальчук Денис Юрьевич, к.м.н., врач-онколог химиотерапевтического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер»; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; ORCID 0000-0002-0389-0980; e-mail: dyuu558@mail.ru

Пономаренко Дмитрий Михайлович, к.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер»; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; ORCID 0000-0003-0422-6755; e-mail: rponomarenkodm@gmail.com

Беляк Наталья Петровна, к.м.н., врач-онколог химиотерапевтического отделения, Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д.3/5; e-mail: drnpb@mail.ru

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д.7-9; Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д.3/5; ORCID 0000-0002-9368-5517; e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Телетаева Гульфия Мидхатовна, к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: drteleetaeva@yandex.ru

Ратнер Екатерина Юрьевна, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; e-mail: katyratner@gmail.com

Мочалова Анастасия Сергеевна, к.м.н., врач-онколог, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, АО Группа компаний «Медсис»; 123103, Россия, Москва, ул. Таманская, д. 71; e-mail: denisovaas@mail.ru

Гордеева Ольга Олеговна, врач отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, аспирант третьего года обучения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-8430-7557; e-mail: helga.stolz@yandex.ru

Жабина Альбина Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения биотерапии клинического научно-практического центра специализированной медицинской помощи (онкологического), научный сотрудник отделения инновационных технологий и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: albina_zhabina@inbox.ru

Гамаюнов Сергей Викторович, к.м.н., врач-онколог, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4; ORCID: 0000-0001-6876-8786; e-mail: gamajnovs@mail.ru

Смолин Алексей Владимирович, к.м.н., врач-онколог, начальник радиологического центра, главный радиолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; e-mail: smolingvkg@gmail.com

Повышев Антон Юрьевич, врач-онколог отделения химиотерапии и онкогематологии, бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница»; 628012, Россия, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40; ORCID 0000-0002-8301-4533; e-mail: hospital@okbhmao.ru

Андреевских Мария Игоревна, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; ORCID: 0000-0001-8331-9831; e-mail: onco74@chelonco.ru

Трякин Алексей Александрович, д.м.н. главный научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-0428-260X; e-mail: atryakin@mail.ru

Стилиди Иван Сократович, чл.-корр. РАН, профессор, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Information about the authors:

- Nataliya S. Besova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1 N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-1693-0523 e-mail: besovans@mail.ru
- Tat'yana A. Titova**, Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-5039-6360; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com
- Elena V. Artamonova**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1 N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8936-3590; e-mail:
- Daniil L. Stroyakovskiy**, Cand. of Sci. (Med.), Head of Chemotherapeutic Department, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department»; Bldg. 1-26, 27 Istra Township, p/o Stepanovskoe, Krasnogorsk District, Moscow Region, 143423, Russia
- Evgeniya V. Perminova**, Oncologist of Chemotherapeutic Department, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department»; Bldg. 1-26, 27 Istra Township, p/o Stepanovskoe, Krasnogorsk District, Moscow Region, 143423, Russia; ORCID 0000-0001-5043-0859; e-mail: eperminova@gmail.com
- Denis Yu. Yukal'chuk**, Oncologist of Chemotherapeutic Department, State Budget Healthcare Institution «Regional Cancer Center»; 32 Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; ORCID 0000-0002-0389-0980; e-mail: dyuyu558@mail.ru
- Dmitriy M. Ponomarenko**, Head of Chemotherapeutic Department, State Budget Healthcare Institution «Regional Cancer Center»; 32 Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; ORCID 0000-0003-0422-6755; e-mail:
- Natal'ya P. Belyak**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Department No. 11, Saint Petersburg State Healthcare Institution «City Clinical Oncology Center»; 3/5 2-ya Berezovaya Alleya, Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail:
- Rashida V. Orlova**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint Petersburg State University»; 7-9 Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russia; Saint Petersburg State Healthcare Institution «City Clinical Oncology Center»; 3/5 2-ya Berezovaya Alleya, Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID 0000-0002-9368-5517; e-mail:
- Gul'fiya M. Teletaeva**, Oncologist, Researcher, Federal State Budgetary Institution «Petrov National Medical Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia; e-mail: drteletaeva@yandex.ru
- Ekaterina Yu. Ratner**, Oncologist of Chemotherapeutic Department No. 1, State Autonomous Healthcare Institution «Tatarstan Regional Clinical Cancer Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia; e-mail: katyratner@gmail.com
- Anastasiya S. Mochalova**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of Cancer Drug Therapy Department, Medsi Group JSC, 71 Tamanskaya St., Moscow, 123103, Russia; e-mail: denisovaas@mail.ru
- Olga O. Gordeeva**, Physician, Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Cancer, Third Year Postgraduate Student, N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8430-7557; e-mail: helga_stolz@yandex.ru
- Al'bina S. Zhabina**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Biotherapy, Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care (Oncology), Researcher, Department of Innovative Technologies and Rehabilitation, Petrov National Medical Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia; e-mail: albina_zhabina@inbox.ru
- Sergey V. Gamayunov**, Oncologist, Head of Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia; ORCID: 0000-0001-6876-8786; e-mail: gamajnovs@mail.ru
- Aleksey V. Smolin**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of Radiological Center, Chief Radiologist, Federal State Budget Institution «Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko», 3 Gospitalnaya Pl., Moscow, 105094, Russia; e-mail:
- Anton Yu. Povyshev**, Oncologist, Department of Chemotherapy and Oncohematology, Budgetary Institution of Higher Education of the Khanty-Mansi Autonomous District - Yugra «Khanty-Mansiysk State Medical Academy», 40 Kalinina St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiisk Autonomous District - Yugra, Tyumen District, 628012, Russia ORCID 0000-0002-8301-4533; e-mail: hospital@okbhmao.ru
- Mariya I. Andrievskikh**, Oncologist, State Budgetary Healthcare Institution «Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine»; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia; ORCID: 0000-0001-8331-9831; e-mail: onco74@chelonco.ru
- Aleksey A. Tryakin**, Dr. of Sci. (Med.), Principal Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No 2, N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-0428-260X; e-mail: atryakin@mail.ru
- Ivan S. Stiliidi**, Corr. Member of RAS, Professor, Director, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of Chair for Oncology and X-ray Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Сунитиниб при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. Клинический случай

А.А. Маркович^{✉1}, e-mail: a-markovich@yandex.ru

А.А. Кузнецова¹, e-mail: misuenno@gmail.com

Е.Л. Дронова¹, e-mail: dr.kated@gmail.com

Г.С. Емельянова², e-mail: docgalina@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Представлено описание редкого клинического случая. У пациента 33 лет с нейроэндокринной опухолью (НЭО) G2 поджелудочной железы выявлено прогрессирование заболевания через 1,5 месяца после оперативного лечения в виде множественных метастазов в печень, лимфатические узлы гепатодуodenальной связки и забрюшинного пространства. Назначена таргетная терапия пероральным ингибитором протеинкиназ сунитинибом в дозировке 37,5 мг ежедневно и биотерапия препаратом из группы аналогов соматостатина ланреотидом, который используется в виде ежемесячных подкожных инъекций. После 12 месяцев лечения зафиксирован частичный эффект в виде уменьшения всех ранее выявленных метастатических очагов. После 17 месяцев совместного применения двух препаратов зафиксирован полный лечебный эффект по данным магнитно-резонансной терапии (МРТ). На настоящий момент пациент продолжает лечение в течение 25 месяцев. Полная регрессия метастатических очагов сохраняется в течение 8 месяцев. Показана возможность повышения противоопухолевой эффективности при использовании комбинации таргетной терапии и аналогов соматостатина. Совместное применение сунитиниба и ланреотида имеет выраженный противоопухолевый эффект в первой линии лекарственной терапии для высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы и переносится без значимой токсичности. При длительном лечении удобство применения и доступность необходимой дозировки перорального препарата Сунитиниб-Натив и готовой инъекционной формы в виде депо позволяют сохранять привычный образ жизни, профессиональную деятельность и существенно не влияют на качество жизни пациентов. Необходимо продолжение исследования данной схемы лекарственной терапии первой линии для НЭО поджелудочной железы в рамках клинических протоколов.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, рецепторы соматостатина, сунитиниб, таргетная терапия, ланреотид

Для цитирования: Маркович А.А., Кузнецова А.А., Дронова Е.Л., Емельянова Г.С. Сунитиниб при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. Клинический случай. Медицинский совет. 2019;(19):114-118. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-114-118.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors. Clinical case

Alla A. Markovich^{✉1}, e-mail: a-markovich@yandex.ru

Anna A. Kuznetsova¹, e-mail: misuenno@gmail.com

Ekaterina L. Dronova¹, e-mail: dr.kated@gmail.com

Galina S. Emel'yanova², e-mail: docgalina@mail.ru

¹ N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Centre; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

² A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Bldg.1, 20, Delegatskaya Street, Moscow, 1127473, Russia

Abstract

The article describes a rare clinical case. Progression of the disease in the form of multiple metastases to the liver, lymph nodes of the hepatoduodenal ligament and retroperitoneal region was detected in a 33-year-old patient with G2 pancreatic neuroendocrine tumour (NET) 1.5 months after surgical treatment. The patient received targeted therapy with sunitinib, oral protein kinase inhibitor, at daily dose of 37.5 mg and biotherapy with lanreotide, an analogue of somatostatin, which is used as a monthly subcutaneous injection. A partial effect in the form of reduction of all previously identified metastatic foci was reported after 12 months of treatment. Magnetic resonance imaging (MRI) showed a full therapeutic effect after 17 months of co-use of two drugs. So far, the patient continues to receive treatment for 25 months. Complete resolution of metastatic lesions persists for 8 months. The article shows the possibility of increasing anti-tumour efficacy in using targeted therapy combined with somatostatin analogues. The combined use of sunitinib and lanreotide has a pronounced anti-tumour effect in the first line therapy for highly differentiated pancreatic NEO and is tolerated without significant toxicity. With long-term treatment, the ease of use and availability of the required dosage of Sunitinib-Nativ oral preparation and ready-to-use injection depot makes it possible to maintain a regular lifestyle, professional activity and do not affect significantly the patients' quality of life. It is necessary to continue the study of this first-line therapy regimen for pancreatic NET under clinical protocols.

Keywords: neuroendocrine tumour, somatostatin receptors, sunitinib, targeted therapy, lanreotide

For citation: Markovich A.A., Kuznetsova A.A., Dronova E.L., Emel'yanova G.S. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumours. Clinical case. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2019;(19):114-118. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-114-118.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ) являются гетерогенной группой опухолей. Тактика лечения зависит от морфологического подтипа опухоли, клинического течения заболевания, ранее проведенного лечения. В настоящий момент в лекарственной терапии диссеминированных НЭО ПЖ используется биотерапия, иммунотерапия, цитостатическая терапия, а также таргетная терапия сунитинибом и эверолимусом.

Сунитиниб – пероральный ингибитор протеинкиназ. Препарат необратимо блокирует киназы, ассоциированные с ростом, пролиферацией и метастазированием, включая KIT (рецептор фактора стволовых клеток), PDGFR- α и - β (рецепторы тромбоцитарного фактора роста), VEGFR 1–3 (рецепторы фактора роста сосудистого эндотелия), рецептор к fms-подобной тирозинкиназе-3 (FLT) и рецептор, кодируемый протонкогеном RET (рецептор нейротрофического глиального фактора) [1]. Сунитиниб обладает противоопухолевым и антиангиогенным эффектом.

В 2008 г. Beaumont и соавт. представили результаты исследования 2 фазы, в котором у 80% пациентов с НЭО ПЖ, получавших лечение сунитинибом, зарегистрирована стабилизация болезни. Медиана времени до прогрессирования (ВДП) составила 40 недель, годичная выживаемость – 82,8% [2].

В 2011 г. Raymond и соавт. представили результаты многонационального рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 3 фазы [3], в котором пациенты с диссеминированными или неоперабельными НЭО ПЖ G1-2 получали сунитиниб в дозе 37,5 мг внутрь ежедневно или плацебо. У пациентов, получавших сунитиниб, выявлено статистически значимое увеличение ВБП (11,4 месяца против 5,5), а также общей выживаемости (9 смертей против 21). На основании этого исследования в 2010 и 2011 гг. препарат был зарегистрирован для диссеминированных или неоперабельных НЭО ПЖ в Европе и США, а в 2013 г. – и в РФ в режиме 37,5 мг внутрь ежедневно [4, 5].

В 2018 г. Raymond и соавт. [6, 7] подтвердили результаты 3 фазы в исследовании 4 фазы у пациентов с прогрессирующими неоперабельными НЭО ПЖ G1-2. Медиана ВБП у пациентов, получавших сунитиниб в дозе 37,5 мг в день ежедневно, составила 13,2 месяца, а частота объективных ответов – 24,5%.

Для НЭО ЖКТ и ПЖ характерна экспрессия 5 подтипов рецепторов соматостатина (SSTR 1–5), среди них наиболее значимые – SSTR 2 и 5 типа [8]. SSTR 2 типа экспрессируются исключительно на мембране клеток, тогда как SSTR 1, 3 и 5 расположены внутриклеточно [9]. SSTR участвуют в регуляции индукции клеточного цикла, апоптоза, модуляции ангиогенеза и иммунной системы, высвобождении биологически активных веществ [10].

Аналоги соматостатина (АС) являются антисекреторными препаратами, использующимися в качестве первой линии лечения при гормонально активных нейроэн-

докринных опухолях [11]. Кроме того, АС обладают антипrolиферативной активностью за счет блокирования пути PI3K/Akt и GSK3 β и активации протеинкиназы-инфосфатаз [8].

Противоопухолевая активность АС была оценена в двух проспективных рандомизированных плацебо-контролируемым исследованием в последние годы. В исследовании PROMID [12] пациенты с высокодифференцированными НЭО в одной из групп получали терапию октреотидом ЛАР по 30 мг каждые 4 недели, в другой – плацебо. ВБП у пациентов, получавших АС, была значительно больше по сравнению с группой плацебо (14,3 месяца против 6 месяцев; HR 0,34; p = 0,000072).

В исследовании III фазы CLARINET [13] пациенты с нефункциональным НЭО ЖКТ G1-2, положительным в отношении соматостатиновых рецепторов, с Ki-67 < 10% были рандомизированы в 2 группы: в одной из них пациенты получали ланреотид 120 мг каждые 4 недели, в другой – плацебо. В группе, получавшей ланреотид, отмечено увеличение длительности ВБП – 65,1% в группе ланреотидов через 24 месяца против 33% в группе плацебо (HR 0,47; p < 0,001).

В ряде клинических исследований отмечено увеличение ВБП при проведении комбинированной терапии аналогами соматостатина и таргетными препаратами – увеличение МВБП до 16–33 месяцев против 11 месяцев у пациентов, получавших монотерапию эверолимусом [14–16].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент В., 33 года, в сентябре 2017 г. обратился в научно-консультативное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Из анамнеза известно, что пациент длительное время наблюдался по месту жительства с диагнозом «Хронический панкреатит». 03.05.17 отмечено усиление болевого синдрома в верхних отделах живота. При обследовании по данным УЗИ заподозрена опухоль перешейка-тела поджелудочной железы. Проведены обследования: МРТ и радионуклидное исследование ОФЭТ-КТ с ^{111}In -октреотидом. В теле поджелудочной железы выявлена солидная округлая опухоль 42 × 41 × 32 мм. 29.05.19 выполнена пункционная биопсия опухоли под УЗИ-наведением. При патологогистологическом исследовании и иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) верифицирована нейроэндокринная опухоль (глюкагонома) G2 (ki67-20%).

19.06.2017 выполнено оперативное вмешательство в объеме робот-ассистированной резекции поджелудочной железы, спленэктомия, лимфаденэктомия D2.

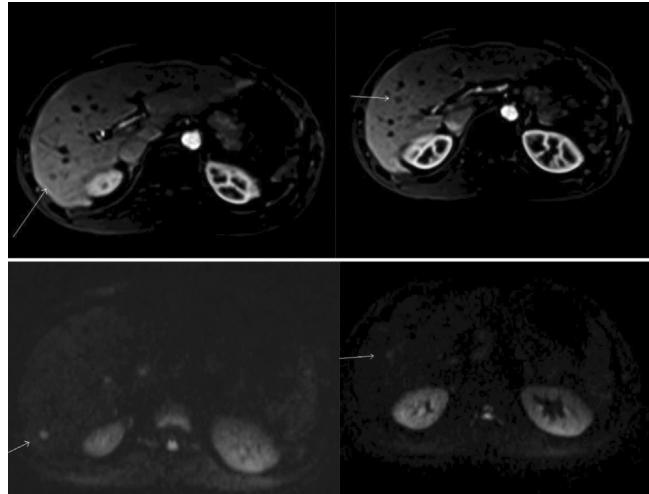
В сентябре 2017 г. пациент направлен в научно-консультативное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. Проведено комплексное обследование:

■ При пересмотре гистологических препаратов подтвержден диагноз нейроэндокринной опухоли G2, в 3 из 17 лимфатических узлах выявлены метастазы.

- С целью уточнения диагноза и степени злокачественности выполнено ИГХ с антителами к CK18, хромогранину А, синаптофизину, Ki67: В клетках опухоли выявлена диффузная экспрессия CK18, к хромогранину А, синаптофизину. Индекс Ki67 в опухоли составил 11%, в метастазе – 20%.
- В анализах крови отмечено повышение уровня серотонина до 2 норм – 422,1 нг/мл (норма до 200), повышение глюкагона до 506 пг/мл (норма до 400), уровень хромогранина А и соматостатина был в норме 32,8 нг/мл и 225 пг/мл соответственно. Клинических признаков карциноидного синдрома не отмечено.
- Учитывая маркерный рост, проведено МРТ брюшной полости с внутривенным усилением, при котором выявлены множественные метастазы в печень: в S5, S6 и S7 2 метастаза до 0,6 см. В гепатодуodenальной связке, забрюшинном пространстве определены увеличенные до 1,7 x 1,3 см лимфатические узлы (рис. 1).

Рисунок 1. Метастазы в печень по данным МРТ в сентябре 2017 г.

Figure 1. Liver metastases MRI, September 2017



На основании полученных данных установлен диагноз «Нейроэндокринная опухоль (глюкагонома) G2 тела поджелудочной железы T3N1M0. Состояние после робот-ассистированной дистальной резекции поджелудочной железы от 19.06.17. Прогрессирование: множественные метастазы в печень, метастазы в лимфатические узлы гепатодуodenальной связки, забрюшинного пространства. Карциноидный синдром». Рекомендовано проведение таргетной терапии сунитинибом по 37,5 мг внутрь ежедневно совместно с терапией аналогами соматостатина. В сентябре 2017 г. начата таргетная терапия сунитинибом (Сунитиниб-Натив) по 37,5 мг ежедневно и терапия аналогами соматостатина – ланреотид (Соматулин Аутожель) 120 мг п/к 1 раз в 28 дней. На фоне лечения значимой токсичности не отмечено.

В январе 2018 г., после 3 месяцев лечения, проведено контрольное обследование:

- Выполнено МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием. Выявлена разнонаправленная динамика

ранее выявленных метастазов: S7 – уменьшение до 0,7 см (ранее до 0,8 см), в S5/6 – увеличение до 0,8 см (ранее до 0,6 см). В гепатодуodenальной связке, забрюшинном пространстве определены лимфатические узлы, размеры которых незначительно увеличились на 0,1–0,2 см, наиболее крупный до 2,0 x 1,2 см. Рентгенологическая картина расценена как стабилизация.

- Отмечена нормализация уровня серотонина до 194,7 нг/мл, уровень хромогранина А составил 43,8 нг/мл (норма).

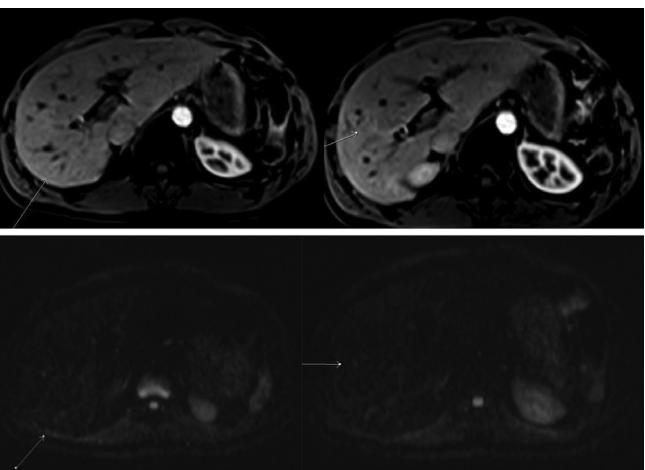
Учитывая нормализацию уровня серотонина, стабилизацию заболевания по данным МРТ, рекомендовано продолжить терапию по прежней схеме с оценкой динамики каждые 3 месяца

При очередном контрольном обследовании в мае 2019 г. отмечена положительная динамика в виде некоторого уменьшения всех ранее выявленных очагов, в связи с чем терапия сунитинибом и ланреотидом была продолжена.

При контрольном обследовании в октябре 2018 г., после 12 месяцев применения препаратов, зарегистрирован частичный эффект по МРТ органов брюшной полости с в/в контрастом: метастаз в S5-6 печени уменьшился с 0,7 до 0,5 см, в гепатодуodenальной связке и забрюшинно сохраняются единичные лимфатические узлы до 1,3 x 0,7 (уменьшились с 1,5 x 1,1 см). Рентгенологическая картина соответствует частичному эффекту. Сохраняется повышенный уровень глюкагона – 521 пг/мл (норма до 400) (рис. 2).

Рисунок 2. По данным МРТ в октябре 2018 г. очаги определялись крайне нечетко (при ретроспективной оценке)

Figure 2. MRI showed very vaguely defined focal lesions in October 2018 (retrospective evaluation)

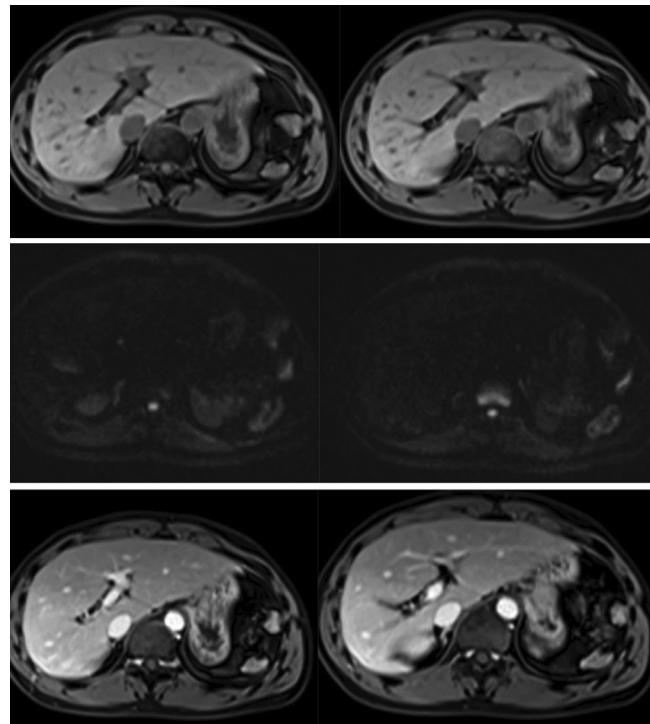


Учитывая полученный частичный эффект, продолжена таргетная терапия препаратом Сунитиниб-Натив 37,5 мг/сут и терапия ланреотидом 120 мг в 28 дней.

После 17 месяцев применения препаратов по данным МРТ брюшной полости в марте 2019 г. зарегистрирован полный эффект: МРТ органов брюшной полости с в/в контрастом: паренхима обеих долей печени представляется однородной, без явных очаговых образований на

T1- и T2-томограммах и при в/в контрастировании в различные фазы исследования. Увеличенных забрюшинных лимфатических узлов не отмечено. Рентгенологический – полный эффект (рис. 3). По данным контрольных анализов крови хромогранин А – 28 нг/мл (норма), серотонин – 300 нг/мл (норма до 200).

- **Рисунок 3.** В марте 2019 г. очаги в печени перестали определяться
- **Figure 3.** Focal liver lesions stopped being detected in March 2019



В настоящее время пациент продолжает лечение препаратом Сунитиниб-Натив 37,5 мг ежедневно и ланреотидом 120 мг п/к 1 раз в 28 дней, более 2 лет без прогрессирования, учитывая сохраняющиеся биохимические признаки карциноидного синдрома и отсутствие каких-либо видов значимой токсичности. Качество жизни пациента оценивается как удовлетворительное, в полном объеме продолжая свою профессиональную деятельность. Терапия по данной схеме будет продолжена.

Для оценки распространенности планируется проведение контрольной МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, определение уровня хромогранина А, серотонина, глюкагона.

ОБСУЖДЕНИЕ

Радионуклидное исследование с рецептор-специфическим радиофармацевтическим препаратом (РФП) ¹¹¹In-окtreотидом обладает высокой диагностической эффективностью для НЭО с гиперэкспрессией рецепторов соматостатина на поверхности кле-

ток. Это позволяет использовать методы радионуклидной диагностики для функциональной визуализации НЭО, оценки жизнеспособности опухолевых тканей и количественной оценки биологической активности [10] и рецепторного статуса опухоли, что предопределяет возможность и эффективность последующего применения аналогов соматостатина в случае наличия карциноидного синдрома либо опухолевой прогрессии.

Ключевым значением иммуногистохимического исследования НЭО является определение уровня пролиферативной активности клеток опухоли и/или метастаза с учетом индекса Ki-67, который коррелирует с агрессивностью процесса и важен для оценки лекарственной чувствительности новообразования. Данный показатель важно определять не только в первичной опухоли, но и в процессе опухолевой прогрессии, так как была показана гетерогенность НЭО и отличительная особенность наличия различной степени злокачественности в первичном очаге и очагах метастатического поражения.

Ланреотид (Соматулин Аутожель) имеет наибольшее сродство к SSTR 2 и SSTR 5 [17].

Антитролиферативное действие препарата для НЭО поджелудочной железы G2 было показано по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы CLARINET [18].

Группой испанских онкологов в 2015 г. была доказана эффективность и в комбинированной терапии с таргетными препаратами сунитинибом и эверолимусом. Для пациентов, которые получали только сунитиниб и ланреотид ($n = 50$), вероятность отсутствия прогрессирования составила 89,3% (6 месяцев), 73,0% (12 месяцев) и 67,4% (18 месяцев) [19].

В нашем клиническом случае было показано, что сочетание сунитиниба и ланреотида может обеспечить хороший и длительный противоопухолевый эффект. Кроме того, полученные данные позволяют предположить, что сочетание ингибиторов протеинкиназ и аналогов соматостатина может обеспечить хороший контроль опухолевой прогрессии у большинства пациентов с высокодифференцированными НЭО поджелудочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация сунитиниба и ланреотида может быть рекомендована для широкого применения в клинической практике как малотоксичная и эффективная. Возможность повышения противоопухолевой эффективности при использовании комбинации таргетной терапии и аналогов соматостатина предполагает продолжение исследований в рамках рандомизированных проспективных клинических протоколов.



Поступила / Received 11.10.2019
Отрецензована / Review 28.10.2019
Принята в печать / Accepted 05.11.2019

Список литературы / References

1. Fjallskog M.L., Lejonklou M.H., Oberg K.E., Eriksson B.K., Janson E.T. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors. *Clin Cancer Res.* 2003;9(4):1469–1473. Available at: <https://clincancerres.aacr-journals.org/content/9/4/1469.long>.
2. Kulke M.H., Lenz H.J., Meropol N.J., Posei J., Ryan D.P., Picos J., Bergsland E., Stuart K., Tye L., Huang X., Li J.Z., Baum C.M., Fuchs C.S. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2008;26(20):3403–3410. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9020.
3. Raymond E., Dahan L., Raoul J.L., Bang Y.J., Borbath I., Lombard-Bohas C., Valle J., Metrakos P., Smith D., Vinik A., Chen J.S., Hörsch D., Hammel P., Wiedenmann B., Van Cutsem E., Patyna S., Lu D.R., Blanckmeister C., Chao R., Ruszniewski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501–513. doi: 10.1056/NEJMoa1003825.
4. Valle J.W., Borbath I., Rosbrook B., Fernandez K., Raymond E. Sunitinib in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: update of safety data. *Future Oncology.* 2019;15(11):1219–1230. doi: 10.2217/fon-2018-0882.
5. Faivre S., Niccoli P., Castellano D., Valle J.W., Hammel P., Raoul J.L., Vinik A., Van Cutsem E., Bang Y.J., Lee S.H., Borbath I., Lombard-Bohas C., Metrakos P., Smith D., Chen J.S., Ruszniewski P., Seitz J.F., Patyna S., Lu D.R., Ishak K.J., Raymond E. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a Phase III randomized study. *Ann Oncol.* 2016;28(2):339–343. doi: 10.1093/annonc/mdw561.
6. Raymond E., Kulke M.H., Qin S., Yu X., Schenker M., Cubillo A., Lou W., Tomasek J., Thiis-Evensen E., Xu J.M., Croitoru A.E., Khasraw M., Sedlackova E., Borbath I., Ruff P., Oberstein P.E., Ito T., Jia L., Hammel P., Shen L., Shrikhande S.V., Shen Y., Sufiarsky J., Khan G.N., Morizane C., Galdy S., Khosravan R., Fernandez K.C., Rosbrook B., Fazio N. Efficacy and safety of sunitinib in patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2018;107(3):237–245. doi: 10.1159/000491999.
7. Rinzivillo M., Fazio N., Pusceddu S., Spallanzani A., Ibrahim T., Campana D., Marconcini R., Partelli S., Badalamenti G., Brizzi M.P., Catena L., Schinzari G., Carnaghi C., Berardi R., Faggiano A., Antonuzzo L., Spada F., Grittì S., Femia D., Gelsomino F., Bongiovanni A., Ricci S., Brighi N., Falconi M., Delle Fave G., Panzuto F. Sunitinib in patients with pre-treated pancreatic neuroendocrine tumors: a real-world study. *Pancreatology.* 2018;18(2):198–203. doi: 10.1016/j.pan.2018.01.005.
8. Theodoropoulou M., Stalla G.K. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34(3):228–252. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.07.005.
9. Kulaksiz H., Eissler R., Rössler D., Schulz S., Höltt V., Cetin Y., Arnold R.. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut.* 2002;50(1):52–60. doi: 10.1136/gut.50.1.52.
10. Somvanshi R.K., Kumar U. Pathophysiology of GPCR Homo- and Heterodimerization: Special Emphasis on Somatostatin Receptors. *Pharmaceuticals (Basel).* 2012;5(5):417–446. doi: 10.3390/ph5050417.
11. Modlin I.M., Pavel M., Kidd M., Gustafsson B.I. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(2):169–188. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04174.x.
12. Wilson B.J., Harada R., LeDuy L., Hollenberg M.D., Nepveu A. CUX1 transcription factor is a downstream effector of the proteinase-activated receptor 2 (PAR2). *J Biol Chem.* 2009;284(1):36–45. doi: 10.1074/jbc.M83080200.
13. Segal N.H., Saltz L.B. Evolving treatment of advanced colon cancer. *Annu Rev Med.* 2009;60:207–219. doi: 10.1146/annurev.med.60.041807.132435.
14. Yao J.C., Lombard-Bohas C., Baudin E., Kvols L.K., Rougier P., Ruszniewski P., Hoosen S., St Peter J., Haas T., Lebwohl D., Van Cutsem E., Kulke M.H., Hobday T.J., O'Dorisio T.M., Shah M.H., Cadiot G., Lupp G., Posey J.A., Wiedenmann B. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):69–76. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2669.
15. Bajetta E., Catena L., Pusceddu S., Spada F., Iannacone C., Sarno I., Di Menna G., Dottorini L., Marte A.M. Everolimus in Combination with Octreotide Long-Acting Repeatable in a First-Line Setting for Patients with Neuroendocrine Tumors: A 5-Year Update. *Neuroendocrinology.* 2018;106(4):307–311. doi: 10.1159/000479587.
16. Krug S., Mordhorst J.P., Moser F., Theuerkorn K., Ruffert C., Egidi M., Rinke A., Gress T.M., Michl P. Interaction between somatostatin analogues and targeted therapies in neuroendocrine tumor cells. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218953. doi: 10.1371/journal.pone.0218953.
17. Durán-Prado M., Saveanu A., Luque R.M., Gahter M.D., Gracia-Navarro F., Jaquet P., Dufour H., Malagón M.M., Culter M.D., Barlier A., Castaño J.P. A potential inhibitory role for the new truncated variant of somatostatin receptor 5, sst5TMD4, in pituitary adenomas poorly responsive to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2497–2502. doi: 10.1210/jc.2009-2247.
18. Caplin M.E., Pavel M., Ćwikla J.B., Phan A.T., Raderer M., Sedláčková E., Cadiot G., Wolin E.M., Capdevila J., Wall L., Rindi G., Langley A., Martinez S., Gomez-Panzani E., Ruszniewski P. CLARINET Investigators. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(3):191–199. doi: 10.1530/ERC-15-0490
19. Capdevila J., Sevilla I., Alonso V., Antón Aparicio L., Jiménez Fonseca P., Grande E., Reina JJ., Manzano JL., Alonso Lázara J.D., Barríuso J., Castellano D., Medina J., López C., Segura Á., Carrera S., Crespo G., Fuster J., Munarriz J., García Alfonso P. Evaluation of the efficacy and safety of lanreotide in combination with targeted therapies in patients with neuroendocrine tumours in clinical practice: a retrospective cross-sectional analysis. *BMC Cancer.* 2015;15:495. doi: 10.1186/s12885-015-1512-6.

Информация об авторах:

Маркович Алла Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения амбулаторных методов диагностики и лечения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: a-markovich@yandex.ru

Кузнецова Анна Алексеевна, врач-онколог научно-консультативного отделения амбулаторных методов диагностики и лечения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: misuенко@gmail.com

Дронова Екатерина Леонидовна, врач-рентгенолог рентгенодиагностического отдела Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: dr.kated@gmail.com

Емельянова Галина Сергеевна, ассистент кафедры онкологии, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: docgalina@mail.ru

Information about the authors:

Alla A. Markovich, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific Advisory Department of Outpatient Diagnostic and Treatment Methods, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin National Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: a-markovich@yandex.ru

Anna A. Kuznetsova, Oncologist, Scientific Advisory Department of Outpatient Diagnostic and Treatment Methods, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin National Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: misuenko@gmail.com

Ekaterina L. Dronova, Radiologist, Radiology Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin National Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: dr.kated@gmail.com

Galina S. Emelyanova, Dr. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg.1, 20, Delegatskaya St., Moscow, 1127473, Russia ; e-mail: docgalina@mail.ru

Клинический случай многолетнего применения аlectиниба в лечении ALK-позитивного НМРЛ

С.Г. Багрова^{✉1}, ORCID: 0000-0003-2981-7666, e-mail: s.bagrova@mail.ru

А.А. Коломейцева², ORCID: 0000-0002-6762-9511, e-mail: almed2002@mail.ru

Е.В. Трусилова¹, e-mail: tev_86@mail.ru

В.А. Горбунова¹, ORCID: 0000-0003-0703-2550, e-mail: veragorbounova@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Поликлиническое отделение Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 6, стр. 1

Резюме

Транслокация ALK относится к редким генетическим нарушениям, лежащим в основе развития рака легкого. Как правило, эти пациенты – молодые люди, с отсутствием или незначительным опытом курения, которым диагноз ставится на поздней стадии болезни, когда уже имеются отдаленные метастазы: часто поражаются печень и головной мозг. Но даже у таких больных с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при правильном выборе лечебной тактики можно добиться значимого улучшения выживаемости при применении ингибиторов ALK.

Первым ингибитором ALK, доказавшим свою противоопухолевую активность, был кризотиниб (Xalkori). Однако, несмотря на начальный выраженный противоопухолевый эффект, у большинства больных через 1–2 года приема к кризотинибу развивается лекарственная резистентность. В этом случае назначение препаратов второго поколения аlectиниба (Alecensa) и церитиниба (Zykadia) у половины больных позволяет достичь объективного ответа. Максимальный противоопухолевый эффект достигается при назначении новых ингибиторов ALK в первую линию.

Так, на сегодняшний день применение аlectиниба в первой линии терапии демонстрирует наилучшие долгосрочные результаты: медиана времени без прогрессирования более 34 месяцев, 4-летняя общая выживаемость – 64,5%. Отмечена высокая активность препарата у больных с метастазами в головном мозге. Терапия аlectинибом не только обладает преимуществом в отношении показателей выживаемости перед кризотинибом, но и имеет приемлемый профиль безопасности. Это открывает новые перспективы в лечении ALK-позитивных больных.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, транслокация ALK, кризотиниб, аlectиниб

Для цитирования: Багрова С.Г., Коломейцева А.А., Трусилова Е.В., Горбунова В.А. Клинический случай многолетнего применения аlectиниба в лечении ALK-позитивного НМРЛ. *Медицинский совет*. 2019;(19):120-124. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-120-124.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of prolonged use of alectinib in the treatment of ALK-positive NSCLC

Svetlana G. Bagrova^{✉1}, ORCID: 0000-0003-2981-7666, e-mail: s.bagrova@mail.ru

Alina A. Kolomeytseva², ORCID: 0000-0002-6762-9511, e-mail: almed2002@mail.ru

Elena V. Trusilova¹, e-mail: tev_86@mail.ru

Vera A. Gorbunova¹, ORCID: 0000-0003-0703-2550, e-mail: veragorbounova@mail.ru

¹ Blokhin National Medical Research Cancer Centre; 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

² Outpatient Department of P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Bldg 1, 6, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia

Abstract

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocation is a rare genetic disorder that underlies lung cancer development. As a rule, these are young people, people with no or little smoking experience in whom the diagnosis is made at a late stage of the disease, when there are distant metastases; the liver and brain are often affected.

The right choice of treatment policy in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer can significantly improve survival rates. And molecularly targeted therapy with ALK inhibitors is effective even in these cases.

Crizotinib (Xalkori). is the first ALK inhibitor that has been proven its antitumor activity. However, despite the initial pronounced antitumor effect, most patients develop drug resistance after 1–2 years of administration to krizotinib. In this case, the prescription of the second-generation drugs alectinib (Alecensa) and ceritinib (Zykadia) allows half of the patients to achieve a long objective response. Nevertheless today, alectinib in first-line demonstrates the best long-term results: the median progression-free survival

is more than 34 months, 4-year overall survival rate is 64.5%. The drug has been shown a high activity in patients with brain metastases. Alektinib therapy not only has an advantage in terms of survival over Crizotinib, but also has an acceptable safety profile. This opens up new perspectives in the treatment of ALK-positive patients.

Keywords: non-small cell lung cancer, ALK translocation, alectinib, crizotinib

For citation: Bagrova S.G., Kolomeytseva A.A., Trusilova E.V., Gorbunova V.A. Clinical case of prolonged use of alectinib in the treatment of ALK-positive NSCLC. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):120-124. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-120-124.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Транслокация гена ALK – это внутрихромосомная перестройка короткого плеча 2-й хромосомы, ведущая к образованию онкогена EML4/ALK с тирозинкиназной активностью. Это редкое генетическое нарушение, которое выявляется, как правило, у некурящих людей молодого возраста, преимущественно женщин, и составляет 5% от всех больных НМРЛ. Клинически характеризуется частым поражением головного мозга и печени. Именно эта группа больных может получить максимальный «выигрыш» от правильно выбранного варианта лечения. По сравнению с более чем скромными результатами стандартной химиотерапии, таргетная терапия высокоеффективна [1–3].

Для выявления этого генетического дефекта в опухоли на сегодняшний день существует несколько диагностических методов: иммуногистохимическое исследование (ИГХ), полимеразно-цепная реакция (ПЦР) и метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), который в настоящее время остается золотым стандартом прямого определения транслокаций гена ALK, тем не менее ИГХ, благодаря сопоставимости результатов с FISH, также может использоваться в качестве основного диагностического метода [4].

Впервые ALK-транслокация при НМРЛ была идентифицирована в 2007 г., а первый ALK-ингибитор кризотиниб появился в 2004 г. Уже в 2011 г. кризотиниб был одобрен Управлением по контролю качества лекарственных средств и продуктов питания США (FDA) к применению у ALK-позитивных больных, а впоследствии показания были расширены для больных с транслокацией ROS1. Время без прогрессирования при его применении в первой линии терапии у ALK-позитивных больных достигает 11 мес. [5], у леченных ранее – несколько скромнее – 7,7 мес. [6].

Однако, несмотря на начальный выраженный противоопухолевый эффект, у большинства больных, как правило, через 1–1,5 года развивается приобретенная резистентность и встает вопрос о дальнейшем лечении. Причинами резистентности к кризотинибу может быть приобретенная мутация в активном центре тирозинкиназы ALK, препятствующая связыванию с препаратом, активация других сигнальных путей, компенсирующих ингибирование ALK, аявление метастазов в головной мозг объясняется недостаточной способностью кризотиниба проникать через гематоэнцефалический барьер. Следова-

тельно, поиск и применение ингибиторов ALK последующих поколений с более широким спектром противоопухолевой активности обоснованы [7, 8].

В 2014–2015 гг. два препарата 2-го поколения – церитиниб и алектиниб стали стандартом лечения больных после прогрессирования при приеме кризотиниба. Согласно данным ретроспективного исследования, при последовательном применении ингибиторов ALK 1-го и 2-го поколения общая выживаемость ALK-позитивных больных может достигать почти 90 мес. [6, 9, 10].

Алектиниб – пероральный ингибитор ALK 2-го поколения разработан в исследовательской лаборатории японской компании Chugai/F. Hoffmann-La Roche. Он является мощным высокоселективным ингибитором тирозинкиназ ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) и RET (*Rearranged during Transfection*). Обладает способностью ингибировать активные центры тирозинкиназы ALK даже при наличии мутации, ответственной за развитие резистентности к кризотинибу. В отличие от кризотиниба препарат не обладает активностью в отношении MET и ROS1 [11].

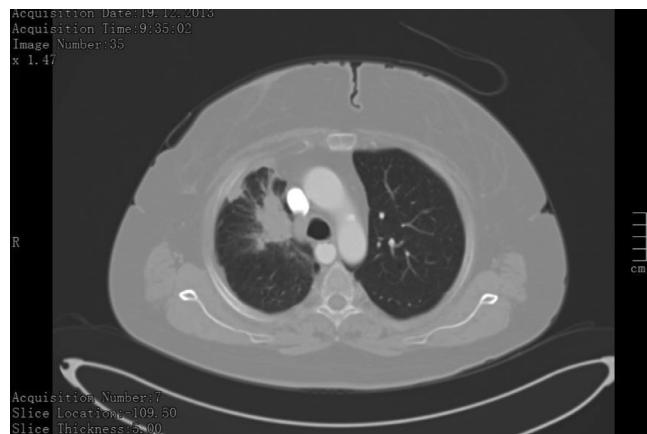
Япония стала первым государством, где в сентябре 2014 г. алектиниб был одобрен к применению в клинической практике. На основании американских исследований был выбран оптимальный дозовый режим 600 мг 2 р/сут. В декабре 2015 г. алектиниб одобрен FDA для лечения ALK-позитивных пациентов после прогрессирования при приеме кризотиниба.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мы представляем случай из собственной клинической практики, доказывающий эффективность таргетной терапии у пациентов с транслокацией гена ALK.

У больной М. 1947 г. в возрасте 59 лет при профосмотре выявлен периферический рак средней доли правого легкого T1NxM0 – IA стадии. Пациентка никогда не курила и имела ряд сопутствующих заболеваний: ИБС, стенокардию напряжения III функционального класса, артериальную гипертензию 2-й стадии. Также в анамнезе имелись хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких, пневмосклероз, дыхательная недостаточность 1-й степени и сахарный диабет 2-го типа. Именно наличие сопутствующей патологии послужило причиной проведения на первом этапе стентирования коронарных артерий в марте 2007 г., а только затем 14.03.2007 больной выполнена средняя лобэктомия

- **Рисунок 1.** КТ грудной полости перед началом приема аlectиниба
- **Figure 1.** Chest CT scan before starting alectinib administration



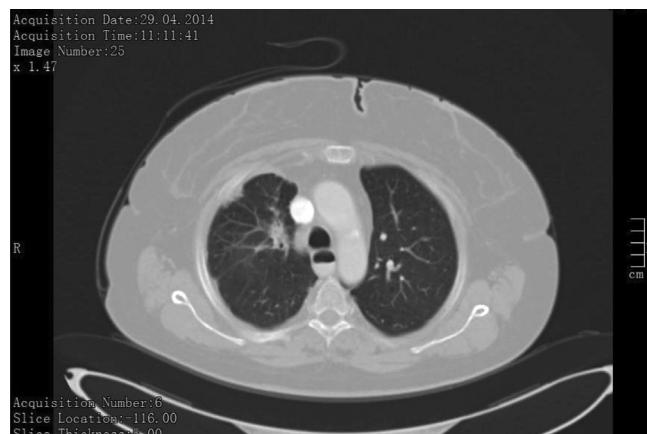
справа. Гистологически опухоль имела строение аденокарциномы умеренной степени дифференцировки с выраженным распространением по лимфатическим щелям и альвеолярным ходам. Больная согласно стандартам лечения отпущена под наблюдение.

В ноябре 2011 г. при очередном контрольном обследовании (ПЭТ и КТ) выявлено прогрессирование в виде появления множественных очагов в легких с обеих сторон: слева – до 0,6 см, справа – до 3,6 см в диаметре. Кроме того, отмечено уплотнение медиастинальной и костальной плевры справа до 3,7x2,5 см и множественное поражение лимфатических узлов средостения до 1,3 см.

При молекулярном исследовании опухоли методом FISH выявлена ALK-транслокация.

В рамках клинического исследования больная с 31.01.2012 г. по 22.12.2013 г. получала кризотиниб 250 мг x 2 р/сут, на фоне чего зарегистрирована частичная регрессия уже через 1,5 месяца приема препарата. Продолжительность приема кризотиниба составила

- **Рисунок 2.** КТ грудной полости через 4 месяца приема аlectиниба
- **Figure 2.** Chest CT scan 4 months after alectinib administration



22 месяца. Переносимость лечения была удовлетворительной: отмечены кратковременные эпизоды повышения уровней щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы в пределах 1-й степени.

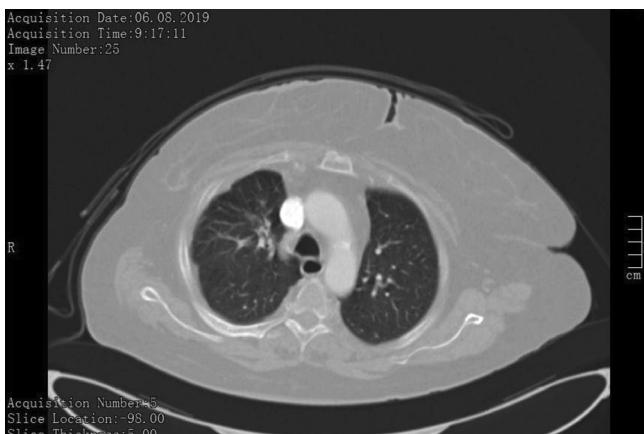
В декабре 2013 г. зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса в виде появления новых метастазов в легких (рис. 1).

Больной назначена 2-я линия таргетной терапии: с 10.01.2014 пациентка стала принимать аlectиниб в дозе 600 мг x 2 раза в день. Перерыв между окончанием лечения кризотинибом и началом приема аlectиниба составил 14 дней.

Достигнут частичный ответ в виде сокращения размеров опухолевого узла в правом легком, напластований по плевре и уменьшения количества мелких метастазов (рис. 2).

Из лабораторных отклонений возможно отметить эпизодическое повышение уровней трансамина и щелочной фосфатазы 1-й степени. Первое превышение билирубина выше верхней границы нормы (максимально до 25,3 мкмоль/л (1 ст.)) отмечено к концу третьего года приема аlectиниба. Оно носило волнобразный характер, и какой-либо коррекции этого явления не проводилось. Клинически значимая токсичность в виде повышение уровня общего билирубина до 37,5 мкмоль/л (2 ст.) впервые зарегистрирована только через четыре года непрерывного лечения. Был сделан перерыв в приеме аlectиниба. Выполнено УЗИ гепатобилиарной зоны, при котором патологии печени и желчных путей не выявлено. Через неделю уровень билирубина снизился до 1-й степени и пациентка продолжила прием аlectиниба в сниженной дозе 450 мг x 2 р/сут. При регулярном мониторинге лабораторных тестов на протяжении всего времени лечения другой токсичности не отмечено. Дважды был перерыв в приеме препарата длительностью не более недели в связи с сочетанием тромбоцитопении 1 ст. и билирубинемии 1–2-й степени. При нормализации этих показателей больная продолжала прием аlectиниба в суточной дозе 900 мг.

- **Рисунок 3.** КТ грудной полости 06.08.19. (69-й месяц приема аlectиниба)
- **Figure 3.** Chest CT scan of 06 August 2019 (Month 69 of alectinib administration)



Пациентка продолжает принимать аlectиниб по настоящее время. Общий период лечения препаратом составляет более 69 месяцев. Достигнутый частичный ответ сохраняется (рис. 3). Не отмечено усугубления течения имеющихся у нее множественных сопутствующих заболеваний. Переносимость лечения не вызывает опасений.

За более чем 5-летний срок лечения нашей больной ингибиторами ALK в мире и в России продолжались клинические испытания как уже известных, так и новых представителей этого класса препаратов. В частности, глобальное рандомизированное исследование 3-й фазы ALEX убедительно доказало преимущество назначения аlectиниба по сравнению с кризотинибом в 1-й линии терапии больных ALK-позитивным НМРЛ: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе аlectиниба составила 34,8 мес., а в группе кризотиниба – 10,9 месяца ($p<0,0001$; OR = 0,43) [12].

На сегодняшний день доступны данные долгосрочного наблюдения пациентов в этом исследовании: 4-летняя выживаемость без прогрессирования при приеме аlectиниба составила 43,7%, а общая выживаемость – 64,5%. Также отмечен более благоприятный профиль безопасности в группе пациентов, получавших аlectиниб. При этом по сравнению с кризотинибом, аlectиниб на 84% ($p<0,0001$; OR = 0,16) снижал вероятность прогрессирования опухоли в головной мозг вне зависимости от наличия метастазов в ЦНС до начала терапии [12, 13].

Такие беспрецедентные результаты являются веским основанием для предпочтительного использования аlectиниба в лечении этой категории пациентов. При этом приоритетным местом использования аlectиниба является его применение в 1-й линии терапии ALK-положительных пациентов с распространенным НМРЛ [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Еще два десятилетия назад основным методом лечения больных диссеминированным немелкоклеточным раком легкого была химиотерапия. Комбинации платиновых производных с гемцитабином, пеметрекседом и таксанами позволяли достичь медианы общей выживаемости в пределах 1 года. Появление методов молекулярно-генетического тестирования и препаратов целенаправленного действия стало значимой вехой в онкологии, и в лечении НМРЛ в частности. Ежегодно арсенал таргетных агентов расширяется. Длительное время был зарегистрирован только один ингибитор ALK – кризотиниб, но появившийся в 2018 г. еще один высокоеффективный препарат – аlectиниб существенно расширил возможности лечения этой группы пациентов. Данный клинический пример ярко демонстрирует успех таргетной терапии у больной с исходно сомнительными шансами на проведение химиотерапии. Четко показана эффективность аlectиниба при развившейся резистентности к кризотинибу. Возможность достичь объективного ответа и отсрочить прогрессирование болезни на длительный срок, обеспечив хорошее качество жизни и сохранив социальную активность, отразились в рекомендациях NCCN: как наиболее эффективный препарат аlectиниб сегодня является предпочтительным для первой линии таргетной терапии НМРЛ с транслокацией ALK.

После регистрации в РФ в октябре 2018 г. аlectиниб был включен в рекомендации Ассоциации онкологов России [Клинические рекомендации АОП. Рак легкого. 2018; <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/>].

Поступила / Received 05.10.2019
Отрецензована / Review 11.10.2019
Принята в печать / Accepted 17.10.2019

Список литературы / References

- Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K., Seto T., Crino L., Ahn M.J., De Pas T., Besse B., Solomon B.J., Blackhall F., et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2385-2394. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
- Tsao A.S., Scagliotti G.V., Bunn P.A.Jr., Carbone D.P., Warren G.W., Bai C., et al. Scientific Advances in Lung Cancer 2015. *J Thorac Oncol.* 2016;11(5):613-638. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.03.012.
- Novello S., Mazieres J., Oh I.J., de Castro J., Migliorino M.R., Helland A., et al. Primary Results from the Phase III ALUR Study of Alectinib versus Chemotherapy in Previously Treated ALK+ Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2017;28(Suppl_5):v605-v649. doi: 10.1093/annonc/mdx440.058.
- Kerr K.M., López-Ríos F. Precision medicine in NSCLC and pathology: how does ALK fit in the pathway? *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl_3):iii16-iii24. doi: 10.1093/annonc/mdw302.
- Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail T., Felip E., Cappuzzo F., Paolini J., Usari T., et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-2177. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
- Duruiseaux M., Besse B., Cadanel J., Pérol M., Mennecier B., Bigay-Game L., Descourt R., Dansin E., Audigier-Valette C., Moreau L., et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget.* 2017;8(13):21903-21917. doi: 10.18632/oncotarget.15746.
- Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., Gadgeel S., Ahn J.S., Kim D.W. et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
- Shaw A.T., Gandhi L., Gadgeel S., Riely G. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):234-242. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00488-X.
- Ou S.H., Ahn J.S., De Petris L., Govindan R., Yang J.C., Hughes B., Lena H., Moro-Sibilot D., Bearz A., Ramirez S.V., et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):661-668. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9443.
- Gadgeel S.M., Gangi L., Riely G.J., Chiappori A.A., West H.L., Azada M.C. et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1119-1128. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70362-6.
- Реутова Е.В., Лактионов К.К. Новые возможности в лечении больных ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2019;8(3):226-230. doi: 10.17116/onkolog2019803115226.
- Reutova E.V., Laktionov K.K. New opportunities in the treatment of patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. *Onkologiya.* Zhurnal imeni P.A. Gertsena = PA. Gertsena Herzen Journal of Oncology. 2019;8(3):226-230. doi: 10.17116/onkolog2019803115226.
- Camidge D.R., Peters S., Mok T., Gadgeel S.M., Cheema P.K., Pavlakis N., Marinis F.D., Stroyakovskiy D.L., Cho B.C., Zhang L., et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. ASCO 2018. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9043.
- Mok T.S.K., Shaw A.T., Camidge D.R., Gadgeel S.M., Rosell R., Dziadziuszko R., et al. Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *Annals of Oncology.* 2019;30(Suppl_5):mdz260.006. doi: 10.1093/annonc/mdz260.006.

Информация об авторах:

Багрова Светлана Геннадьевна, к.м.н., научный сотрудник, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: s.bagrova@mail.ru

Коломейцева Алина Андреевна, к.м.н., заведующая дневным стационаром, поликлиническое отделение Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 6, стр. 1; e-mail: almed2002@mail.ru

Трусилова Елена Владимировна, к.м.н., научный сотрудник, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: tev_86@mail.ru

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: veragorbounova@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana G. Bagrova, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Oncology Drug Therapy (Chemotherapy) Department No. 1, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Research Cancer Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: s.bagrova@mail.ru

Alina A. Kolomeytseva, Cand. of Sci. (Med.), Head of Day Patient Hospital, Outpatient Department, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg. 1, 6, Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; e-mail: almed2002@mail.ru

Elena V. Trusilova, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Oncology Drug Therapy (Chemotherapy) Department No. 1, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Research Cancer Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: tev_86@mail.ru

Vera A. Gorbunova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Principal Researcher, Oncology Drug Therapy (Chemotherapy) Department No. 1, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Research Cancer Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: veragorbounova@mail.ru

Возможности таргетной терапии метастатического колоректального рака с гиперэкспрессией HER2: клинический случай

А.А. Качмазов, ORCID: 0000-0001-5530-3234, e-mail: andrewkachmazov@gmail.com

Л.В. Болотина, ORCID: 0000-0003-4879-2687, e-mail: lbolotina@yandex.ru

А.Л. Корниецкая, ORCID: 0000-0003-0092-0459, e-mail: kornietskaya@mail.ru

Т.В. Устинова, ORCID: 0000-0002-2061-0522, e-mail: t.v.rafeyenko@gmail.com

В.А. Толстов, ORCID: 0000-0001-6917-6520, e-mail: vlatolstov@gmail.com

А.А. Феденко, ORCID: 0000-0353-4472-5600, e-mail: fedenko@eesg.ru

Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

В условиях персонализированного подхода к лекарственному лечению онкологических заболеваний и увеличения возможностей молекулярно-генетической диагностики возрастают и возможности терапевтического воздействия на различные биологические мишени в опухолевой ткани. Мембранный белок HER2 играет значимую роль в онкогенезе и в течение длительного времени является одной из стандартных терапевтических мишеней в таргетной терапии рака молочной железы и рака желудка. С учетом данных о наличии гиперэкспрессии HER2 в 5% опухолей прямой и ободочной кишки таргетная анти-HER2-терапия постепенно входит в стандарты лекарственного лечения подгруппы больных колоректальным раком, в особенности пациентов с «диким типом» генов RAS, выработавших резистентность к анти-EGFR-таргетной терапии. Согласно данным ряда исследований, частота объективных ответов, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в вышеуказанной популяции пациентов соответствуют или же превышают аналогичные показатели при применении таргетной анти-BRAF-терапии у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) с наличием мутации в гене BRAF, а также иммунотерапии у пациентов с выявленной микросателлитной нестабильностью в опухолевых клетках. В то же время в литературе нет однозначных данных о целесообразности применения анти-HER2-терапии у больных мКРР с наличием мутаций в генах семейства RAS. В данной статье представлен клинический случай достижения длительного объективного ответа на анти-HER2-таргетную терапию у больной метастатическим колоректальным раком с наличием мутации в гене KRAS и выявлением гиперэкспрессии HER2 в 40% опухолевых клеток на фоне исчерпания других опций лекарственного лечения.

Ключевые слова: химиотерапия, таргетная терапия, трастузумаб, колоректальный рак, HER2

Для цитирования: Качмазов А.А., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Устинова Т.В., Толстов В.А., Феденко А.А. Возможности таргетной терапии метастатического колоректального рака с гиперэкспрессией HER2: клинический случай. *Медицинский совет*. 2019;(19):126-131. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-126-131.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of therapeutic use of HER2-inhibitors in metastatic colorectal cancer: a case report

Andrey A. Kachmazov, ORCID: 0000-0001-5530-3234, e-mail: andrewkachmazov@gmail.com

Larisa V. Bolotina, ORCID: 0000-0003-4879-2687, e-mail: lbolotina@yandex.ru

Anna L. Kornietskaya, ORCID: 0000-0003-0092-0459, e-mail: kornietskaya@mail.ru

Tat'yana V. Ustinova, ORCID: 0000-0002-2061-0522, e-mail: t.v.rafeyenko@gmail.com

Vladimir A. Tolstov, ORCID: 0000-0001-6917-6520, e-mail: vlatolstov@gmail.com

Aleksandr A. Fedenko, ORCID: 0000-0353-4472-5600, e-mail: fedenko@eesg.ru

National Medical Research Radiological Center; 3, 2-nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Current landscape of personalized and molecular-driven approach to cancer treatment contributes to a rapid growth of novel biomarkers used for a targeted therapy. Amplification or over-expression of HER2 has been shown to play an important role in the development and progression of some cancers. Recent studies have shown that over-expression of HER2 is found in up to 5% of colorectal cancers (CRC). These findings led to active research of therapeutic use of HER2-targeted therapy in a subset of patients with metastatic CRC, especially in patients with wild-type RAS, who progressed on anti-EGFR targeted therapy. According to data from several published studies, the rate of objective responses, progression-free and overall survival in this subset of patients matches or exceeds same rates that are achieved while using BRAF-targeted therapies in BRAF-mutated metastatic CRC patients and immunotherapy used in subjects diagnosed with MSI-H tumors. Currently, there is no conclusive data on potential of HER2-targeted therapy in RAS-mutated CRC patients. In this paper, we report a case of durable objective response obtained on trastuzumab therapy in patient with metastatic CRC, mutation in 12th exon of KRAS gene and over-expression of HER2 in 40% of tumor cells, after progression on several lines of chemotherapy and anti-angiogenic targeted therapy.

Keywords: chemotherapy, targeted therapy, HER2, trastuzumab, colorectal cancer

For citation: Kachmazov A.A., Bolotina L.V., Kornietskaya A.L., Ustinova T.V., Tolstov V.A., Fedenko A.A. Possibilities of therapeutic use of HER2-inhibitors in metastatic colorectal cancer: a case report. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2019;(19):126-131. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-126-131.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным статистики, заболеваемость колоректальным раком во всем мире, и в Российской Федерации в частности, неуклонно растет. У 25–30% больных на момент установления диагноза выявляются отдаленные метастазы [1]. У значительного числа пациентов проведение оптимальной циторедукции невозможно в силу исходной распространенности опухолевого процесса. В то же время с учетом увеличения возможностей морфологической и молекулярно-генетической диагностики возрастают и возможности терапевтического воздействия на различные биологические мишени в опухолевой ткани. К стандартным подходам таргетной терапии метастатического колоректального рака (мКРР) относится использование антиangiогенных и анти-EGFR-препараторов. Однако существуют и другие потенциальные биологические мишени. Гиперэкспрессия второго рецептора фактора роста эпидермиса (HER2) наиболее часто связана с амплификацией гена и выявляется в 13–20% опухолей молочной железы, 7–34% опухолей желудка, а также в 2–14% adenокарцином легкого [2–4]. Зачастую гиперэкспрессия соотносится с более агрессивным течением онкологического заболевания [5–7]. Прогностическая роль гиперэкспрессии HER2 при колоректальном раке является неясной, ряд исследований не выявили статистически значимого влияния уровня экспрессии на исход заболевания [8, 9]. Тем не менее возможность таргетного терапевтического воздействия на данную мишень приобретает все большее значение.

Колоректальный рак является гетерогенным заболеванием, в зависимости от локализации у опухоли возможны различные молекулярно-генетические параметры. Опухоли правой и левой части ободочной кишки, прямой кишки различаются по своей эпидемиологии, профилю мутаций и восприимчивости к лекарственному лечению, что во многом связано с различным эмбриогенезом проксимальных и дистальных отделов [10]. Один ретроспективный анализ выявил повышенную гиперэкспрессию и амплификацию HER2 в клетках рака прямой кишки по сравнению с опухолями более проксимальных локализаций [11]. Амплификация гена HER2 или HER2-активирующие мутации являются одним из механизмов развития резистентности опухолевых клеток к анти-EGFR-терапии. По данным Bertotti и соавт., у 2–3% пациентов с мКРР определяется амплификация в гене HER2. В то же время у больных мКРР с отсутствием мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF и PIK3CA, резистентных к терапии цетуксимабом, частота выявления амплификации гена достигла 36% [12]. По данным других авторов, частота гиперэкспрессии HER2 у пациентов с колоректальным раком составляет от 2 до 43% [13–17].

Выявление новой мишени для терапии мКРР послужило стартом к изучению эффективности и безопасности различных комбинаций моноклональных антител во второй и последующих линиях лекарственного лечения. Одним из первых опытов оценки эффективности таргетной анти-HER2-терапии стало клиническое исследование II фазы HERACLES, в котором была оценена эффективность двойной HER2-блокады с применением трастузумаба и лапатиниба у пациентов с мКРР, «диким типом» гена KRAS, рефрактерными к лечению анти-EGFR-ингибиторами. Скрининг прошли 914 пациентов, у 48 (5%) была определена гиперэкспрессия HER2. Всего в исследование было включено 27 больных. Показатель объективного ответа на таргетную терапию составил 30% [18]. Обнародование полученных в исследовании HERACLES данных привело к старту ряда других клинических исследований II фазы, посвященных возможностям таргетной анти-HER2-терапии в лекарственном лечении метастатического колоректального рака. В мультигортном исследовании myPathway был проведен подгрупповой анализ эффективности таргетной анти-HER2-терапии у пациентов с мКРР. Среди 34 резистентных к химиотерапии пациентов на фоне проведения двойной блокады трастузумабом и пертузумабом объективный ответ на лечение был достигнут у 35% больных [19].

Более подробный список завершившихся и продолжающихся набор пациентов исследований эффективности анти-HER2-терапии в лечении мКРР приведен в таблице.

Учитывая данные, полученные в вышеупомянутых клинических исследованиях, в последней версии рекомендаций лечения мКРР, регулярно обновляемой национальной системой онкологических институтов США (NCCN), пациентам с мКРР, наличием амплификации в гене HER2 и «диким типом» RAS рекомендовано проведение таргетной анти-HER2-терапии во второй и последующих линиях лекарственного лечения. В то же время основной проблемой при попытке использования указанного подхода является то, что данный алгоритм лечения не внесен в стандарты оказания онкологической помощи на территории РФ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В данной статье мы представляем клиническое наблюдение успешного лечения пациентки с мКРР, наличием мутации в гене KRAS после прогрессирования на четырех предшествующих линиях лекарственного лечения с включением антиангиогенных таргетных препаратов.

Больная 46 лет, впервые обратилась в онкологический диспансер по месту жительства в декабре 2016 года с жалобами на примесь крови в стуле в течение 6 месяцев, диарею до 4 раз в сутки. После дообследования установ-

● **Таблица.** Клинические исследования анти-HER2-таргетной терапии мКРР

● **Table.** Clinical studies of anti-Her2 targeted therapy for mCRC

Исследование	Терапия	Количество пациентов	Популяция пациентов	Объективный ответ (%)	Медиана ВБП (месяцы)	Медиана ОВ (месяцы)
Ramanathan и соавт. [20]	Трастузумаб + иринотекан	9*	Резистентность к химиотерапии	71	-	-
Rubinson и соавт. [21]	Цетуксимаб + пертузумаб	7	Резистентность к цетуксимабу, химиотерапии	14	2,1	3,7
Clark и соавт [22].	5-фторурацил + Лейковорин + оксалиплатин + трастузумаб	21	Резистентность к химиотерапии	24	-	-
Sartore-Bianchi и соавт. (HERACLES) [18]	Трастузумаб + лапатиниб	27	Резистентность к анти-EGFR-терапии, химиотерапии	30	5,3	11,5
Hainsworth и соавт. (myPathway) [19]	Трастузумаб + пертузумаб	34	Резистентность к химиотерапии	35	-	-
Siena и соавт. (HERACLES-RESCUE)[23]	Трастузумаб эмтанзин	Продолжается набор пациентов	Резистентность к анти-EGFR-терапии, трастузумабу и лапатинибу	-	-	-
Strickler и соавт. (MOUNTAINEER) [24]	Тукатиниб + трастузумаб	Продолжается набор пациентов	Резистентность к химиотерапии, бевацизумабу	-	-	-

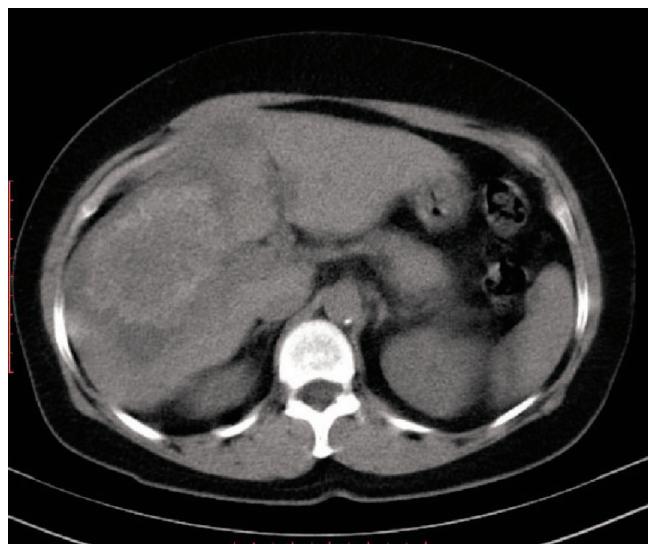
Примечания: ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; * – исследование прекращено по причине медленного набора пациентов.

лен диагноз «рак прямой кишки cT3N0M1 с первичным билобарным метастатическим поражением печени». По данным молекулярно-генетического тестирования выявлена мутация в 12-м кодоне гена KRAS. На первом этапе в январе 2017 года в онкологическом диспансере в связи с угрозой кровотечения выполнено циторедуктивное хирургическое лечение в объеме левосторонней гемиколэктомии. Далее начато проведение полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FOLFOX с добавлением бевацизумаба. При выполнении контрольного обследования после 10 курсов лекарственного лечения выявлено прогрессирование процесса в виде увеличения размеров метастатических очагов в печени, а также появления множественных вторичных изменений в паренхиме легких. С сентября 2017 года начато проведение лекарственного лечения по схеме

FOLFIRI + афлиберцепт. После проведения 9 курсов второй линии терапии выявлен рост метастатических очагов в печени. С февраля по март 2018 года предпринята попытка реиндукции платиносодержащей терапии, проведено 2 курса лечения по схеме XELOX + бевацизумаб с отрицательной динамикой в виде значительного увеличения показателей маркеров РЭА и СА 19-9, дальнейшего роста вторичных очагов в печени и легких. С марта 2018 года начата монотерапия регорафенибом. По данным контрольного обследования в июне 2018 года выявлена отрицательная динамика в виде увеличения количества и размеров метастатических очагов в легких, увеличения размеров конгломерата метастатических очагов в S4 печени (рис. 1, 2), нарастания гипербилирубинемии, появления клинических симптомов желтухи.

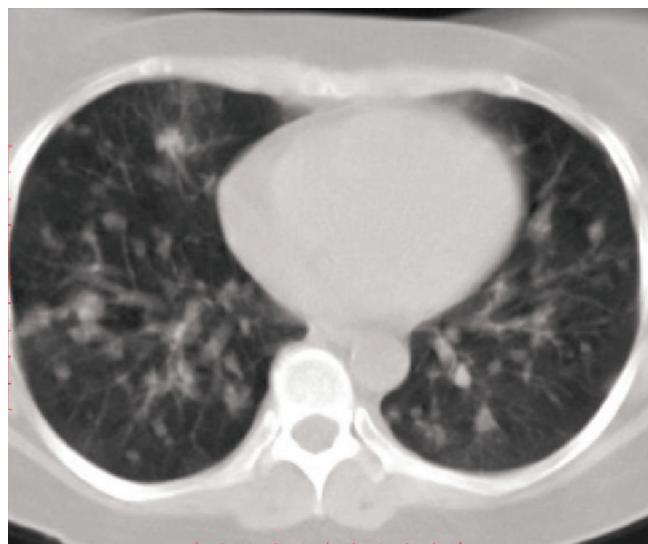
● **Рисунок 1.** КТ органов брюшной полости от 21.06.2018

● **Figure 1.** Abdominal CT scan of June 21, 2018



● **Рисунок 2.** КТ органов грудной клетки от 21.06.2018

● **Figure 2.** Chest CT scan of June 21, 2018



Пациентка была направлена на консультацию в Московский научно-исследовательский институт им. П. А. Герцена для определения дальнейшей тактики возможного лечения. По данным дополнительно проведенных молекулярно-генетических тестов микросателлитная нестабильность в клетках опухоли не была обнаружена, в то же время по данным иммуногистохимического исследования была выявлена гиперэкспрессия HER2 в 40% опухолевых клеток. Учитывая нецелесообразность назначения анти-EGFR-препараторов, прогрессирование на фоне трех линий предшествующего химиотерапевтического лечения с включением бевасизумаба, а также прогрессирование на фоне монотерапии регоррафенибом, было принято решение о попытке проведения лечения иринотеканом в комбинации с таргетной терапией трастузумабом.

В августе 2018 года начато проведение 5-й линии лекарственного лечения по схеме: иринотекан 125 мг/м² еженедельно в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели в комбинации с трастузумабом 6 мг/кг 1 раз в 3 недели (нагрузочная доза – 8 мг/кг). На фоне проведенного лечения был достигнут объективный ответ в виде значительного снижения показателей онкомаркеров: РЭА в июле 2018 года – 13 798,2 нг/мл, в сентябре 2018 года – 165,6 нг/мл, СА 19-9 в июле 2018 года – 2 768,4 ед/мл, в сентябре 2018 года – 77,3 ед/мл. Кроме того, на фоне лекарственной терапии отмечена ремиссия симптомов гепатоцеллюлярной недостаточности и нормализация биохимических показателей: АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ. По данным контрольного КТ органов грудной клетки и брюшной полости в октябре 2018 года отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров метастатического конгломерата в печени и стабилизации вторичных очагов в легких (рис. 3, 4).

Достигнутая на фоне анти-HER2-таргетной терапии стабилизация опухолевого процесса сохранялась в течение 7 месяцев. При очередном контрольном обследовании в феврале 2019 года выявлен рост отдельных очагов

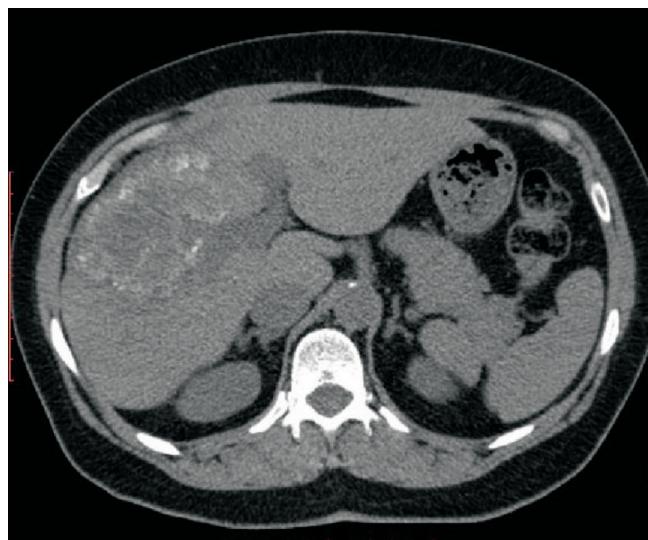
в печени, легких (рис. 5, 6), значительное увеличение показателей онкомаркеров (РЭА – 18 432,4 нг/мл, СА 19-9 – 4 065,3 ед/мл), нарастание желтухи.

Пациентка вновь направлена в МНИОИ им. П.А.Герцена для консультации на предмет дальнейшего лечения. Учитывая ранее достигнутый клинический эффект, было рекомендовано лекарственное лечение с проведением двойной анти-HER2-блокады по одной из альтернативных схем: монохимиотерапия капецитабином в комбинации с трастузумабом и лапатинибом или полихимиотерапия по схеме FOLFOX в комбинации с трастузумабом и пертузумабом. Однако ввиду быстрого прогрессирования заболевания и нарастания симптомов печеночной недостаточности реализовать рекомендованный план лечения не удалось. В течение двух месяцев проводилась симптоматическая терапия. Пациентка скончалась в апреле 2019 года. Таким образом, выживаемость без прогрессирования на фоне анти-HER2-терапии составила 6,9 месяца, общая выживаемость с момента установления диагноза – 29 месяцев.

ВЫВОДЫ

Таргетная анти-HER2-терапия может являться эффективной опцией лечения для подгруппы больных мКПП с амплификацией в гене HER2, что постепенно находит отражение в клинических рекомендациях, разрабатываемых различными онкологическими сообществами. Согласно имеющимся в литературе данным, частота объективных ответов, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в отобранной популяции пациентов соответствуют или же превышают аналогичные показатели при применении таргетной анти-BRAF-терапии у больных мКПП с наличием мутации в гене BRAF, а также иммунотерапии у пациентов с выявленной микросателлитной нестабильностью (MSI-H) в опухолевых клетках [25–28]. В то же время количество HER2-амплификаций при колоректальном раке соответствует выявляемости MSI-H и незначи-

- **Рисунок 3.** КТ органов брюшной полости от 30.11.2018
- **Figure 3.** Abdominal CT scan of November 30, 2018



- **Рисунок 4.** КТ органов грудной клетки от 30.11.2018
- **Figure 4.** Chest CT scan of November 30, 2018



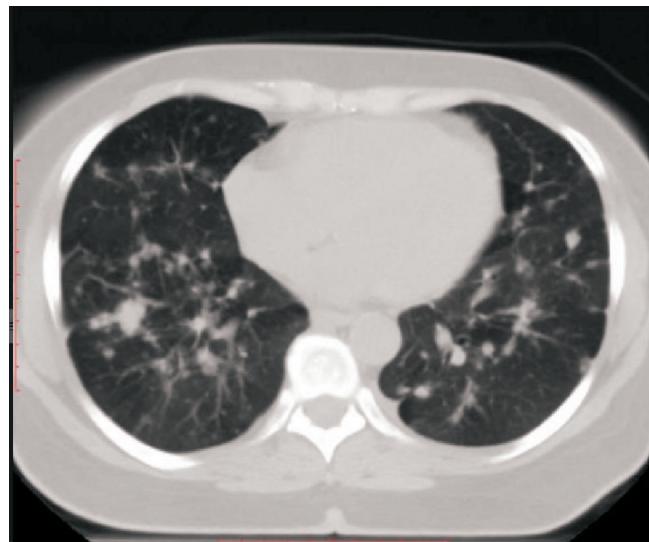
- Рисунок 5. КТ органов брюшной полости от 25.02.2019
- Figure 5. Abdominal CT scan of February 25, 2019



тельно уступает количеству выявляемых BRAF-мутаций [29, 30]. Таким образом, с учетом современных тенденций к персонализированному и молекулярно-генетически обусловленному подходу к лекарственному лечению онкологических заболеваний представляется целесообразным дальнейшее изучение и установление роли таргетной анти-HER2-терапии в лечении мКРР.

Приведенный в данной статье клинический случай подчеркивает потенциал применения таргетного лечения

- Рисунок 6. КТ органов грудной клетки от 25.02.2019
- Figure 6. Chest CT scan of February 25, 2019



не только у больных с «диким типом» RAS в случае прогрессирования после проведения анти-EGFR-терапии, но и у пациентов с удовлетворительным общим статусом (ECOG 0-2) и наличием мутации в генах KRAS и NRAS в случае исчерпания возможностей химиотерапии и таргетной антиангиогенной терапии.



Поступила / Received 25.09.2019

Отрецензирована / Review 12.10.2019

Принята в печать / Accepted 20.10.2019

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Р. 250. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Rakha E.A. et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *Journal of Clinical Pathology*. 2015;68(2):93–99. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202571.
- Rüschoff J. et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Modern Pathology*. 2012;25(5):637–650. Available at: <https://www.nature.com/articles/modpathol2011198>.
- Kim E.K. et al. The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171280. doi: 10.1371/journal.pone.0171280.
- Schwartz R.S., Erban J.K. Timing of Metastasis in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(25):2486–2488. doi: 10.1056/NEJMcb1701388.
- Liang J. et al. Clinicopathological and prognostic significance of HER2 overexpression in gastric cancer: a meta-analysis of the literature. *Tumor Biol*. 2014;35(5):4849–4858. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13277-014-1636-3>.
- Ettl T. et al. Loss of PTEN is associated with elevated EGFR and HER2 expression and worse prognosis in salivary gland cancer. *British Journal of Cancer*. 2012;106(4):719–726. Available at: <https://www.nature.com/articles/bjc2011605>.
- McKay J.A. et al. c-erb B-2 is not a major factor in the development of colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2002;86(4):568–573. Available at: <https://www.nature.com/articles/6600127>.
- Song Z. et al. Immunohistochemical results of HER2/neu protein expression assessed by rabbit monoclonal antibodies SP3 and 4B5 in colorectal carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(7):4454–4460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/25120833/>
- Bufill J.A. Colorectal Cancer: Evidence for Distinct Genetic Categories Based on Proximal or Distal Tumor Location. *Ann Intern Med*. 1990;113(10):779. doi: 10.7326/0003-4819-113-10-779.
- Marshall J. et al. Molecular variances between rectal and left-sided colon cancers. *JCO*. 2017;35(4_suppl.):522–522. doi: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.522.
- Bertotti A. et al. A Molecularly Annotated Platform of Patient-Derived Xenografts («Xenopatients») Identifies HER2 as an Effective Therapeutic Target in Cetuximab-Resistant Colorectal Cancer. *Cancer Discov*. 2011;1(6):508–523. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0109.
- Richman S.D. et al. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. *The Journal of Pathology*. 2016;238(4):562–570. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.4679>.
- Valtorta E. et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol*. 2015;28(11):1481–1491. doi: 10.1038/modpathol.2015.98.
- Conradi L.-C. et al. Frequency of HER-2 Positivity in Rectal Cancer and Prognosis. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2013;37(4):522. doi: 10.1097/PAS.0b013e318272ff4d.
- Osako T. et al. Immunohistochemical Study of c-erbB-2 Protein in Colorectal Cancer and the Correlation with Patient Survival. *OCL*. 1998;55(6):548–555. doi: 10.1159/000011911.
- Kapitanovic S. et al. The expression of p185(HER-2/neu) correlates with the stage of disease and survival in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1997;112(4):1103–1113. Available at: <https://www.draganprimorac.com/wp-content/uploads/2012/08/The-expression-of-HER2-neu-gene-Gastroenterology-1997.pdf>.
- Sartore-Bianchi A. et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type,

- HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):738–746. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516001509>.
19. Hainsworth J.D. et al. Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;(36):536–544. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3780.
20. Ramanathan R.K. et al. Low overexpression of HER-2/PPNNeu in advanced colorectal cancer limits the usefulness of trastuzumab (Herceptin®) and irinotecan as therapy. A phase II trial. *Cancer investigation*. 2004;22(6):858–865. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/CNV-200039645>.
21. Robinson D.A. et al. Multi-drug inhibition of the HER pathway in metastatic colorectal cancer: Results of a phase I study of pertuzumab plus cetuximab in cetuximab-refractory patients. *Invest New Drugs*. 2014;32(1):113–122. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10637-013-9956-5>.
22. Clark J., Niedzwiecki D., Hollis D. Phase-II trial of 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV), oxaliplatin (Ox), and trastuzumab (T) for patients with metastatic colorectal cancer (CRC) refractory to initial therapy. *Onkologie*. 2003;23:13–46.
23. Siena S. et al. HER2 amplification as a molecular bait for trastuzumab-emtansine (T-DM1) precision chemotherapy to overcome anti-HER2 resistance in HER2 positive metastatic colorectal cancer: The HERACLES-RESCUE trial. *JCO*. 2016;34(4_suppl):TPS774–TPS774. doi: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.TPS774.
24. Strickler J.H. et al. A phase II, open label study of catinatib (ONT-380) combined with trastuzumab in patients with HER2+ metastatic colorectal cancer (mCRC)(MOUNTAINEER). *JCO*. 2017;35(15_suppl):TPS3624–TPS3624. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.TPS3624.
25. Diaz L.A. et al. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *JCO*. 2017;35(15_suppl):3071–3071. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3071.
26. Overman M.J. et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colo-
- rectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):1182–1191. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517304229>.
27. Corcoran R.B. et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov*. 2018;8(4):428–443. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1226.
28. Kopetz S. et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4032–4038. doi: 10.1200/JCO.2015.63.2497.
29. Gelsomino F., Barbolini M., Spallanzani A., Pugliese G., Cascinu S. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat Rev*. 2016;(51):19–26. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.10.005.
30. Brim H., Mokarram P., Naghibalhossaini F., Saberi-Firooz M., Al-Mandhari M., Al-Mawaly K., et al. Impact of BRAF, MLH1 on the incidence of microsatellite instability high colorectal cancer in populations based study. *Mol Cancer*. 2008;21:768. doi: 10.1186/1476-4598-7-68.

Информация об авторах:

Качмазов Андрей Александрович, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; e-mail: andrewkachmazov@gmail.com; SPIN-код: 7547-7725; AuthorID: 1041704

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; e-mail: lboletina@yandex.ru; SPIN-код: 2787-5414; AuthorID: 594953

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; e-mail: kornietskaya@mail.ru; SPIN-код: 2651-7158; AuthorID: 951395

Устинова Татьяна Васильевна, врач отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; e-mail: t.v.rafeyenko@gmail.com; SPIN-код: 3638-0120; AuthorID: 951518

Толстов Владимир Антонович, врач-ординатор отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; e-mail: vlatolstov@gmail.com

Феденко Александр Александрович, д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; e-mail: fedenko@eesg.ru; SPIN-код: 9847-7668; AuthorID: 823233

Information about the authors:

Andrey A. Kachmazov, Junior Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2-nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: andrewkachmazov@gmail.com; SPIN-code: 7547-7725; AuthorID: 1041704

Larisa V. Bolotina, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Unit, Department of Antitumor Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2-nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: lboletina@yandex.ru; SPIN-code: 2787-5414; AuthorID: 594953

Anna L. Kornietskaya, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Chemotherapy Unit, Department of Antitumor Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Centers» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2-nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: kornietskaya@mail.ru; SPIN-code: 2651-7158; AuthorID: 951395

Tat'yana V. Ustinova, Dr. of Sci. (Med.), Physician of Chemotherapy Unit, Department of Antitumor Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2-nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: t.v.rafeyenko@gmail.com; SPIN-code: 3638-0120; AuthorID: 951518

Vladimir A. Tolstov, Dr. of Sci. (Med.), Resident Physician of Chemotherapy Unit, Department of Antitumor Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2-nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: vlatolstov@gmail.com

Aleksandr A. Fedenko, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Antitumor Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2-nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: fedenko@eesg.ru; SPIN-code: 9847-7668; AuthorID: 823233

Иммунотерапия рецидивного немелкоклеточного рака легкого в первой линии

Е.О. Родионов^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4980-8986, e-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

С.В. Миллер¹, ORCID: 0000-0002-5365-9840, e-mail: miller_sv@sibmail.com

С.А. Тузиков^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0884-1838, e-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru

Л.А. Ефтеев¹, ORCID: 0000-0002-9054-0742, e-mail: efteyco@rambler.ru

В.А. Маркович¹, ORCID: 0000-0002-7599-1211, e-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru

Д.С. Миллер², ORCID ID: 0000-0001-6015-7032

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; 634028, Россия, Томск, ул. Савиных, д. 12/1

² Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

Резюме

Длительное время стандартами лекарственной терапии первой линии больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), исключая случаи с наличием мутаций EGFR, ALK и ROS1, являлись платиносодержащие режимы. Однако химиотерапевтические режимы, используемые в терапии первой линии НМРЛ, обладают незначительной эффективностью, в связи с чем общая выживаемость больных остается низкой: частота ответа колеблется от 12 до 37%, медиана выживаемости без прогрессирования составляет от 4 до 7 мес., медиана общей выживаемости – от 8 до 13 мес.

Применение нового класса иммуноонкологических препаратов, называемых ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, расширило возможности лечения больных НМРЛ. Одним из наиболее эффективных иммуноонкологических препаратов является пембролизумаб, который показал явное преимущество в увеличении общей выживаемости в сравнении с химиотерапией – медиана составила 30,0 мес. против 14,2 мес. (ОР 0,63; 95% ДИ: 0,47–0,86; $p = 0,002$).

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с диагнозом «аденокарцинома верхней доли правого легкого IIIA стадии» с развившимся через два года прогрессированием после комбинированного лечения. Пациентка получила 29 курсов иммунотерапии пембролизумабом в первой линии терапии с достижением частичного ответа.

Представленное клиническое наблюдение подтверждает эффективность пембролизумаба в первой линии при лечении НМРЛ. Благодаря иммунотерапии пембролизумабом у пациентки отсутствует прогрессирование заболевания на протяжении более 22 мес. с удовлетворительным качеством жизни и отсутствием выраженной токсичности лечения.

Ключевые слова: иммунотерапия, пембролизумаб, немелкоклеточный рак легкого, аутоиммунный гипотиреоз

Для цитирования: Родионов Е.О., Миллер С.В., Тузиков С.А., Ефтеев Л.А., Маркович В.А., Миллер Д.С. Иммунотерапия рецидивного немелкоклеточного рака легкого в первой линии. *Медицинский совет*. 2019;(19):132-136. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-132-136.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunotherapy in first-line treatment of recurrent non-small cell lung cancer

Evgeny O. Rodionov^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4980-8986, e-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Sergey V. Miller¹, ORCID: 0000-0002-5365-9840, e-mail: miller_sv@sibmail.com

Sergey A. Tuzikov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-0884-1838, e-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru

Leonid A. Efteev¹, ORCID: 0000-0002-9054-0742, e-mail: efteyco@rambler.ru

Vitalii A. Markovich¹, ORCID: 0000-0002-7599-1211, e-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru

Diana S. Miller², ORCID ID: 0000-0001-6015-7032

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 12/1, Savinykh st. Tomsk, 634028, Russia

² Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Hwy., Tomsk, 634050, Russia

Abstract

For a long time, the standards of first-line drug therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), excluding cases of mutations of EGFR, ALK and ROS1, were platinum-containing regimens. However, the chemotherapeutic regimes used in the therapy of the first line therapy of NSCLC have insignificant efficiency, and therefore the total survival rate of patients remains low: the response rate varies from 12 to 37%, the median survival rate without progression is from 4 to 7 months, the median of total survival – from 8 to 13 months.

The use of a new class of immunooncologic drugs called immune checkpoint inhibitors has expanded the treatment options for NSCLC patients. One of the most effective immunooncologic drugs is pembrolizumab, which showed a clear advantage in increasing the overall survival rate in comparison with chemotherapy – median was 30.0 months vs. 14.2 months. (RR 0,63; 95% CI: 0,47–0,86; $p = 0,002$). The article presents the clinical observation of a patient with the diagnosis of «adenocarcinoma of the upper part of the right lung of the IIIA stage» with the progression developed in two years after the combined treatment. The patient received 29 courses of pembrolizumab immunotherapy in the first line of therapy with partial response achievement.

The presented clinical observation confirms the efficacy of pembrolizumab in the first line of NSCLC treatment. Due to the immuno-

therapy with pembrolizumab there is no progression of the disease during more than 22 months with satisfactory quality of life and absence of pronounced toxicity of treatment.

Keywords: immunotherapy, pembrolizumab, non-small-cell lung cancer, autoimmune hypothyroidism

For citation: Rodionov E.O., Miller S.V., Tuzikov S.A., Efteev L.A., Markovich V.A., Miller D.S. Immunotherapy in first-line treatment of recurrent non-small cell lung cancer. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2019;(19):132-136. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-132-136.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) III стадии остаются неудовлетворительными [1, 2]. Несмотря на комплексное лечение III стадии НМРЛ с использованием химиотерапии и/или лучевой терапии, пациенты имеют высокий риск развития прогрессирования заболевания в виде локального рецидива или отдаленного метастазирования [3]. Химиотерапевтические режимы, используемые в терапии первой линии НМРЛ при прогрессировании заболевания после проведенного радикального лечения, обладают незначительной эффективностью, в связи с чем общая выживаемость больных остается низкой.

Успехи иммунотерапии изменили подход к лечению НМРЛ. Недавние клинические исследования показали, что блокада иммунных контрольных точек ингибиторами PD-1/PD L1 приводит к ярким и длительным ответам у пациентов с метастатическим НМРЛ [4].

Одним из наиболее эффективных иммуноонкологических препаратов является пембролизумаб, представляющий собой высокоселективное гуманизированное monoclonalное антитело, которое связывается с рецептором PD-1 и непосредственно блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандами, тем самым усиливая функцию опухолеориентированных Т-клеток, опосредуя разрушение опухоли [5].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Д., 1955 года рождения, считает себя больной с марта 2015 г., когда появились признаки ОРВИ (повышение температуры до 39 °C, малопродуктивный кашель). При проведении СКТ и МРТ органов грудной клетки выявлено периферическое новообразование S1-S2 верхней доли правого легкого до 4,2 см, с поражением костальной плевры и умеренное увеличение лимфоузлов средостения до 1,7 см. На рисунке 1 представлены рентгенограммы и МРТ ОГК.

С результатами обследований 20.05.15 обратилась в онкологическую клинику Томского НИМЦ, где проведено уточняющее обследование, признаков отдаленного метастазирования выявлено не было. 29.05.15 выполнена торакотомия, верхняя лобэктомия справа, медиастинальная лимфодиссекция. Результат гистологического исследования от 09.06.15: низкодифференцированная аденокарцинома легкого с преобладанием солидного компонента (около 80%), с ацинарными структурами (10%), с 5 метастазами из 7 лимфоузлов средостения, граница резекции – б/о. Мутация гена EGFR, транслокация ALK/ROS1 – отрицательные.

На основании данных послеоперационного гистологического исследования установлен диагноз периферического рака верхней доли правого легкого IIIA стадии, pT3pN2M0 (согласно 7-й редакции классификации TNM международного противоракового союза).

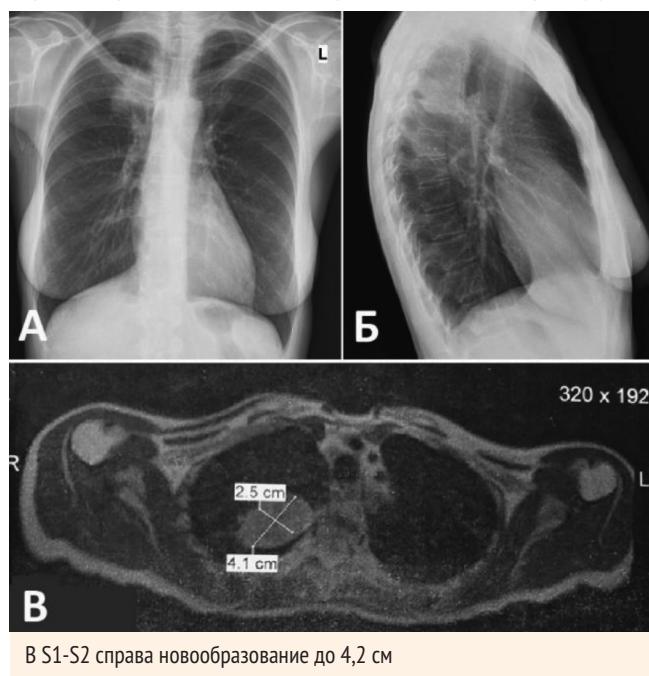
С учетом стадии заболевания пациентке были проведены 4 курса адьювантной химиотерапии по схеме «гемцитабин/карбоплатин» с июня 2015 г. по октябрь 2015 г. Переносила химиотерапию с нежелательными явлениями: астения 2-й степени, тошнота 2-й степени, анемия сложного генеза 1-й степени, гепатотоксичность 1-й степени.

После завершения лечения пациентка наблюдалась в онкологической клинике Томского НИМЦ. При очередном контролльном обследовании через 22 мес. после окончания адьювантной терапии по данным СКТ ОГК от 31.08.2017 выявлены участки метастатического поражения от 7 до 12 мм в диаметре, преимущественно в апикальных отделах легких с обеих сторон.

С целью верификации процесса 21.09.17 выполнена операция «торакоскопия слева, атипичная резекция левого легкого». По данным послеоперационной гистологии от 29.09.17 метастаз аденокарциномы. Мутация гена EGFR отрицательная.

● **Рисунок 1.** Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой (А) и боковой (Б) проекциях, магнитно-резонансная томография органов грудной клетки (В)

● **Figure 1.** Frontal (A) and lateral (B) X-ray projections of thoracic organs, magnetic resonance tomography of thoracic organs (B)



10.17 проведен 1 курс полихимиотерапии по схеме «гемцитабин 1400 мг х 2/карбоплатин AUC4 350 мг». Перенесла с нежелательными явлениями 1–3-й степени. Анализ на экспрессию PD-L1 – опухоль выражена позитивна по экспрессии (более 50% опухолевых клеток).

С учетом распространенности процесса, выраженных нежелательных явлений химиотерапии и гиперэкспрессии PD-L1 принято решение о проведении терапии пембролизумабом в дозировке 2 мг/кг (масса тела пациентки 49 кг, СД = 100 мг) каждые 3 недели.

С 11.2017 начат курс иммунотерапии пембролизумабом. После трех курсов 11.01.18 выполнена контрольная СКТ ОГК: при сравнении можно отметить тенденцию к увеличению размеров участков поражения на 1–2 мм, что по критериям iRECIST соответствует стабилизации (iSD); в остальном без динамики. С учетом стабилизации согласно критериям iRECIST принято решение о продолжении лечения по прежней схеме с СКТ-контролем после каждого 3 курсов.

По данным СКТ ОГК от 11.17, 03.18, 05.2018 и 08.18 – без динамики. СКТ ОГК от 11.2018 – ранее выявленные образования несколько увеличились в размерах на 1–2 мм (кроме очага S1-2 и S5 слева); новых фокусов в лег-

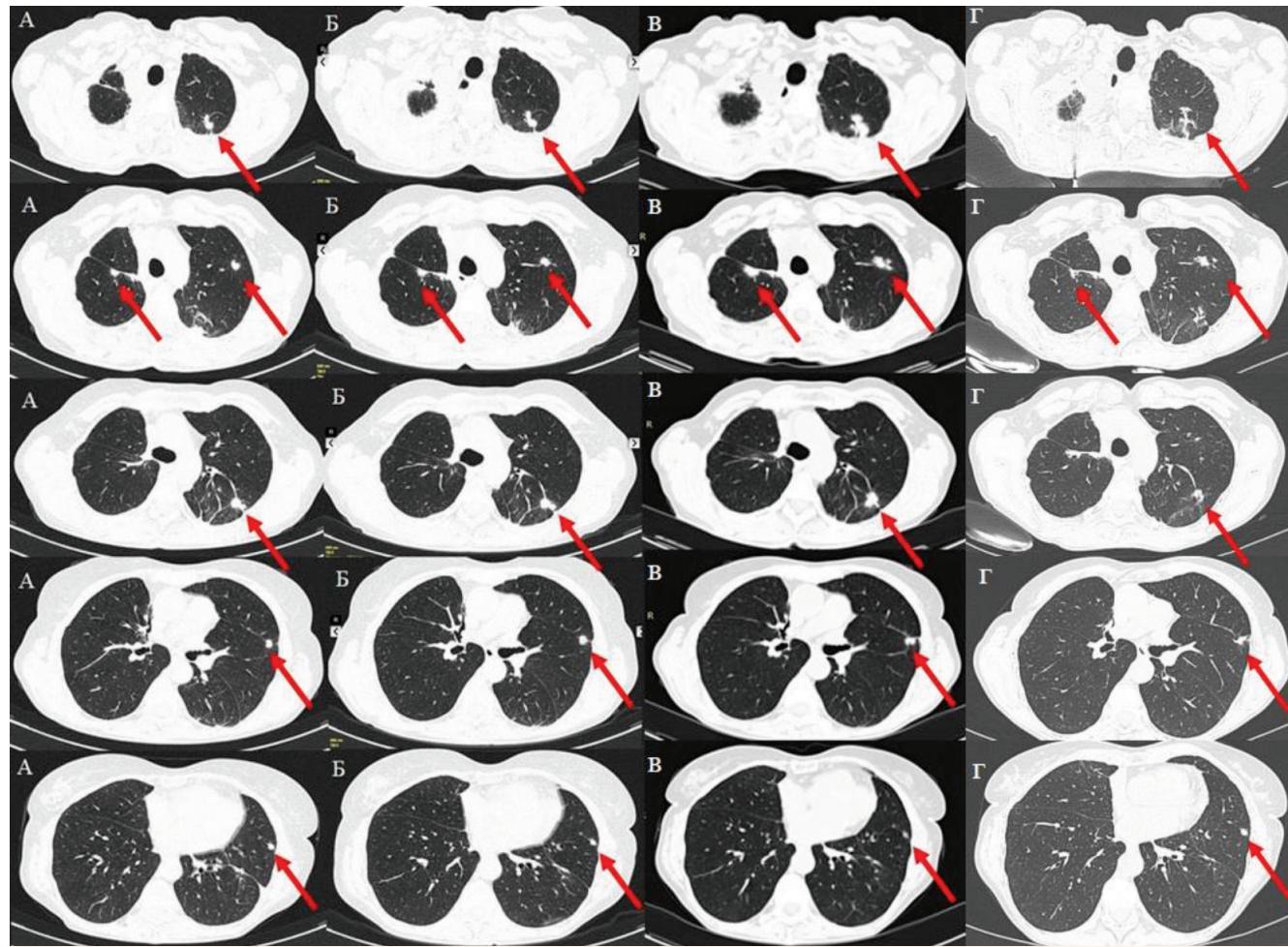
ких не появилось, в остальном без динамики. Данные СКТ ОГК расценены как неподтвержденное прогрессирование заболевания (iUPD), согласно критериям iRECIST, принято решение о продолжении курсов иммунотерапии. После 22-го курса терапии проведено СКТ ОГК: отмечается умеренная положительная динамика в состоянии легочной ткани обоих легких в виде уменьшения размеров большинства фокусов затемнения, втянутости и неровности контуров других фокусов. Данная картина расценена как частичный ответ.

Данные СКТ ОГК в динамике представлены на рисунке 2.

После проведения 29-го курса по данным контрольной СКТ ОГК от 26.08.19 отмечается незначительная положительная динамика в виде уменьшения размера некоторых очагов на 1–2 мм и изменения формы некоторых уплотнений (частичный ответ).

Курсы терапии переносит удовлетворительно, сохраняет трудоспособность в полном объеме (работник отдела кадров), общее состояние по шкале ECOG – 0. Из нежелательных явлений был зарегистрирован только аутоиммунный тиреоидит, сопровождающийся манифестирующим гипотиреозом. До начала иммунотерапии

- Рисунок 2. Данные СКТ ОГК от 21.11.2017 (А), 20.03.2018 (Б), 22.11.2018 (В) и 28.03.2019 (Г)
- Figure 2. SCT of TO data dated 21.11.2017 (A), 20.03.2018 (B), 22.11.2018 (B) and 28.03.2019 (Г)



Стрелками указаны метастатические очаги в легких

изменений в гормональном статусе не выявлено ($\text{TTG} = 1,07 \text{ мМЕ/л}$). Через 2 мес. отмечен значимый рост TTG до $43,6 \text{ мМЕ/л}$, не сопровождающийся клиническими проявлениями. Пациентке был назначен левотироксин с постепенным повышением дозировки до 75 мкг/сут с положительной динамикой в виде снижения TTG к восьмому месяцу лечения пембролизумабом. Однако прием данной дозировки сопровождался такими побочными явлениями, как тахикардия, головная боль, трепет, в связи с чем проведена коррекция дозы до 50 мкг/сут . Динамика уровня TTG показана на рисунке 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Начальное лечение пациентов с метастатическим НМРЛ без мутаций рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK) представляет собой схему двухкомпонентной химиотерапии на основе платины. Результаты лечения крайне неудовлетворительные: частота ответа на химиотерапию колеблется от 12 до 37%, медиана выживаемости без прогрессирования составляет от 4 до 7 мес., медиана общей выживаемости – от 8 до 13 мес., а расчетная 1-летняя выживаемость составляет 33% [6]. В исследованиях второй линии частота объективного ответа на доцетаксел, пеметрексед и эрлотиниб колеблется от 7 до 12%, медиана ВБП составляет от 2 до 3 мес. и медиана ОВ от 8 до 9 мес. [7–9].

Регистрация пембролизумаба (моноклонального антитела анти-PD-1) в качестве стандарта лечения позволила расширить возможности в лечении больных распространенным НМРЛ. Результаты исследования 1-й фазы KEYNOTE-001 и исследования 2–3-й фазы KEYNOTE-010 показали, что в случае высокой экспрессии PD-L1 в опухоли иммунотерапия пембролизумабом была более эффективной (ВБП составила $12,5, 4,2$ и $3,5$ мес. в группах PD-L1 TPS $\geq 50\%$, $1–49\%$ и $< 1\%$ соответственно, а медиана ОВ не была достигнута – $19,5$ и $14,7$ мес. соответственно) [10, 11].

После того как иммуноонкологические препараты продемонстрировали свое преимущество перед химиотерапией во второй линии, началось изучение их терапевтических возможностей в качестве первой линии системной терапии НМРЛ. Результаты исследования KEYNOTE-024 показали, что иммунотерапия пембролизумабом значительно увеличила выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость, а также сопровождалась меньшими нежелательными явлениями в сравнении с платиносодержащей химиотерапией у пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией в опухоли PD-L1 50% или выше [12].

В 2019 г. были опубликованы обновленные результаты исследования KEYNOTE-024 [13], показавшие явное

● **Рисунок 3.** Динамика уровня ТТГ в процессе иммунотерапии пембролизумабом
● **Figure 3.** Dynamics of TSH levels during pembrolizumab immunotherapy



преимущество в увеличении ОВ иммунотерапии пембролизумабом в сравнении с химиотерапией: медиана ОВ (30,0 мес. против 14,2 мес.; 95 % ДИ 9,8–19,0 мес.) (OP 0,63; 95 % ДИ: 0,47–0,86; $p = 0,002$). Особо стоит отметить длительность ответа на иммунотерапию. По данным Qin A. [14], средняя длительность составляет 12,9 мес. (9,9–15,9 мес.), а в исследовании KEYNOTE-024 – от 2,1 до 22,9 мес. (медиана при этом не достигнута) [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение подтверждает эффективность пембролизумаба в лечении НМРЛ. Благодаря иммунотерапии пембролизумабом у пациентки отсутствует прогрессирование заболевания на протяжении более 22 мес. с удовлетворительным качеством жизни и отсутствием выраженной токсичности лечения.

В настоящее время пембролизумаб при немелкоклеточном раке легкого зарегистрирован в первой линии терапии в монорежиме у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 и в комбинированных режимах с препаратами платины для плоско- и неплоскоклеточного рака легкого при любом уровне экспрессии PD-L1 и включен в качестве приоритетного режима в международные и российские рекомендации по терапии НМРЛ. Таким образом, пембролизумаб является стандартом терапии в первой линии НМРЛ, обеспечивая значительно более высокую эффективность по сравнению с химиотерапевтическими режимами.



Поступила / Received 08.10.2019
Отрецензирована / Review 23.10.2019
Принята в печать / Accepted 30.10.2019

Список литературы / References

- Цыганов М.М., Родионов Е.О., Дерюшева И.В., Миллер С.В., Ибраимова М.К., Писарева Л.Ф. и др. Оценка прогностической значимости экспрессии генов монорезистентности в опухоли больных немелкоклеточным раком легкого после предоперационной химиотерапии. *Вопросы онкологии*. 2017;63(1):122–125. Режим доступа: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/349/349>. Tsyganov M.M., Rodionov E.O., Deryushsheva I.V., Miller S.V., Ibragimova M.K., Pisareva L.F. et al. Prognostic significance of monoresistance gene expression in the tumors of patients with non-small cell lung cancer after preoperative chemotherapy. *Voprosy onkologii* = Problems in oncology. 2017;63(1):122–5. (in Russ.) Available at: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/349/349>.
- Родионов Е.О., Миллер С.В., Тузиков С.А., и др. 1370P The results of treatment of non-small cell lung cancer stage III with a preoperative vinorelbine/carboplatin and personalized adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*.

- 2018;29(8):viii490. doi: 10.1093/annonc/mdy291.007.
3. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M., Senan S., Waller D.A., Vansteenkiste J. et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(4):iv1–iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
 4. Leventakos K., Mansfield A.S. Advances in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: Focus on Nivolumab, Pembrolizumab, and Atezolizumab. *BioDrugs.* 2016;30(5):397–405. doi: 10.1007/s40259-016-0187-0.
 5. Sul J., Blumenthal G.M., Jiang X., He K., Keegan P., Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. *Oncologist.* 2016;21(5):643–650. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0498.
 6. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(92–98). doi: 10.1056/NEJMoa011954.
 7. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V. et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(1589–1597. doi: 10.1200/JCO.2004.08.163.
 8. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18(10):2095–2103. doi: 10.1200/JCO.2000.18.10.2095.
 9. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(2):123–132. doi: 10.1056/NEJMoa050753.
 10. Herbst R.S., Baas P., Kim D-W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J-Y. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
 11. Chatterjee M., Turner D.C., Felip E., Lena H., Cappuzzo F., Horn L. et al. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(7):1291–1298. doi: 10.1093/annonc/mdw174.
 12. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csőzi T., Fürdöp A. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823–1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
 13. Reck A.M., Rodrigues-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non – small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537–546. doi: 10.1200/JCO.18.00149.
 14. Qin A., Street L., Cease K., Viglianti B., Warren E. et al. Clinical Determinants of Durable Clinical Benefit of Pembrolizumab in Veterans With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(5):559–564. doi: 10.1016/j.cllc.2017.01.012.

Информация об авторах:

Родионов Евгений Олегович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; 634028, Россия, Томск, ул. Савиных, д. 12/1; ассистент кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; e-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru; SPIN-код: 7650-2129, AuthorID: 805452, ResearcherID: B-7280-2017, SCOPUS: 57189622130

Миллер Сергей Викторович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; 634028, Россия, Томск, ул. Савиных, д. 12/1; e-mail: miller_sv@sibmail.com; SPIN-код: 6510-9849, AuthorID: 558789, ResearcherID: C-8970-2012, SCOPUS: 56525429400

Тузиков Сергей Александрович, д.м.н., заведующий отделением торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; 634028, Россия, Томск, ул. Савиных, д. 12/1; профессор кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; e-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru; SPIN-код: 5662-6431, AuthorID: 455003, ResearcherID: D-1176-2012, SCOPUS: 6507842873

Ефтеев Леонид Александрович, младший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; 634028, Россия, Томск, ул. Савиных, д. 12/1; e-mail: efteyco@rambler.ru; SPIN-код: 3474-4654, AuthorID: 978000

Маркович Виталий Александрович, младший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; 634028, Россия, Томск, ул. Савиных, д. 12/1; e-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru; SPIN-код: 2954-8330, AuthorID: 968514

Миллер Диана Сергеевна, студентка 4-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; SPIN: 3384-4789

Information about the authors:

Evgeny O. Rodionov, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher of the Department of Thoracic Oncology, Research Institute of Oncology, Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center» of the Russian Academy of Sciences; 12/1, Savinykh st. Tomsk, 634028, Russia; Assistant at the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Moskovskiy Hwy., Tomsk, 634050, Russia; e-mail: rodionov_eo@oncology.tomsk.ru; SPIN-code: 7650-2129, AuthorID: 805452, ResearcherID: B-7280-2017, SCOPUS: 57189622130

Sergey V. Miller, Dr. of Sci. (Med), Head Researcher of the Department of Thoracic Oncology, Research Institute of Oncology, Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center» of the Russian Academy of Sciences; 12/1, Savinykh st. Tomsk, 634028, Russia; e-mail: miller_sv@sibmail.com; SPIN-code: 6510-9849, AuthorID: 558789, ResearcherID: C-8970-2012, SCOPUS: 56525429400

Sergey A. Tuzikov, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Thoracic Oncology, Research Institute of Oncology, Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center» of the Russian Academy of Sciences; 12/1, Savinykh st. Tomsk, 634028, Russia; Professor of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Moskovskiy Hwy., Tomsk, 634050, Russia; e-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru; SPIN-code: 5662-6431, AuthorID: 455003, ResearcherID: D-1176-2012, SCOPUS: 6507842873

Leonid A. Efteev, Junior Researcher of the Department of Thoracic Oncology, Research Institute of Oncology, Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center» of the Russian Academy of Sciences; 12/1, Savinykh st. Tomsk, 634028, Russia; e-mail: efteyco@rambler.ru; SPIN-code: 3474-4654, AuthorID: 978000

Vitalii A. Markovich, Junior Researcher of the Department of Thoracic Oncology, Research Institute of Oncology, Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center» of the Russian Academy of Sciences; 12/1, Savinykh st. Tomsk, 634028, Russia; e-mail: vitalii.markovich.87@mail.ru; SPIN-code: 2954-8330, AuthorID: 968514

Diana S. Miller, 4th year medical student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Moskovskiy Hwy., Tomsk, 634050, Russia; SPIN: 3384-4789

Клинический пример длительного контроля диссеминированного перстневидноклеточного рака желудка на фоне химиотерапии второй линии лечения в комбинации с бевацизумабом

Т.А. Титова✉, ORCID 0000-0002-5039-6360, e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Н.С. Бесова, ORCID: 0000-0002-1693-0523, e-mail: besovans@mail.ru

Е.В. Артамонова, ORCID 0000-0002-8936-3590, e-mail: artamonovaE@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Стандартом лечения второй линии диссеминированного рака желудка является паллиативная химиотерапии паклитакселом в комбинации с рамуцирумабом. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A) является ключевым регулятором роста кровеносных сосудов, его связь с соответствующими рецепторами VEGFR1/2 приводит к активации неоангиогенеза. У больных диссеминированный рак желудка, уровень VEGF-A rs25648, оказывает отрицательное влияние как на выживаемость без прогрессирования болезни, так и на общую выживаемость. Противоопухолевая активность ингибиторов неоангиогенеза во второй линии лечения может быть связана с более высокой концентрацией VEGF-A, уровень которого, в свою очередь, коррелирует с объемом опухолевой ткани. В небольшом исследовании второй фазы добавление бевацизумаба к доцетакселу во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка позволило достичь контроля роста опухоли у 48% больных. Метаанализ 7 исследований (n = 905) показал, что применение двухкомпонентных режимов на основе иринотекана во второй линии в сравнении с монотерапией иринотеканом позволяет значительно увеличить выживаемость без прогрессирования. Иллюстрацией подобного подхода является данное клиническое наблюдение. Больной перстневидноклеточным диссеминированным раком желудка после быстрого прогрессирования на фоне первой линии химиотерапии доцетакселом, оксалиплатином и 5-фторурацилом была назначена химиотерапия второй линии в комбинации с бевацизумабом. Именно вторая линия лечения позволила добиться длительного контроля заболевания, равного 18 мес., при продолжительности жизни, равной 30 мес. При анализе клинического случая проведено обоснование тактики лечения больной, выбора двухкомпонентного режима химиотерапии и применения бевацизумаба.

Ключевые слова: рак желудка, бевацизумаб, вторая линия терапии

Для цитирования: Титова Т.А., Бесова Н.С., Артамонова Е.В. Клинический пример длительного контроля диссеминированного перстневидноклеточного рака желудка на фоне химиотерапии второй линии лечения в комбинации с бевацизумабом. *Медицинский совет*. 2019;(19):138-143. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-138-143.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical example of long-term control of disseminated signet-ring cell carcinoma of the stomach against the background of chemotherapy of the second line of treatment in combination with bevacizumab

Tat'yana A. Titova✉, ORCID 0000-0002-5039-6360, e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Nataliya S. Besova, ORCID: 0000-0002-1693-0523, e-mail: besovans@mail.ru

Elena V. Artamonova, ORCID 0000-0002-8936-3590, e-mail: artamonovaE@mail.ru

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre; 24, Kashirskoye sh., 115478, Moscow, Russia

Abstract

The standard of treatment of the second line of disseminated stomach cancer is palliative chemotherapy with paclitaxel in combination with ramucirumab. Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) is a key regulator of blood vessel growth and its connection to the corresponding receptors of VEGFR1/2 leads to the activation of neoangiogenesis. In patients with disseminated stomach cancer, the level of VEGF-A rs25648 has a negative impact on both survival without progression of the disease and on overall survival. The antitumor activity of neoangiogenesis inhibitors in the second line of treatment may be related to a higher concentration of VEGF-A, the level of which, in turn, correlates with the volume of tumor tissue. In a small study of the second phase, the addition of bevacizumab to docetaxel in the second line of treatment of patients with dis-

seminated stomach cancer allowed to achieve tumor growth control in 48% of patients. Meta-analysis of 7 studies ($n = 905$) showed that the use of two-component modes based on irinotecan in the second line in comparison with irinotecan monotherapy allows to increase significantly the survival rate without progression. This clinical observation illustrates this approach. Patients with signet-ring cell disseminated stomach cancer after rapid progression on the background of the first line of chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin and 5-fluorouracil were prescribed chemotherapy of the second line in combination with bevacizumab. It is the second line of treatment that allowed to achieve long-term control of the disease, equal to 18 months, with a life expectancy of 30 months. When analyzing a clinical case, the justification of the patient's treatment tactics, the choice of two-component mode of chemotherapy and the use of bevacizumab was carried out.

Keywords: stomach cancer, bevacizumab, second line of therapy

For citation: Titova T.A., Besova N.S., Artamonova E.V. Clinical example of long-term control of disseminated signet-ring cell carcinoma of the stomach against the background of chemotherapy of the second line of treatment in combination with bevacizumab. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2019;(19):138-143. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-138-143.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В 2018 г. в мире зарегистрировано 1 033 701 случай рака желудка (РЖ) и 782 685 случаев смерти от этого заболевания [1]. При первичном обращении диссеминированный РЖ (ДРЖ) в США выявляется в 33% случаев, в России – в 40,9% [2]. Результаты системной химиотерапии ДРЖ остаются скромными, частота достижения объективного ответа не превышает 50%, эффект лечения нестойкий, болезнь быстро прогрессирует, у пациентов ухудшается качество жизни и общее состояние, смерть наступает в среднем через 7–12 месяцев от начала терапии.

Опухолевым клеткам, как и нормальным тканям, для жизни необходимы питательные вещества и кислород, поэтому ингибицию неоангиогенеза в опухолевой ткани в настоящее время уделяется пристальное внимание. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A) является ключевым регулятором роста кровеносных сосудов, его связь с соответствующими рецепторами VEGFR1/2 приводит к активации неоангиогенеза [3].

Опубликованный метаанализ и систематический обзор 44 исследований ($n = 4,794$) показал, что высокий уровень в плазме крови VEGF негативно влияет на общую выживаемость (OB) больных операбельным РЖ [$OШ = 4,22$ 95% ДИ 2,47–7,18] [4]. Scartozzi с соавт. также продемонстрировали, что у больных ДРЖ уровень VEGF-A rs25648 оказывает отрицательное влияние как на выживаемость без прогрессирования (ВБП) болезни [$OШ = 1,65$ 95% ДИ: 1,12–2,78], так и на общую выживаемость (OB) больных [$OШ 1,58$, 95% ДИ: 1,17–2,65] [5].

Бевацизумаб – гумманизированное моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью VEGF-A. Бевацизумаб связывается с растворенным в плазме крови VEGF-A и блокирует его взаимодействие с рецепторами VEGFR1/2.

Yalei Lv с соавт. в исследовании на моделях перевиваемых опухолей с использованием клеточной линии РЖ показали, что комбинация бевацизумаба с химиотерапией подавляет скорость роста опухолевых клеток на 40,9%, а только одна цитостатическая терапия – всего на 19,8% [6].

Несмотря на многообещающие результаты предклинических исследований, добавление ингибиторов неоангиогенеза (бевацизумаба, рамуцирумаба) к химиотерапии первой линии при ДРЖ, по данным рандомизированных клинических исследований, формально не приводит к значимому увеличению OB в общей группе больных ДРЖ [7–9]. Однако при анализе исследования AVAGAST было показано, что у пациентов не из стран Азии и с высоким уровнем VEGF-A в плазме крови добавление бевацизумаба к химиотерапии позволяет значительно увеличить OB и снизить риск смерти на 28% [$OШ = 0,72$; 95% ДИ 0,57–0,93] [10].

В отличие от первой линии лечения, во второй и последующих линиях терапии такие ингибиторы неоангиогенеза, как апатиниб и рамуцирумаб, демонстрируют противоопухолевую эффективность как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией. Возможной причиной является отличный от бевацизумаба механизм действия: оба препарата ингибируют не VEGF, а ключевой рецептор ангиогенеза VEGFR2. Вместе с тем противоопухолевая активность ингибиторов неоангиогенеза во второй линии лечения может быть связана с более высокой концентрацией VEGF-A, уровень которого, в свою очередь, коррелирует с объемом опухолевой ткани [11–13].

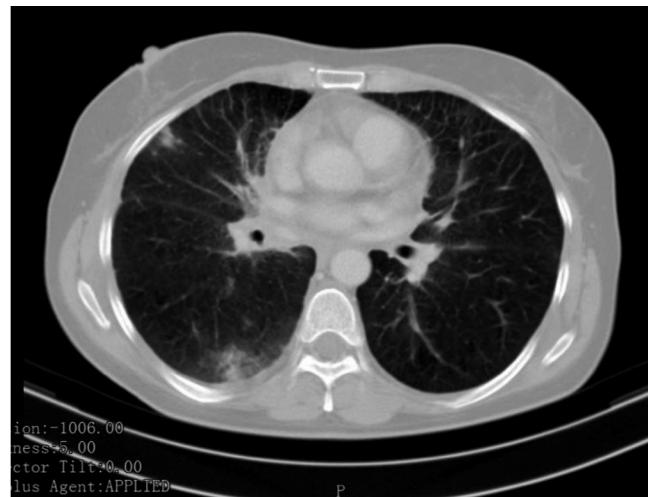
К сожалению, ни одного опубликованного рандомизированного исследования по изучению бевацизумаба во второй линии терапии у пациентов ДРЖ нет. В небольшом исследовании II фазы добавление бевацизумаба к доцетакселу во второй линии лечения больных ДРЖ позволило достичь контроля роста опухоли у 48% больных [14].

Целесообразность использования двухкомпонентных режимов химиотерапии во второй линии обсуждается. В 2018 г. метаанализ 7 исследований ($n = 905$) показал, что применение двухкомпонентных режимов на основе иринотекана во второй линии в сравнении с монотерапией иринотеканом позволяет значительно увеличить ВБП [$OШ = 0,81$, 95% ДИ: 0,69–0,96], однако к увеличению OB это не приводит [$OШ = 0,94$, 95% ДИ: 0,80–1,11] [15].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В декабре 2016 г. пациентка П. 47 лет госпитализирована в хирургический стационар по месту жительства с клиникой желудочно-кишечного кровотечения. При экстренной эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) был выявлен и верифицирован язвенно-инфилтративный рак тела и проксимального отдела желудка с признаками продолжающегося кровотечения. На фоне консервативной терапии кровотечение было купировано. При компьютерной томографии в январе 2017 г. выявлены метастазы в легкие, наибольший в S1-2 правого легкого до 2,3 x 1,5 см, опухолевый лимфангоит, метастазы в аортокавальные, портокавальные, парагастральные лимфатические узлы (рис. 1).

- **Рисунок 1.** КТ грудной клетки от 15.01.2017 г.
- **Figure 1.** Chest CT of 15.01.2017



Для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения пациентка направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При обращении предъявляла жалобы на сухой кашель, одышку, ноющие боли в верхних отделах живота, требующие ненаркотического обезболивания, общее состояние оценено как ECOG = 2.

По данным ЭГДС от 20.02.2019 г.: бугристая опухолевая инфильтрация распространяется на абдоминальный сегмент пищевода, начиная со средней и нижней трети тела, по малой кривизне с переходом на заднюю стенку определяется массивное изъязвление около 5 см в диаметре, с налетом фибринна, края опухолевой язвы подрыты инфильтрированы, утолщены.

Гистологическое заключение: перстневидноклеточный рак, HER2-статус отрицательный. ИГХ исследование: в ткани опухоли CD8+-лимфоцитов немного, они диффузно разбросаны по опухолевой ткани, до 20% этих клеток экспрессируют PD-L1, до 1% опухолевых клеток положительно реагируют с PD-L1. Микросателлитной нестабильности опухолевой ДНК не обнаружено (MSS).

01.03.2019 г. проведен консилиум: учитывая молодой возраст больной и клиническую выраженность симпто-

мов болезни рекомендована химиотерапия 1-й линии в режиме FLOT с редукцией дозы доцетаксела до 40 мг/м² и оксалиплатина до 75 мг/м² с оценкой эффекта лечения каждые 3 курса.

С 02.03.2017 г. по 01.04.2017 г. больной было проведено 3 курса терапии по рекомендованной схеме. После первого курса была зафиксирована нефебрильная нейтропения 4-й степени, в связи с чем последующие курсы лечения проведены на фоне вторичной профилактики Г-КСФ по 300 мкг подкожно в 6, 7 и 8-й дни. Клинически после 1-го курса терапии отмечалась положительная динамика в виде полного исчезновения приступов кашля, одышки и болей в животе.

По данным КТ от 12.04.2017 г., выполненной после трех курсов лечения, зарегистрирована положительная динамика: при настоящем исследовании ранее выявленная перибронхиальная инфильтрация и сгущение легочного рисунка в верхней и средней долях правого легкого не определяются. Сохраняется остаточное очаговое подобное уплотнение инфильтративно-склеротического характера в S1-2 правого легкого (рис. 2).

- **Рисунок 2.** КТ грудной полости от 12.04.2017 г.
- **Figure 2.** Thoracic cavity CT of 12.04.2017



При ЭГДС от 12.04.2019 г.: без динамики в сравнении с исследованием от 20.02.2019 г.

С 14.04.2017 г. по 14.05.2017 г. проведены 4, 5 и 6 курсы терапии 1-й линии по схеме FLOT на фоне вторичной профилактики Г-КСФ. Другой клинически значимой токсичности отмечено не было.

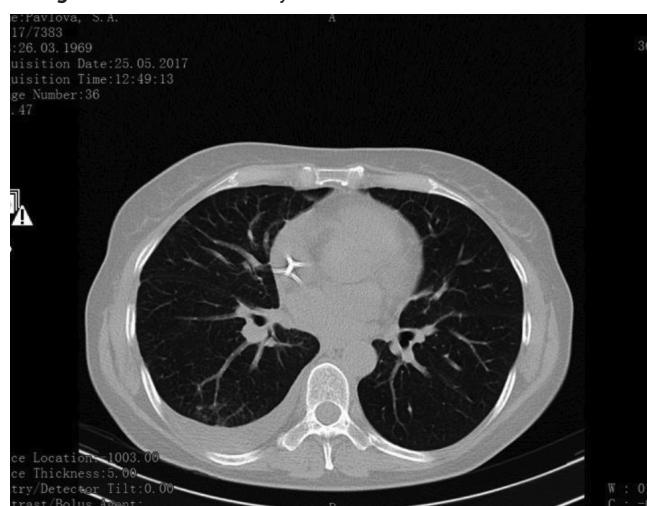
Несмотря на достигнутый эффект, при обследовании после 6 курсов терапии в мае 2017 г., по данным КТ, у пациентки отмечено появление зоны инфильтрации в S8, 9, 10 нижней доли правого легкого и появление жидкости в правой плевральной полости слоем до 3,0 см (рис. 3).

При ЭГДС от 26.05.2019 г. – визуальная картина полностью соответствует исследованию от 12.04.2019 г.

Таким образом, у больной зарегистрировано прогрессирование болезни на фоне первой линии терапии.

● Рисунок 3. КТ грудной полости от 25.05.2017 г.

● Figure 3. Thoracic cavity CT of 25.05.2017



26.05.2017 г. тактика лечения обсуждена на внутриотделенческом консилиуме: учитывая удовлетворительное общее состояние, минимальные клинические проявления болезни рекомендована вторая линия лекарственной терапии; в связи с прогрессированием процесса на фоне таксанов назначена химиотерапия, включающая иринотекан 200 мг/м² в/в капельно в 1 день + капецитабин 1500 мг/м²/сут per os с 1-го по 14-й дни (XELIRI), с учетом данных об эффективности антиangiогенных препаратов во 2-й линии терапии добавлен бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в капельно в 1 день, цикл 21 день. Оценка эффективности лечения каждые 2 цикла. По техническим причинам дальнейшая динамика течения болезни оценивалась по данным рентгенографии органов грудной клетки и УЗИ.

С 09.06.2017 г. по 02.05.2018 г. больной проведено 16 циклов терапии по рекомендованной схеме. При контролльном обследовании после двух циклов лечения отмечена стабилизация болезни. После четвертого курса лечения при рентгенографии органов грудной клетки от 12.10.2017 зарегистрирована полная регрессия плеврита (рис. 4).

● Рисунок 4. Рентгенография органов грудной клетки от 12.10.2017 г.

● Figure 4. Radiography of thoracic organs of 12.10.2017



● Рисунок 5. Рентгенография органов грудной клетки от 12.12.2018 г.

● Figure 5. Radiography of thoracic organs of 12.12.2018



В мае 2018 г. при УЗИ выявлен метастаз в правый яичник размером до 4,7 x 3,2 x 5,1 см. Учитывая низкую чувствительность метастазов Кру肯берга к химиотерапии, олигометастатический характер прогрессирования болезни в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 22.05.2019 г. выполнена двухсторонняя овариэктомия. При ревизии в брюшной полости по брюшине правого и левого куполов диафрагмы определяются метастатические очаги размерами до 0,3 см. Жидкости в брюшной полости и полости малого таза нет.

В связи с отсутствием данных о распространенности процесса в брюшной полости до начала лечения, достигнутый контроль опухоли по остальным очагам было решено продолжить терапию по прежней схеме.

С 19.06.2018 г. по 19.11.2018 г. проведены 17–23 курсы лечения по схеме XELIRI + бевацизумаб 7,5 мг/кг, цикл 21 день.

Всего пациентка получила 23 курса терапии второй линии. Длительность контроля болезни на фоне лечения достигла 18 месяцев. Лечение сопровождалось развитием нейтропении 1–2-й степени, ладонно-подошвенного синдрома 2-й степени, астенией 1-й ст.

При контрольном обследовании в декабре 2018 г. выявлено прогрессирование процесса: плеврит в правой плевральной полости до уровня заднего отрезка 7-го ребра, жидкость в малом тазу до 2,5 см и метастазы в забрюшинные л/у до 1,5 см (рис. 5).

В связи с прогрессированием болезни проведена смена режима лечения. С 13.12.2019 г. по 20.02.2019 г. больная получила 4 курса химиотерапии 3-й линии доце-такселом по 60 мг/м² 1 раз в 21 день в монорежиме.

Прогрессирование в марте 2019 г.: нарастание плеврита справа, инфильтрация парапанкреатической областист (рис. 6). ECOG = 3.

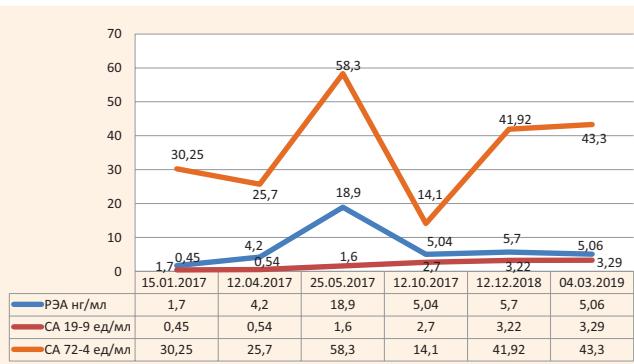
Учитывая тяжесть состояния больной, исчерпанность возможностей лекарственной терапии рекомендована симптоматическая терапия. Из исследованных маркеров только динамика СА 72-4 совпадала с динамикой течения болезни (рис. 7).

● Рисунок 6. Рентгенография органов грудной клетки от 04.03.2019 г.

● Figure 6. Radiography of thoracic organs of 04.03.2019



● Рисунок 7. Динамика опухолевых маркеров на фоне лечения
 ● Figure 7. Dynamics of tumor markers during treatment



Пациентка погибла от прогрессирования болезни в мае 2019 г.

Таким образом, продолжительность жизни больной ДРЖ достигла 30 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном клиническом примере представлено наблюдение эффективности химиотерапии 2-й линии у больной ДРЖ в режиме бевацизумаба в комбинации с иринотеканом и капецитабином. Выживаемость больной без прогрессирования процесса на второй линии лечения составила 18 месяцев. По нашему мнению, именно комбинация бевацизумаба с химиотерапией позволила обеспечить больной диссеминированным перстневидноклеточным раком желудка продолжительность жизни в 30 месяцев. Необходимо также отметить комфортный, позволяющий сохранять качество жизни режим лечения. На протяжении 1,5 лет пациентка посещала НМИЦ им. Н.Н. Блохина не более двух раз в месяц и проводила в стенах учреждения не более 4–5 часов, что позволяло ей работать и вести социально активный образ жизни.



Поступила / Received 23.10.2019

Отрецензована / Review 01.11.2019

Принята в печать / Accepted 05.11.2019

Список литературы / References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Карпин А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. (eds). *Cancer statistics in Russia in 2017*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2018. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Li T, Kang G, Wang T, Huang H. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer. *Oncol Lett*. 2018;16(1):687–702. doi: 10.3892/ol.2018.8733.
- Wang L, Chang Y, Xu J, Zhang Q. Predictive Significance of Serum Level of Vascular Endothelial Growth Factor in Gastric Cancer Patients. *Biomed Res Int*. 2016;2016:8103019. doi: 10.1155/2016/8103019.
- Scartozzi M., Giampieri R., Loretelli C., Bittoni A., Mandolesi A., Faloppi L. Tumor angiogenesis genotyping and efficacy of first-line chemotherapy in metastatic gastric cancer patients. *Pharmacogenomics*. 2013;14(16):1991–1998. doi: 10.2217/pgs.13.185.
- Lv Y, Song L, Chang L, Zhang X, Liu Y, Liu W. Effect of bevacizumab combined with chemotherapy at different sequences in the gastric-cancer-bearing nude mice. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(8):190–196. doi: 10.4103/0973-1482.171364.
- Ohtsu A, Shah M.A., Van Cutsem E, Rha S.Y., Sawaki A, Park S.R. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(30):3968–3976. doi: 10.1200/JCO.2011.36.2236.
- Shen L, Li J, Xu J., Pan H, Dai G, Qin S, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer*. 2015;18(1):168–176. doi: 10.1007/s10120-014-0351-5.
- Fuchs C.S., Shitara K., Di Bartolomeo M. et al.; RAINFALL Study Group. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(3):420–435. doi: 10.1016/S1470-2441(18)30791-5.
- Van Cutsem E., de Haas S., Kang Y.K., Ohtsu A., et al. Bevacizumab in Combination With Chemotherapy As First-Line Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Biomarker Evaluation From the AVAGAST Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2119–2127. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9824.
- Scartozzi M., Loretelli C., Galizia E., Mandolesi A., Pistelli M., Bittoni A., et al. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-R genotyping in guiding the metastatic process in pT4a resected gastric cancer patients. *PLoS One*. 2012;7(7):e38192. doi: 10.1371/journal.pone.0038192.
- Li J., Qin S., Xu J., Guo W., Xiong J., Bai Y., et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 1 26:3219–3225. doi: 10.1200/JCO.2013.48.8585.
- Liu L., Ma X.L., Xiao Z.L., Li M., Cheng S.H., Wei Y.Q. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in resected gastric cancer. *Asian Pac J Cancer*. 2012;13(7):3089–3097. doi: 10.7314/apjc.2012.13.7.3089.
- Enzinger P.C., Fidias P., Meyerhardt J., et al. Phase II study of bevacizumab and docetaxel in metastatic esophageal and gastric cancer. Poster A68 presented at the ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; San Francisco, CA. January 26–28, 2006.
- Yang L., Jiang X., Yan H., Li Y., Zhen H., Chang B., Kariminia S., Li Q. Irinotecan-containing doublet treatment versus irinotecan monotherapy as second-line choice for advanced gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2018;18:43. doi: 10.1186/s12876-018-0772-4.

Информация об авторах:

Титова Татьяна Александровна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID 0000-0002-5039-6360; e-mail: titovadoc@gmail.com

Бесова Наталия Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова,

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-1693-0523 e-mail: besovans@mail.ru

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID 0000-0002-8936-3590; e-mail: artamonovaE@mail.ru

Information about the authors:

Tat'yana A. Titova, Oncologist at the Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1 of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikov, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of Russian Federation; 24, Kashirskoye sh., 115478, Moscow, Russia; ORCID 0000-0002-5039-6360; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Nataliya S. Besova, Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher at the Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1 of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikov, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of Russian Federation; 24, Kashirskoye sh., 115478, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-1693-0523 e-mail: besovans@mail.ru

Elena V. Artamonova, Dr. of Sci. (Med), Head of the Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1 of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikov, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of Russian Federation; 24, Kashirskoye sh., 115478, Moscow, Russia; ORCID 0000-0002-8936-3590; e-mail: artamonovaE@mail.ru

Практические аспекты лечения рецидивов BRCA-ассоциированного рака яичников

А.А. Румянцев✉, ORCID: 0000-0003-4443-9974, e-mail: alexeymma@gmail.com

А.С. Тюляндина, ORCID: 0000-0002-6104-7473, e-mail: atjulandina@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Рак яичников занимает первое место в структуре причин смертности от онкологических заболеваний женской репродуктивной системы в России. Лечение рецидивов рака яичников по-прежнему представляет значительные трудности для практикующих врачей-онкологов. Наиболее значительные достижения в данной области связаны с внедрением в клиническую практику ингибиторов PARP. Применение препаратов данного класса позволило значительно снизить относительный риск прогрессирования опухолевого процесса при рецидивах рака яичников, увеличить длительность безрецидивного периода. В то же время многие вопросы, связанные с практическим применением ингибиторов PARP, остаются нерешенными. В данной обзорной статье представлены практические подходы к определению категорий пациенток, получающих наибольшее преимущество от применения препаратов данного класса. Освещены вопросы эпидемиологии BRCA-ассоциированного рака яичников. Представлены сведения о современных методах генетического тестирования, классификации мутаций в зависимости от их предполагаемого класса патогенности, а также проанализированы проблемы, связанные с выявлением «вариантов с неизвестным клиническим значением». Подробно рассмотрены данные о механизмах действия ингибиторов PARP. Обсуждена доказательная база, свидетельствующая об эффективности и безопасности применения олапарива, единственного ингибитора PARP, разрешенного для клинического применения на территории Российской Федерации, в качестве средства поддерживающей терапии при платиночувствительных рецидивах BRCA-ассоциированного рака яичников. Подробно изложена информация о спектре потенциальной токсичности, с которой наиболее часто сталкиваются врачи-онкологи при назначении олапарива и других ингибиторов PARP. Представлены также основные аспекты управления нежелательными явлениями на фоне проведения терапии олапаривом.

Ключевые слова: олапарив, рак яичников, химиотерапия, BRCA, рецидив рака яичников, платиновые препараты

Для цитирования: Румянцев А.А., Тюляндина А.С. Практические аспекты лечения рецидивов BRCA-ассоциированного рака яичников. *Медицинский совет*. 2019;(19):144-149. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-144-149.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Practical aspects of treating relapsed BRCA-associated ovarian cancer

Aleksey A. Rumyantsev✉, ORCID: 0000-0003-4443-9974, e-mail: alexeymma@gmail.com

Aleksandra S. Tyulyandina, ORCID: 0000-0002-6104-7473, e-mail: atjulandina@mail.ru

N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Centre; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Ovarian cancer ranks first in the mortality causes pattern of female reproductive cancers in Russia. Treatment of relapsed ovarian cancer remains a significant challenge to practicing oncologists. Introduction of PARP inhibitors in clinical practice are the most significant achievements in this area. The use of drugs of this class significantly reduced the relative risk of tumour progression in relapsed ovarian cancer and increased the relapse-free duration. At the same time, many issues related to the practical use of PARP inhibitors remain unresolved. This review presents practical approaches to determining the categories of patients, who receive the greatest benefit from the use of drugs of this class. The article addresses epidemiology of BRCA-associated ovarian cancer. The authors presented information on modern methods for genetic testing, classification of mutations depending on proposed class of pathogenicity, and reviews the problems associated with identification of «variants of unknown clinical relevance». The mechanisms of action of PARP inhibitor are described in detail here. The evidence base demonstrating the efficacy and safety of olaparib, the only PARP inhibitor approved for clinical use in the Russian Federation as supportive therapy for platinum-sensitive relapsed BRCA-associated ovarian cancer, is discussed. The article detailed information on the spectrum of potential toxicity that is most commonly faced by oncologists prescribing olaparib and other PARP inhibitors. The main aspects of management of adverse events during olaparib therapy are also presented.

Keywords: олапарив, рак яичников, химиотерапия, BRCA, рецидив рака яичников, платиновые препараты

For citation: Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S. Practical aspects of treating relapsed BRCA-associated ovarian cancer. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2019;(19):144-149. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-144-149.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) занимает первое место в структуре причин смертности от онкологических заболеваний женской репродуктивной системы в России. В 2018 году РЯ был диагностирован у 14 317 женщин, 7 616 женщин умерло от этого заболевания [1]. В подавляющем большинстве (около 70%) случаев РЯ выявляется на III-IV стадии, что во многом определяет неблагоприятный прогноз [2]. Методы профилактики и ранней диагностики РЯ в настоящее время не разработаны, попытки создания скрининговых программ оказались безрезультатными.

Проведенные исследования свидетельствуют о существовании выраженной наследственной предрасположенности к развитию РЯ – наличие родственника 1-й степени родства с диагнозом РЯ повышает риск развития заболевания в 3 раза по сравнению с популяционным [3]. Наиболее изученная причина наследственной предрасположенности к развитию РЯ – носительство мутаций в генах BRCA1/2. Распространенность мутаций в генах BRCA1/2 при РЯ неизвестна, различные авторы reportировали частоту их встречаемости от 6 до 43% [4–9].

Гены BRCA1/2 играют роль генов-супрессоров, их нормальное функционирование критически важно для поддержания стабильности генетического аппарата как в здоровых, так и в опухолевых клетках. Указанные гены участвуют в процессах гомологичной рекомбинации ДНК, необходимых для устранения двунитевых разрывов ДНК. Нарушение функционирования генов BRCA1/2 приводит к увеличению нестабильности генома опухолевых клеток, что может быть использовано в качестве терапевтической мишени при проведении противоопухолевой терапии, на чем базируется концепция теории синтетической летальности, которая с успехом применяется для лечения РЯ [10, 11]. Данная статья посвящена обзору современных возможностей таргетной терапии рецидивов РЯ.

ИНГИБИТОРЫ PARP: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И РОЛЬ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ РАКА ЯИЧНИКОВ

Ферменты семейства PARP (поли-[АДФ-рибоза] полимераза) играют важную роль в различных внутриклеточных процессах, включая восстановление целостности ДНК после однонитевых разрывов, которые регулярно происходят в процессе жизнедеятельности любых клеток [11]. Подавление активности PARP приводит к накоплению и персистированию однонитевых разрывов ДНК, что, в свою очередь, может стать причиной возникновения двунитевых разрывов. Вследствие функционирования других ферментов системы репарации ДНК само по себе подавление активности PARP не приводит к гибели клеток, так как повреждения устраняются благодаря работе системы гомологичной рекомбинации ДНК [11], однако в случае одновременного нарушения функционирования других белков, участвующих в процессах гомологичной рекомбинации, двунитевые разрывы могут становиться неустранимыми, что отмечается, в частности, при наличии мутаций в генах BRCA1/2.

Накопление двунитевых разрывов приводит к гибели клеток. Этот факт лег в основу концепции «синтетической летальности» [11]. Результаты современных исследований показывают, что механизм противоопухолевого действия ингибиторов PARP реализуется за счет нескольких механизмов [12]:

- накопления в клетках однонитевых и двунитевых разрывов ДНК вследствие прямого подавления активности PARP;
- подавления присоединения комплекса BRCA1-BARD1 к ДНК;
- нарушения процесса репарации ДНК за счет блокирования (trapping) поврежденного белка PARP на нити ДНК;
- снижения точности репарации ДНК за счет активизации процесса негомологичного соединения концов ДНК (non-homologous end joining, NHEJ).

Три препарата класса ингибиторов PARP – олапарив, нирапарив и рукапарив – продемонстрировали эффективность в лечении рецидивов РЯ, однако в России на момент написания данного обзора одобрен для клинического применения только один препарат класса ингибиторов PARP – олапарив [13–16]. Данный препарат был одобрен в качестве поддерживающей терапии при рецидивах РЯ, в основу одобрения легли результаты исследования Study 19 ($n = 265$). В исследование включались пациентки с платиночувствительными рецидивами серозного РЯ высокой степени злокачественности (G3), получившие ≥ 2 линий платиносодержащей химиотерапии, у которых был отмечен полный или частичный ответ после проведения последней линии химиотерапии. Мутации в генах BRCA1/2 были выявлены у 45 (22,2%) пациенток. Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. Рандомизация осуществлялась в равном соотношении в группу олапарива (400 мг $\times 2$ р/сут) или в группу соответствующего ему плацебо. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), ключевые вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ) пациенток [16].

По результатам исследования было выявлено значительное улучшение результатов лечения пациенток в группе олапарива. Медиана ВБП составила 8,4 мес. в группе олапарива против 4,8 мес. в группе плацебо (отношение рисков [ОР] 0,35; $p < 0,00001$), что соответствует снижению относительного риска прогрессирования опухолевого процесса на 65%. Среди пациенток с мутациями в генах BRCA1/2 и с «диким» типом указанных генов данные показатели составили 11,2 и 4,3 мес. (ОР 0,18; $p < 0,0001$) и 7,4 и 5,5 мес. (ОР 0,54; $p = 0,0075$) соответственно [17]. На момент проведения анализа достоверных различий в ОВ пациенток не было выявлено, данный показатель составил 29,8 мес. и 27,8 мес. соответственно (ОР 0,73; $p_{\text{номинальное}} = 0,025$). Отсутствие различий могло быть обусловлено тем фактом, что значительное количество пациенток из группы плацебо (23%) получили терапию олапаривом после прогрессирования заболевания [18]. Отметим, что 18 (13%) пациенток из группы олапарива получали терапию препаратом в течение ≥ 5 лет, у 11 пациенток была выявлена мутация в

генах BRCA1/2; для сравнения: только 1 пациентка из группы плацебо получала терапию в течение аналогичного периода времени [19].

Результаты исследования Study 19 подтвердили корректность концепции «синтетической летальности» при РЯ и послужили основой для проведения последующих исследований ингибиторов PARP при рецидивах этого заболевания. В течение последующих лет были опубликованы результаты трех крупных рандомизированных исследований III фазы, посвященных изучению эффективности различных ингибиторов PARP при рецидивах РЯ, включая олапарив, нирапарив, рукапарив [13–15].

Эффективность олапарива была подтверждена в исследовании SOLO-2, в которое включались пациентки с платиночувствительными рецидивами BRCA-ассоциированного РЯ, ранее получившие ≥2 линий химиотерапии с включением препаратов платины, у которых была отмечена частичная или полная регрессия опухолевого процесса на фоне последней линии химиотерапии с включением препаратов платины. Рандомизация осуществлялась в соотношении 2:1 в группу терапии олапаривом 150 мг 2 раза/сут и в группу соответствующего ему плацебо [16]. Результаты исследования суммированы в таблице 1, там же приводится сопоставление его результатов с исследованием Study 19.

Как показано в таблице 1, в исследованиях SOLO-2 и Study-19 олапарив продемонстрировал выраженное снижение риска прогрессирования РЯ по сравнению с группой плацебо. Обращает на себя внимание большая медиана ВБП в исследовании SOLO-2, однако показатель

Таблица 1. Результаты рандомизированных исследований эффективности олапарива при BRCA-ассоциированном раке яичников [16, 18, 20]

Table 1. Results of randomized trials of efficacy of olaparib in BRCA-associated ovarian cancer [16, 18, 20]

Исследование	SOLO-2		Study-19	
	Олапарив	Плацебо	Олапарив	Плацебо
Лекарственная форма	Таблетки		Капсулы	
Кол-во пациенток	196	99	74	62
Медиана ВБП	19,1 мес.	5,5 мес.	11,2 мес.	4,3 мес.
	OP 0,30 ($p < 0,0001$)		OP 0,18 ($p < 0,0001$)	
Медиана ОВ	Нет данных		34,9 мес.	30,2 мес.
	OP 0,62 ($p_{\text{номинальное}} = 0,025$)			
Анемия*	19%	2%	5%	2%
Нейтропения*	5%	4%	4%	2%
Тромбоцитопения*	1%	1%	Нет данных	Нет данных
Тошнота/рвота*	6%	1%	4%	0%
Астения*	4%	2%	7%	2%

ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, OP – отношение рисков. *Указана частота развития нежелательных явлений 3–4-й ст.

отношения рисков прогрессирования заболевания в обоих исследованиях сопоставим. Профиль безопасности препаратов подробно обсужден ниже.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАЛИЧИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1/2

Наличие мутаций в генах BRCA1/2 увеличивает риск развития рака молочной железы, рака яичников и других злокачественных новообразований. Информация о наличии мутаций в этих генах имеет большое значение для принятия решений о разработке программы наблюдения и лечения пациентки. Это нашло отражение в современных клинических рекомендациях. В настоящее время наличие мутаций в генах BRCA1/2 рекомендуется определять всем пациенткам с серозным или эндометриоидным РЯ высокой степени злокачественности¹.

Для определения наличия или отсутствия мутаций в генах BRCA1/2 могут быть использованы различные методики тестирования. Частота встречаемости мутаций в генах BRCA1/2 при РЯ в российской популяции достигает 35%, при этом 29,7% приходится на долю герминальных мутаций, 5,3% – на долю соматических мутаций в указанных генах [4, 21]. Интересной особенностью является наличие «частых» мутаций (hot-spot), на долю которых приходится до 50% всех мутаций в генах BRCA1/2, что привело к широкому применению метода, основанного на использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР), для выполнения BRCA-тестирования. Неоспоримым преимуществом этого метода является низкая стоимость, доступность и быстрота выполнения, однако следует учитывать, что при использовании только ПЦР-тестирования для диагностики «пропускается» около половины носителей мутаций в генах BRCA1/2 [4]. По этой причине наиболее целесообразным представляется использование ПЦР-диагностики в качестве средства «первой линии» тестирования с последующим выполнением расширенного тестирования в случае получения отрицательного результата.

Более современным методом генетического тестирования является секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS), которое позволяет выполнить полноценную оценку структуры генов BRCA1/2. Для проведения тестирования может быть использована цельная кровь или образец опухолевой ткани, использование последнего предпочтительнее в связи с возможностью обнаружения соматических мутаций в указанных генах.

При этом следует помнить, что далеко не все мутации влияют на функционирование гена и имеют клиническое значение. В настоящее время принята классификация, в соответствии с которой все мутации в генах BRCA1/2 разделяются на 5 классов (табл. 2) [22]. Мутации, которые относятся к 5-му классу, классифицируются как однозначно патогенные, то есть доказана связь их наличия с нарушением функциональной активности данных генов.

¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer. Доступно по адресу: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Последний доступ: 08 октября 2019.

Таблица 2. Классификация мутаций в генах BRCA1/2
Table 2. Classification of mutations in the BRCA1/2 genes

Класс	Описание мутации	Вероятность патогенности
5	Определенно патогенная мутация	>99%
4	Вероятно патогенная мутация	95–99%
3	Вариант с неизвестным клиническим значением	5–9,49%
2	Вероятно непатогенная мутация	0,1–4,99%
1	Непатогенная мутация	<0,1%

Мутации 4-го класса являются патогенными с вероятностью $\geq 95\%$. Мутации 3-го класса попадают в широкую «серую зону», их влияние на функциональную активность генов *BRCA1/2* неизвестно – так называемые варианты с неизвестным клиническим значением (ВНК3). Мутации 1-го и 2-го класса считаются доброкачественными, т.е. не оказывают значимого влияния на активность этих генов.

Таким образом, после тестирования на наличие мутаций в генах *BRCA1/2* методом секвенирования врач может получить один из следующих результатов:

- выявлена патогенная мутация (4 или 5 класс);
- мутаций не выявлено или выявлена доброкачественная мутация (1 или 2 класс);
- выявлен вариант, клиническое значение которого неизвестно (ВНК3).

Проблема выявления ВНК3 становится все более актуальной. По мере уменьшения себестоимости выполнения секвенирования генов *BRCA1/2* темпы выявления новых мутаций превышают темпы их описаний и точной классификации [23], что приводит к увеличению количества ВНК3. В настоящее время более 40% мутаций, содержащихся в крупнейшей международной базе данных BRCA Exchange, относятся к ВНК3 [24], а, по данным некоторых авторов, вероятность получения ВНК3 соответствует вероятности выявления патогенной мутации при назначении тестирования [25].

Лечение пациенток с мутациями *BRCA1/2* с ВНК3 связано со значительными трудностями при принятии клинических решений, особенно при наличии отягощенного наследственного анамнеза и/или при течении заболевания, характерного для *BRCA*-ассоциированных опухолей (платиночувствительные рецидивы заболевания, выраженная эффективность платиновых агентов). Несмотря на тенденцию к расширению показаний к назначению ингибиторов PARP, следует помнить, что именно пациентки с мутациями в генах *BRCA1/2* получают наибольшее преимущество от их применения [18].

УПРАВЛЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ PARP

Наиболее частыми тяжелыми (3 ст. и выше) и нежелательными явлениями, отмечавшимися при применении олапарива, была анемия, развитие которой было зареги-

стрировано у 19% пациенток. Среди других тяжелых нежелательных явлений отмечалось развитие тошноты и рвоты (6%), нейтропении (5%), астении (7%). Интересным аспектом развития токсичности, ассоциированной с применением олапарива, является то, что наибольшее количество эпизодов развития нежелательных явлений приходилось на первые 6 месяцев терапии препаратом. По этой причине необходим тщательный мониторинг за состоянием пациенток в первые месяцы применения препарата, включая регулярный контроль показателей периферической крови [19].

Следует отметить, что оценка выраженности токсичности проводилась по общепринятой шкале CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), которая предполагает оценку максимальной выраженности нежелательного эффекта, но не дает информации о длительности выраженности того или иного побочного эффекта. Это может быть актуальной проблемой при проведении длительной пероральной терапии: например, разовое развитие тошноты 2-й степени едва ли сможет быть причиной прерывания терапии, но может стать ей в случае, если тошнота персистирует и беспокоит пациента ежедневно. Это требует разработки новых подходов к оценке токсичности пероральных лекарственных препаратов.

Как было сказано выше, развитие тяжелой тошноты и рвоты отмечалось у 6% пациенток, получавших терапию олапаривом. В то же время развитие тошноты и рвоты всех степеней отмечалось у 76% и 38% пациенток соответственно. Исходя из частоты развития тошноты и рвоты, олапарив следует отнести к умеренно- или высокоэметогенным препаратам (развитие рвоты у $\geq 30\%$ пациентов)². В соответствии с современными рекомендациями, для профилактики тошноты и рвоты на фоне применения данной группы препаратов целесообразно использование ингибиторов 5-HT3-рецепторов, особенно у пациенток с дополнительными факторами риска (молодой возраст, рвота на фоне ранее проведенной химиотерапии и т.д.). При этом ввиду необходимости длительного применения ингибиторов PARP следует учитывать, что каждодневное использование антиэметиков повышает риск нежелательных явлений. Оптимальный подход к профилактике тошноты и рвоты у таких пациенток не изучен [26].

Отметим, что, несмотря на увеличение частоты развития вышеперечисленных нежелательных явлений, применение олапарива, согласно выводам исследования SOLO-2, не оказывает значимого негативного влияния на качество жизни пациенток [27]. Результаты другого крупного исследования, посвященного изучению эффективности олапарива при раке молочной железы (OlympiAD), также показало, что ни у одной пациентки терапия олапаривом не была прервана по причине развития тошноты или рвоты [28].

Патогенез развития анемии на фоне применения ингибиторов PARP в настоящее время неизвестен. Ее раз-

² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Доступно по адресу: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. Последний доступ: 08 октября 2019.

вление отмечается примерно у 20% пациенток [15, 27]. Как показали результаты исследования OlympiAD, медиана времени до развития тяжелой анемии составила 62 дня, при этом наиболее часто (78,8%) для ее купирования проводилась гемотрансфузионная терапия. В соответствии с принятой клинической практикой и одобренной инструкцией по медицинскому применению препарата, развитие тяжелой анемии требует редукции дозы олапарива до 200 мг 2 раза в сутки³.

Таким образом, ингибиторы PARP являются эффективными препаратами для поддерживающей терапии и лечения рецидивов РЯ, которые позволяют достичь длительной ремиссии у многих пациенток. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение их роли в терапии данного заболевания. Кроме того, неясными остаются оптимальные методы поддерживающей терапии, необходимой на фоне применения препаратов этого класса.

ОБСУЖДЕНИЕ

К наиболее значимым клиническим особенностям BRCA-ассоциированного РЯ можно отнести высокую чувствительность к платиновым и другим ДНК-повреждающим агентам, а также более длительную ВБП и ОВ по сравнению с больными РЯ с «диким» типом генов BRCA1/2. В соответствии с современными данными, мутации в указанных генах обнаруживаются у значительного количества пациенток с РЯ [4].

Самым значительным достижением в лечении пациенток с рецидивами BRCA-ассоциированного РЯ стало внедрение в клиническую практику ингибиторов PARP, использование которых позволяет добиться значительно-го снижения относительного риска прогрессирования заболевания и увеличить длительность безрецидивного

³ Государственный Реестр Лекарственных Средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата олапарив от 11.07.2016. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dffb179e-3096-40ca-bc63-fd8ef7336b0&t=1. Последний доступ: 08.10.2019.

периода. Это может оказывать выраженное благоприятное влияние на качество жизни пациенток.

Назначая и проводя терапию олапаривом, врач должен учитывать риск развития ряда нежелательных явлений, таких как анемия, тошнота, рвота, астения, и осуществлять тщательный мониторинг состояния пациентки. Многие вопросы, связанные с безопасностью применения олапарива и других препаратов класса ингибиторов PARP, в настоящее время остаются нерешенными. Неизвестны оптимальные подходы к купированию тошноты и рвоты, возникающих на фоне применения ингибиторов PARP, а также оптимальные уровни редукции доз препарата.

В то же время подавляющее большинство нежелательных явлений, развивающихся на фоне применения олапарива, могут быть успешно купированы путем назначения адекватной сопроводительной терапии и/или редукции доз препарата. Несмотря на значительное повышение риска нежелательных явлений на фоне использования ингибиторов PARP, результаты клинических исследований не выявили снижения качества жизни пациенток на фоне применения ингибиторов PARP [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику олапарива позволило значительно улучшить результаты лечения пациенток с рецидивами BRCA-ассоциированного РЯ. Информация о наличии мутации в генах BRCA1/2 может оказать значимое влияние на лечение больных с поздними стадиями РЯ на всех этапах терапии пациенток. Более широкое использование ингибиторов PARP в реальной клинической практике должно способствовать накоплению практического опыта применения препарата и улучшению результатов лечения больных.



Поступила / Received 08.10.2019
Отрецензирована / Review 26.10.2019
Принята в печать / Accepted 01.11.2019

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf. Последний доступ 08.10.2019. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds). *Cancer statistics in Russia in 2018*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2019. 250 с. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf. Last accessed: 08.10.2019.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. Режим доступа: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf>. Последний доступ: 05.10.2019.
3. Stratton J.F., Pharoah P., Smith S.K., Easton D., Ponder B.A.J. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1998;105(5):493-499. doi: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10148.x.
4. Tyulyandina A., Gorbunova V., Khokhlova S., et al. Profile of BRCA1/BRCA2 mutations in Russian ovarian cancer population detected by NGS and MLPA analysis: Interim results of OVATAR study. *AACR Annual Meeting*. 2018; April 14-18, 2018. doi: 10.1158/1538-7445.AM2018-1241.
5. Soegaard M., Kjaer S.K., Cox M., et al. BRCA1 and BRCA2 Mutation Prevalence and Clinical Characteristics of a Population-Based Series of Ovarian Cancer Cases from Denmark. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(12):3761-3767. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4806.
6. George A., Kaye S., Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017;14(5):284-296. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.191.
7. Møller P., Hagen A.I., Apold J., et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations – family history detects less than 50% of the mutation carriers. *European Journal of Cancer*. 2007;43(11):1713-1717. doi: 10.1016/j.ejca.2007.04.023.

8. Alsop K., Fereday S., Meldrum C., et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2654–2663. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545.
9. Satagopan J.M., Boyd J., Kauff N.D., et al. Ovarian Cancer Risk in Ashkenazi Jewish Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Clin Cancer Res*. 2002;8(12):3776–3781.
10. Yun M.H., Hiom K. Understanding the functions of BRCA1 in the DNA-damage response. *Biochemical Society Transactions*. 2009;37(3):597–604. doi: 10.1042/BST0370597.
11. Ashworth A. A Synthetic Lethal Therapeutic Approach: Poly(ADP) Ribose Polymerase Inhibitors for the Treatment of Cancers Deficient in DNA Double-Strand Break Repair. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(22):3785–3790. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0812.
12. Konstantinopoulos P.A., Ceccaldi R., Shapiro G.I., D'Andrea A.D. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discovery*. 2015;5(11):1137–1154. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714.
13. Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(22):2154–2164. doi: 10.1056/NEJMoa1611310.
14. Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D., et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;390(10106):1949–1961. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6.
15. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F., et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):1274–1284. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2.
16. Ledermann J., Harter P., Gourley C., et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1382–1392. doi:10.1056/NEJMoa1105535.
17. McNeish I.A., Ledermann J.A., Webber L., et al. A randomised, placebo-controlled trial of weekly paclitaxel and saracatinib (AZD0530) in platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer†. *Annals of Oncology*. 2014;25(10):1988–1995. doi: 10.1093/annonc/mdu363.
18. Ledermann J.A., Harter P., Gourley C., et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1579–1589. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X.
19. Friedlander M., Matulonis U., Gourley C., et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *British Journal of Cancer*. 2018;119(9):1075–1085. doi: 10.1038/s41416-018-0271-y.
20. Ledermann J., Harter P., Gourley C., et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):852–861. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
21. Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Абрамов И.С. и соавт. Наследственный рак молочной железы и яичников. Злокачественные опухоли. 2013;(2):53–61. doi: 10.18027/2224-5057-2013-2-53-61.
Lyubchenko L.N., Bateneva E.I., Abramov I.S. et al. Hereditary breast and ovarian cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumours*. 2013;(2):53–61. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2013-2-53-61.
22. Plon S.E., Eccles D.M., Easton D., et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Human Mutation*. 2008;29(11):1282–1291. doi: 10.1002/humu.20880.
23. Kolor K., Chen Z., Grosse S.D., et al. BRCA Genetic Testing and Receipt of Preventive Interventions Among Women Aged 18–64 Years with Employer-Sponsored Health Insurance in Nonmetropolitan and Metropolitan Areas – United States, 2009–2014. *MMWR Surveillance Summaries*. 2017;66(15):1–11. doi: 10.15585/mmwr.ss6615a1.
24. Cline M.S., Babbi G., Bonache S., et al. Assessment of blind predictions of the clinical significance of BRCA1 and BRCA2 variants. *Human Mutation*. 2019;40(9):1546–1556. doi: 10.1002/humu.23861.
25. Frank T.S., Deffenbaugh A.M., Reid J.E., et al. Clinical Characteristics of Individuals With Germline Mutations in BRCA1 and BRCA2: Analysis of 10,000 Individuals. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(6):1480–1490. doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1480.
26. Gunderson C.C., Matulonis U., Moore K.N. Management of the toxicities of common targeted therapeutics for gynecologic cancers. *Gynecologic Oncology*. 2018;148(3):591–600. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.01.010.
27. Friedlander M., Gebski V., Gibbs E., et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(8):1126–1134. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30343-7.
28. Robson M.E., Tung N., Conte P., et al. Olympiad final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2019;30(4):558–566. doi: 10.1093/annonc/mdz012.

Информация об авторах:

Румянцев Алексей Александрович, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: alexeyumma@gmail.com

Тюльяндина Александра Сергеевна, старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: atjulandina@mail.ru

Information about the authors:

Aleksey A. Rumyantsev, Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No 2, N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: alexeyumma@gmail.com

Aleksandra S. Tyulyandina, Senior Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2 N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: atjulandina@mail.ru

Возможности улучшения результатов лечения первичного рака яичников

С.В. Хохлова, e-mail: SVKhokhlova@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Рак яичников является пятой по частоте причиной смерти женщин от злокачественных опухолей в мире. Несмотря на достигнутый прогресс в лечении, почти у 70% пациентов развивается рецидив заболевания. Стандартным подходом первичного лечения рака яичников является циторедуктивная операция с последующей платино-, таксаносодержащей химиотерапией; у пациентов с IIIC-IV стадией заболевания возможен вариант неоадьювантной химиотерапии с интервальной циторедукцией. В связи с тем, что ангиогенез играет важную роль в росте и метастазировании солидных опухолей, исследования последних лет были сосредоточены на антиангиогенной терапии. Наиболее перспективным антиангиогенным препаратом является бевасизумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG, которое ингибирует рецептор фактора роста эндотелия сосудов. Европейское агентство по лекарственным средствам 23 декабря 2011 г. и Управление по контролю за продуктами и лекарствами 13 июня 2018 г. утвердили бевасизумаб в качестве первой линии лечения эпителиального рака яичников, маточной трубы или первичного рака брюшины при III или IV стадии в сочетании с карбоплатином и паклитакселом. На основании поданализов рекомендуемая дозировка бевасизумаба составляет 15 мг/кг каждые 3 недели в течение 22 циклов. Бевасизумаб – хорошо изученный препарат с благоприятным профилем безопасности, более 10 лет использующийся в рутинной клинической практике. Однако все еще продолжается поиск предикторов для выделения категории пациенток, которые получат наибольшую пользу от терапии бевасизумабом, а также ведутся клинические исследования, которые, возможно, в ближайшем будущем позволят расширить терапевтические возможности лечения РЯ за счет появления новых комбинаций бевасизумаба с PARP-ингибиторами и иммуноонкологическими препаратами. В свете получения зрелых данных клинических исследований выявлен круг наиболее обсуждаемых вопросов, касающихся оптимального применения бевасизумаба у пациенток с РЯ.

Ключевые слова: рак яичников, первая линия лечения, бевасизумаб, антиангиогенез

Для цитирования: Хохлова С.В. Возможности улучшения результатов лечения первичного рака яичников. *Медицинский совет*. 2019;(19):150-156. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-150-156.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Primary ovarian cancer: possibilities for improving treatment outcomes

Svetlana V. Khokhlova, e-mail: SVKhokhlova@mail.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Ovarian cancer is the fifth leading cause of cancer-related death among women in the world. In spite of recent progress in treatment strategy, around 70 % of ovarian cancer patients relapse. The cytoreductive surgery followed by platinum-, taxane-containing chemotherapy is the standard approach to the primary treatment of ovarian cancer; a variant of neoadjuvant chemotherapy with interval cytoreduction may be used in patients with stage IIIC-IV disease.

Given that angiogenesis plays a central role in progression of solid tumour growth and metastasis, recent studies have focused on anti-angiogenic treatment. Bevacizumab, a humanized IgG monoclonal antibody that inhibits the vascular endothelial growth factor receptor, is most promising antiangiogenic drug. Bevacizumab was approved on December 23, 2011 by the European Medicines Agency and on June 13, 2018 by the Food and Drug Administration as first-line treatment in epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer stage III or IV in combination with carboplatin and paclitaxel. Based on sub-analyses, the recommended dosage of bevacizumab is 15 mg/kg every 3 weeks for a total of 22 cycles. Bevacizumab is a well-studied drug with a favourable safety profile that has been used in routine clinical practice for more than 10 years. However, the search for predictors to identify the category of patients, who will benefit most from bevacizumab therapy, is still in progress, and clinical trials that may improve the therapeutic potential in treating ovarian cancer in the near future due to introduction of new combinations of bevacizumab with PARP inhibitors and immuno-oncological drugs are under way. In view of acquisition of mature clinical trial data, a range of the most discussed issues regarding optimal use of bevacizumab in patients with ovarian cancer has been identified.

Keywords: ovarian cancer, first-line therapy, bevacizumab, antiangiogenesis

For citation: Khokhlova S.V. Primary ovarian cancer: possibilities for improving treatment outcomes. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2019;(19):150-156. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-150-156.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) занимает первое место по смертности среди злокачественных опухолей женских половых органов [1].

Первичная циторедуктивная операция (ПЦР) с последующим назначением платино- и таксаносодержащей химиотерапии (ХТ) в настоящее время считается стандартом лечения диссеминированного рака яичников [2, 3].

У пациентов с более распространенным процессом при IIIIC-IV стадии возможна альтернативная терапевтическая стратегия с применением на первом этапе неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) с последующей интервальной циторедукцией (ИЦР). Несмотря на прогресс, достигнутый в терапии РЯ, почти у 70% больных развивается рецидив заболевания, что явилось поводом для продолжения исследований с целью улучшения результатов лечения этой категории пациентов. Наиболее важные изменения в терапевтических подходах к лечению РЯ за последнее десятилетие включали изменения графика введения химиотерапевтических препаратов и добавление новых лекарственных средств.

В связи с тем, что ангиогенез играет важную роль в росте и метастазировании солидных опухолей, исследования последних лет были сосредоточены на антиангиогенной терапии. Патогенетическим обоснованием использования антиангиогенного лечения при РЯ является наличие гипоксии в ткани опухоли: снижение кислорода индуцирует транскрипцию рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-R) на эндотелиальных клетках; впоследствии связывание циркулирующих факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) с рецептором приводит к пролиферации новых сосудов, способствующих росту опухоли.

Бевацизумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG, блокирующее рецептор VEGF, – является одним из первых и наиболее исследованных антиангиогенных препаратов, продемонстрировавших свою эффективность при РЯ [4, 5].

Ингибирование рецептора VEGF приводит к снижению неоангиогенеза и увеличению проницаемости сосудов, и, следовательно, большая доза химиотерапевтических средств проникает в опухоль. Кроме того, блокировка рецептора VEGF вызывает апоптоз опухолевых эндотелиальных клеток.

Бевацизумаб одобрен в качестве терапии первой линии РЯ на основании результатов двух рандомизированных исследований III фазы [6, 7]. Международные исследования ICON-7 и GOG-0218 продемонстрировали улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП), главным образом в группе высокого риска РЯ. «Высокий риск» подразумевал стадию III по классификации FIGO после неоптимальной циторедуктивной операции (остаточная опухоль более 1 см) или IV стадию РЯ.

БЕВАЦИЗУМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) 23 декабря 2011 г. и Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) 13 июня 2018 г. утвердили бевацизумаб в качестве первой линии лечения эпителиального рака яичников, маточной трубы или первичного рака брюшины при III или IV стадии в сочетании с карбоплатином и паклитакселом. На основании результатов мультицентрового исследования III фазы GOG-0218 рекомендуемая доза бевацизумаба составляет 15 мг/кг каждые 3 недели с карбоплатином и паклитакселом до шести циклов с последующим введением 15 мг/кг каждые 3 недели в виде монотерапии, в общей сложности до 22 циклов [8]. В клиническое исследование GOG-0218 было включено 1873 женщины с III / IV стадией РЯ. Пациенты были рандомизированы в группу стандартного лечения карбоплатином – AUC 6 и паклитакселом 175 мг/м² 6 циклов (группа А = 625) или в группу с добавлением бевацизумаба с 2–6 цикла, с последующим введением плацебо с 7 по 22 циклы (группа В = 625), или с бевацизумабом со 2 по 22 циклы (группа С = 623). Бевацизумаб применялся в дозе 15 мг/кг каждые 3 недели. Основной конечной точкой оценки эффективности лечения в исследовании была ВБП, в качестве вторичной конечной точки была принята общая выживаемость (ОВ). Медиана ВБП составила 10,3, 11,2 и 14,1 мес. в группе А, группе В и группе С соответственно (отношение риска для прогрессирования или смерти для группы С по сравнению с контрольной группой составило 0,717 [95% ДИ, 0,625–0,824; P = 0,001]).

ICON-7 – еще одно рандомизированное исследование III фазы, в котором приняли участие 1528 пациентов с серозным раком яичников I-IIA стадии с низкой степенью дифференцировки или III / IV стадией эпителиального РЯ, первичного рака брюшины или рака маточной трубы. Согласно дизайну исследования, пациентки получали шесть циклов карбоплатина (AUC 5 или 6) и паклитаксела (175 мг/м²) каждые 3 недели с добавлением или без добавления бевацизумаба (7,5 мг/кг) в течение 12 мес. Основной конечной точкой оценки эффективности лечения была ВБП; медиана ВБП составила 17,4 мес. для контрольной группы против 19,8 мес. для группы с бевацизумабом (P = 0,004) [7]. Аналогично исследованию GOG-0218 различий в ОВ не было: после 49 мес. наблюдения общая выживаемость была 44,6 мес. против 45,5 мес. для контрольной группы и группы бевацизумаба соответственно, P = 0,85) [9]. Однако следует подчеркнуть, что в связи с тем, что большинство пациенток в последующем получали бевацизумаб по поводу лечения рецидива РЯ, большее значение для анализа эффективности терапии бевацизумабом в первой линии приобретает ВБП. Бевацизумаб – хорошо изученный препарат с благоприятным профилем безопасности, более 10 лет использующийся в рутинной клинической практике. В свете получения новых данных клинических исследований выявлен круг наиболее обсуждаемых вопросов, касающихся его оптимального применения у пациенток с РЯ.

Первый вопрос: Какая категория пациентов получает большую пользу от добавления бевацизумаба?

В обоих исследованиях ICON-7 и GOG-0218 пациентки с высоким риском имеют наибольшую выгоду от добавления бевацизумаба.

В исследовании GOG-0218 исследуемая популяция включала только пациентов с III-IV стадией; большинство имело III стадию заболевания с оптимально проведенной циторедуктивной операцией (33% [n = 205] пациенток после первичной оптимальной циторедукции, остаточная опухоль менее 1 см, 41% [n = 256] после неоптимальной операции (остаточная опухоль более 1 см), и 26% (n = 164) пациенток были с IV стадией процесса. Преимущество добавления бевацизумаба по ВБП было достигнуто для всех пациенток вне зависимости от стратификации (отношение рисков для группы С по сравнению с контрольной группой составило 0,618, 0,763 и 0,698 для стадии III оптимально или неоптимально оперированных и для стадии IV соответственно) [9].

Однако существенное увеличение ОВ было достигнуто у пациентов с IV стадией РЯ (отношение относительного риска для стадии IV в группе С по сравнению с контрольной группой составило 0,774 с медианой ОВ 32,6, 34,5 и 42,8 мес. в группе А, группе В и группе С соответственно), чем при III стадии (контрольная группа – 44,3 мес.; группа В – 42,9 мес.; группа С – 44,2 мес.).

В исследование ICON-7 включались пациенты с различными стадиями заболевания: от ранней до распространенной (I-IV стадии); в частности, 9% имели раннюю стадию (I-II), 21% – IIIA-B и 70% были с IIIC-IV стадией заболевания. В общей популяции пациенток ВБП увеличилась на 2,4 мес., в то время как у пациенток высокого риска медиана ВБП была выше на 5,4 мес. в группе с добавлением бевацизумаба (отношение рисков 0,68; ДИ 95%, 0,55–0,85, P < 0,001). Статистически достоверное и клинически значимое преимущество добавления бевацизумаба по показателю ОВ было зарегистрировано в группе высокого риска (39,7 против 30,3 мес. в экспериментальной и контрольной группе) соответственно, P = 0,002) [7].

Второй вопрос: Какую дозировку бевацизумаба мы должны использовать?

Дозировка, одобренная EMA и FDA, составляет 15 мг/кг каждые 3 недели.

Частота основных нежелательных явлений была ниже в исследовании ICON-7, в котором бевацизумаб применялся в дозировке 7,5 мг/кг, по сравнению с GOG-0218, в котором исследовалась дозировка 15 мг/кг; в частности, гипертоническая болезнь II степени токсичности наблюдалась у 18% против 22,9%, протеинурия III степени – в 1% против 1,6% и токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта – 1% против 2,6% в ICON-7 и GOG-0218 соответственно. Однако обращает на себя внимание такой важный феномен, как нивелирование эффекта бевацизумаба: при дозе 15 мг/кг бевацизумаб оставался эффективным вплоть до 26-го мес. лечения, а при дозе 7,5 мг/кг прекращал свое действие на 20-м мес. Эти данные привели к одобрению дозы 15 мг/кг.

Третий вопрос: С какими режимами ХТ лучше использовать бевацизумаб?

В обоих исследованиях GOG-0218 и ICON-7 бевацизумаб применялся со стандартным 3-недельным режимом карбоплатин/паклитаксел. Этот режим считается стандартом терапии уже многие годы [10]. После того, как Японская гинекологическая онкологическая группа (JGOG) опубликовала результаты исследования, демонстрирующего преимущество в эффективности у пациентов, получающих дозоинтенсивный режим (карбоплатин [AUC 6] 3-недельный и паклитаксел [80 мг/м²] еженедельно в сравнении с режимом карбоплатин [AUC 6] и паклитаксел [175 мг/м²] 3 раза в неделю), встал вопрос о том, какой режим более эффективен. Следует учитывать, что исследование JGOG было выполнено в азиатской популяции, которая может иметь особенности метаболизма по сравнению с европейской популяцией [11, 12]. Впоследствии в многоцентровых итальянских исследованиях по изучению РЯ (MITO) провели сравнение двух режимов ХТ; в MITO-7 еженедельный режим «карбоплатин (AUC 2) и паклитаксел (60 мг/м²)» сравнивали со стандартным режимом. Значения ВБП были сопоставимы: 18,8 мес. для еженедельного режима против 16,5 мес. трехнедельного лечения соответственно, (P = 0,18) [13]. Для изучения трех режимов ХТ в европейской популяции больных было проведено рандомизированное контролируемое исследование III фазы. ВБП в группе 3-недельного режима карбоплатина / паклитаксела составила 17,9 мес., 20,6 мес. для режима карбоплатина раз в 3 недели / паклитаксел 1 раз в неделю и 21,1 месяца для еженедельного применения и карбоплатина, и паклитаксела, P = NS¹ [14]. Эти результаты получили подтверждение в недавнем метаанализе 4 рандомизированных исследований [15].

Четвертый вопрос: может ли добавление бевацизумаба повлиять на эффективность режимов ХТ с другим графиком введения?

Исследование OCTAVIA было посвящено изучению эффективности и безопасности бевацизумаба (7,5 мг/кг 3 раза в неделю) при добавлении к карбоплатину (AUC 6) 3-недельному и паклитакселу (80 мг/м²) еженедельному [16]. Группы пациентов были сопоставимы с исследованием ICON-7; основные характеристики больных были схожи, был выше процент пациентов с измеримым заболеванием в исследовании OCTAVIA (48% против 34%) и меньше процент оптимально оперированных пациентов (59% против 79%). Не было случаев смерти, связанных с лечением, у 4,2% пациентов отмечалась гипертоническая болезнь > 3 степени, и у 0,4% пациентов встречалась перфорация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Медиана ВБП во всей популяции больных составила 23,7 мес. по сравнению с медианой ВБП 19,8 мес. в популяции исследования ICON-7, в то время как в подгруппе высокого

¹ Academic.oup.com. ICON8: A GCIG phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: Results of primary progression-free survival (PFS) analysis. Available at: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/ mdx440.039/4109951. Accessed January 18, 2019.

риска медиана ВБП была 18,1 мес. по сравнению с 15,9 мес. в исследовании ICON-7 [17]. В другом исследовании III фазы GOG 262 сравнивали еженедельный и 3-недельный режим паклитаксела и карбоплатина. Бевацизумаб был назначен 84% пациентов. В еженедельной группе не было никакой разницы с точки зрения прекращения терапии из-за неблагоприятных событий с добавлением или без добавления бевацизумаба (12% против 11% прекращения в группе с или без бевацизумаба соответственно). Неблагоприятные события, которые могут быть связаны с бевацизумабом, были сопоставимы в еженедельном и трехнедельном режиме введения (степень гипертонии >3 составила 44% против 51%, протеинурия – 7% против 13% в еженедельной и 3-недельной группе соответственно) с немного более высоким процентом токсичности со стороны ЖКТ (перфорация ЖКТ – 11% против 4% в еженедельной и 3-недельной группе соответственно). В еженедельной группе одна смерть была зарегистрирована от кровотечения в ЖКТ и один случай от фибрилляции желудочков, в то время как в 3-недельной группе одна смерть от инсульта и одна от инфаркта миокарда [18].

Пятый вопрос: как долго лечить бевацизумабом?

В настоящее время одобрено EMA и FDA введение бевацизумаба – до 22 циклов (15 мес.) [19, 20]. В GOG-0218 бевацизумаб вводился до 15 месяцев, в ICON-7 до 12 мес.; так как пик наибольшего преимущества в ВБП был достигнут именно в конце введения бевацизумаба в исследовании GOG-0218, исследование ROSiA (IIIB-фазы исследования с одним рукавом) было спланировано с целью оценки эффективности и безопасности пролонгирования терапии бевацизумабом после 15 мес. [21]. Включенные больные были схожи по характеристике с пациентами в исследовании ICON-7. Прекращение лечения было связано в основном с прогрессированием заболевания (33%); только 17% пациентов прекратили лечение в связи с непереносимой токсичностью. По сравнению с профилем безопасности исследования ICON-7 была зарегистрирована большая частота протеинурии и гипертонии. Невозможно сказать, увеличение токсичности произошло в связи с более высокой дозой бевацизумаба (15 мг/кг в ROSiA против 7,5 мг/кг в ICON-7) или с пролонгированием введения бевацизумаба. Тем не менее профиль токсичности был приемлемым, не было увеличения основных побочных эффектов: такой вид токсичности, как перфорация ЖКТ, был зарегистрирован в 1,3% против 1% G3-4 в ROSiA и ICON-7 соответственно. Кроме того, с точки зрения эффективности ВБП была самая высокая в группе бевацизумаб-содержащей терапии (25,5 мес. в общей популяции и 18,3 мес. в подгруппе высокого риска).

Согласно этим результатам, увеличение длительности терапии бевацизумабом представляется возможным, но окончательное заключение можно будет сделать после окончательного анализа рандомизированного контролируемого исследования III фазы AGO-OVAR17, в котором сравнивают 15 против 30 мес. терапии бевацизумабом [22].

Шестой вопрос: Имеет ли значение для лечения бевацизумабом возраст пациента?

Для пожилых пациенток характерно снижение резервов организма и наличие коморбидной патологии. При оценке профиля безопасности бевацизумаба у пациентов различных возрастных групп было выявлено, что, несмотря на несколько возрастающую токсичность в группе пожилых пациентов, фатальные события были сопоставимы [23].

В исследовании ROSiA, где изучали безопасность и эффективность лечения в зависимости от возраста, 121 женщина была старше 70 лет. В этой группе пациенток был выше уровень анемии (44% против 32%), диареи (35% против 25%), астении (22% против 12%), гипертензии 3 степени (41% против 22%) и тромбоэмболических осложнений (7% против 2%) по сравнению с более молодыми пациентами, при этом был зарегистрирован всего 1 (0,8%) случай летального исхода, связанного с бевацизумабом, в группе женщин пожилого возраста против 5 (0,6%) у более молодых пациентов ($P=NS$). Эффективность была сопоставима между пожилыми и более молодыми женщинами (медиана ВБП составила 23,7 против 25,6 мес., соответственно). Эти данные подтверждаются результатами исследования GOG-0218, в котором соотношение рисков для группы С против контрольной группы продемонстрировало пользу добавления бевацизумаба независимо от возраста (отношение рисков для женщин 60 лет – 0,680, для женщин от 60 до 69 лет – 0,763 и для женщин 70 лет – 0,678).

Седьмой вопрос: Можем ли мы предсказать ответ на бевацизумаб?

Ангиогенез играет важную роль в патогенезе РЯ, но все еще не ясно, какой категории пациентов добавление антиангидиогенной терапии может улучшить прогноз, что послужило обоснованием для анализа ангиогенного профиля пациентов. В исследовании ICON-7 был проведен молекулярный анализ, у 265 пациентов с низкодифференцированными серозными опухолями яичников изучали мРНК. Были определены три подгруппы, две с повышенной регуляцией ангиогенеза и одна с супрессией (иммунная группа) ангиогенных генов. Было установлено, что при добавлении бевацизумаба к ХТ в проангидиогенной группе наблюдалась незначительная тенденция к улучшению ВБП (медиана ВБП 17,4 против 12,3 мес. в группе контроля) [24].

Другой анализ был проведен у 359 пациентов, включенных в исследование ICON-7; были обнаружены четыре молекулярных подтипа: 73 – дифференцированный подтип (20%), 122 – иммунореактивный (34%), 68 – мезенхимальный (19%) и 96 – пролиферативный (27%).

Согласно предыдущим сообщениям, пациенты с мезенхимальным и пролиферативным подтипов опухоли имели худший прогноз по сравнению с дифференцированными и иммунореактивными подгруппами; наибольшая польза от бевацизумаба была получена в пролиферативном подтипе с медианой ВБП 10,1 мес. Это улучшение в ВБП оказалось статистически значимо даже после

поправки на возраст, класс, гистологию и высокий риск прогрессирования (соотношение риска 0,45; 95% ДИ, 0,27–0,74, Р = 0,0015) [25].

В последнее время внимание ряда ученых сосредоточено на воспалении; высвобождение провоспалительных цитокинов обладает проангиогенным эффектом, таким образом, пациенты с системным воспалением могут получить больше пользы от лечения бевацизумабом. Соотношение нейтрофил-лимфоцитов (NLR) является маркером повышенного воспаления при разных солидных опухолях, в том числе при РЯ. NLR и другие маркеры были объединены для расчета различных баллов, и в небольшой группе пациентов NLR продемонстрировал прогностическое значение ответа на лечение [26].

MITO-24 – ретроспективное исследование, в ходе которого проводили анализ различных воспалительных показателей при РЯ. Триста семьдесят пять пациентов было включено в исследование: 301 (81%) получали только ХТ и 74 (19%) получали ХТ с бевацизумабом. Пациенты с более высоким NLR были старше (средний возраст был 60 против 64 лет в группе с низким и высоким NLR соответственно), с более распространенным заболеванием (26% против 34% пациентов, IV стадия в группе с низким и высоким NLR соответственно) и имели худший прогноз (отношение рисков для ВБП составило 1,45; 95% ДИ, 1,16–1,82, Р = 0,001, соотношение рисков для ОВ было 1,88; 95% ДИ, 1,42–2,47, Р = 0,0001). Интересно, что в группе пациентов с более высоким NLR, получающих ХТ с бевацизумабом, ВБП и ОВ были выше, чем у пациентов, которые получали только ХТ ($p = 0,026$ и $p = 0,029$ соответственно) [27].

Восьмой вопрос: возможно ли применение бевацизума-ба в неoadъювантном режиме?

ПЦО с последующей адьювантной ХТ на основе платины и таксанов является стандартом лечения при распространенном РЯ [28, 29]. Пациентам, которым невозможно провести оптимальную циторедукцию на первом этапе, рекомендовано проведение интервальной циторедукции после НАХТ. Сомнение по поводу добавления бевацизумаба к НАХТ связано с риском осложнений, прежде всего перфорации ЖКТ или развития тромбоэмбологических осложнений [30, 31]. В такой ситуации было предложено отложить операцию как минимум на 28 дней после последнего введения бевацизумаба.

Этот вопрос был рассмотрен в ANTHONY, многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы, где оценивалась безопасность и эффективность бевацизумаба в неoadъювантном режиме. Пациенты изначально получали четыре цикла неoadъювантной ХТ раз в 3 недели «карбоплатин-паклитаксел» с добавлением бевацизумаба (группа БХТ) или без добавления бевацизумаба (группа ХТ) в дозе 15 мг/кг в течение трех циклов с последующей ИЦО. После операции пациентам назначалась адьювантная ХТ с бевацизумабом до 6 циклов и далее бевацизумаб в поддерживающем режиме, суммарно не менее 26 циклов у всех больных. Первичной конечной точкой эффективности лечения была частота полных

циторедукций. Тридцать семь (39%) пациентов были включены в группу ХТ и 58 (61%) в группу с бевацизумабом (БХТ). Частота полных циторедукций была выше в группе БХТ (85,5%) с приемлемым профилем токсичности. 3 степень нежелательных явлений в обеих группах была схожей (28% в ХТ и 29% в БХТ). Послеоперационные осложнения возникли у восьми пациентов (36%) при проведении только ХТ и у одиннадцати пациентов (28%) в группе с бевацизумабом [32]. Эти данные были подтверждены в более поздней IV фазе исследования MITO16A-Mango OV2A. В исследовании планировалось определить прогностические факторы для индивидуализации терапии бевацизумабом. Незапланированный анализ 79 пациентов, получающих НАХТ с бевацизумабом с последующей интервальной циторедукцией, продемонстрировал, что у 63,5% пациентов не было остаточной опухоли после интервальной циторедукции, 86,5% были оптимально оперированы (остаточная опухоль менее 1 см) и только 13,5% были неоптимально оперированы (остаточная опухоль более 1 см). Данных о послеоперационных смертях доложено не было. Двадцать семь пациентов (38%) имели по крайней мере одно неблагоприятное послеоперационное осложнение, в основном средней степени тяжести (повышение температуры [4%], переливание крови [4%]), только у 3 (3,9%) пациентов была зафиксирована перфорация ЖКТ [33].

Изучению различных режимов ХТ с добавлением бевацизумаба при НАХТ было посвящено несколько исследований. Salani и др. в 2014 г. проанализировали девять пациентов с распространенным низкодифференцированным РЯ в I фазе исследования, где ХТ была в виде еженедельного паклитаксела (80 mg/m^2) с карбоплатином (AUC 5) и бевацизумабом (15 мг/кг) каждые 3 недели. Никаких интраоперационных осложнений не было зарегистрировано, и у 78% пациентов не было остаточной опухоли. Только один пациент был повторно оперирован из-за несостоятельности анастомоза через 10 дней после интервальной циторедуктивной операции [34]. В другом исследовании типа «случай – контроль» было проанализировано 25 пациентов с низкодифференцированной серозной аденокарциномой яичников, пролеченных с добавлением или без бевацизумаба в неoadъювантном режиме. Экспериментальная группа сравнивалась с 50 пациентами контрольной группы. Интервальная циторедукция обычно выполнялась через 4 недели после окончания ХТ в обеих группах ($p = 0,547$). Исходы циторедуктивной операции были сопоставимы в обеих группах: оптимальная циторедукция была выполнена в исследуемой группе в 80% случаев, в контрольной группе – в 72,3% ($P = 0,26$). Не было отличий и в послеоперационных осложнениях. ВБП была лучше в группе бевацизумаба (18 месяцев в группе с бевацизумабом против 10 месяцев в группе контроля соответственно, $p = 0,001$) [35].

В настоящее время ведется большое количество исследований, изучающих комбинации бевацизумаба с другими лекарственными средствами, такими как ингибиторы полиаденозиндифосфат-рибозо полимеразы (PARP-i) и ингибиторы иммунных контрольных точек, как

в неoadъювантном, так и в адъювантном режиме. Neopembrov – это II фазы исследование с участием пациентов, не подходящих к проведению первичной циторедуктивной операции IV стадии, где оценивают эффективность бевацизумаба с пембролизумабом, ингибитором запрограммированной смерти клетки 1 (PD1). Согласно дизайну исследования, пациенты были рандомизированы в группу ХТ: карбоплатин (AUC5-6) и паклитаксел (175 мг/м²) с добавлением или без добавления бевацизумаба (15 мг/кг) и пембролизумаба (200 мг) раз 3 недели² [36]. Исследование Imagyn050 – это рандомизированное исследование III фазы, целью которого является оценка эффективности и токсичности комбинации бевацизумаба и атезолизумаба. В группе НАХТ пациенты получают паклитаксел, карбоплатин и атезолизумаб в течение шести циклов и бевацизумаб в течение четырех циклов. Интервальная циторедукция проводится между 3 и 4 циклами. После шести циклов планируется поддерживающая терапия бевацизумабом и атезолизумабом, дополнительно 16 циклов [37]. Также проводятся исследования по сочетанию бевацизумаба с эрлотинибом в неoadъювантном режиме [38].

MITO-25 – это исследование I-II фазы, оценивающее добавление ингибитора PARP к стандартному лечению. Экспериментальная группа получает карбоплатин (AUC 5) и паклитаксел (175 мг/м²) каждые 3 недели в течение шести циклов и далее бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 недели в течение 22 циклов (в комбинации и в поддер-

живающей терапии) и рукапариф в течение 2 лет (рукапариф только в поддерживающем режиме) [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание бевацизумаба со стандартными химиотерапевтическими режимами привело к значительному увеличению продолжительности ВБП в первой линии лечения РЯ, а у пациентов с высоким риском (стадия III после неоптимальной циторедукции и стадия IV) добавление бевацизумаба обеспечивает статистически достоверное и клинически значимое увеличение ОВ. Результаты кажутся сопоставимыми между молодыми и пожилыми пациентками. На основании поданализов рекомендуемая дозировка бевацизумаба составляет 15 мг/кг каждые 3 недели в течение 22 циклов. Другие режимы введения и другие комбинации в сочетании с бевацизумабом на сегодня продолжают изучаться, пока бевацизумаб рекомендован в сочетании со стандартным 3-недельным введением ХТ. Продолжительность оптимального времени применения бевацизумаба в поддерживающем лечении все еще не определена. Продолжается поиск предикторов для выделения категорий пациенток, которые получат наибольшую пользу от терапии бевацизумабом, а дальнейшие клинические исследования, возможно, позволят расширить терапевтические возможности лечения РЯ за счет появления новых комбинаций бевацизумаба с PARP-ингибиторами и иммуноонкологическими препаратами.

² RandomizedA Arandomized. Open-label, multicentric phase II trial of pembrolizumab (Keytruda®) with chemotherapy versus chemotherapy alone (standard of care) as neo adjuvant treatment of ovarian cancer not amenable to front line debulking surgery. NEOPEMBROV. Ongoing, NCT number: NCT03275506, ClinicalTrials.gov.

Поступила / Received 18.10.2019

Отрецензирована / Review 25.10.2019

Принята в печать / Accepted 29.10.2019

Список литературы / References

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
- Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulos C., et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl 6):vi24–vi32. doi: 10.1093/annonc/mdy157.
- Schorge J.O., Eisenhauer E.E., Chi D.S. Current surgical management of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(1):93–109. doi: 10.1016/j.hoc.2011.10.004.
- The European Medicines Agency. European public assessment report. Avastin product information. Avastin-H-C-582-II-23, August 2008. Available at: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500029270.pdf. Accessed January 24, 2009.
- Shih T., Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther.* 2006;28(11):1779–1802. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.11.015.
- Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J., et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1103799.
- Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J., et al. ICON7 trial investigators. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):928–936. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8.
- Wade K.N.S., Brady M.F., Thai T., Wang Y., Zheng B., Salani R., Tewari K.S., Gray H.J., Bakkum-Gamez J.N., Burger R.A., Moore K.N., Bookman M.A. Measurements of adiposity as prognostic biomarkers for survival with anti-angiogenic treatment in epithelial ovarian cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data analysis of GOG 218. *Clin Cancer Res.* 2018;24(4):777–783. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1327.
- Measurements of adiposity as prognostic biomarkers for survival with anti-angiogenic treatment in epithelial ovarian cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data analysis of GOG 218. *Clin Cancer Res.* 2018;24(4):777–783. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1327.
- Stuart G., Avall-Lundqvist E., Du Bois A., et al. 3rd international ovarian cancer consensus Conference: outstanding issues for future consideration. *Ann Oncol.* 2005;16(suppl 8):viii36–viii38. doi: 10.1093/annonc/mdi965.
- Bergmann T.K., Gréen H., Brasch-Andersen C., et al. Retrospective study of the impact of pharmacogenetic variants on paclitaxel toxicity and survival in patients with ovarian can-
- cer. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(7):693–700. doi: 10.1007/s00228-011-1007-6.
- Komatsu M., Wheeler H.E., Chung S., et al. Pharmacoethnicity in paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy. *Clin Cancer Res.* 2015;21(19):4337–4346. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0133.
- Pignata S., Scambia G., Katsaros D., et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Investigators. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):396–405. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70049-X.
- Academic.oup.com. ICON8: A GCIG phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: Results of primary progression-free survival (PFS) analysis. Available at: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdi440.039/4109951. Accessed January 18, 2019.
- Marchetti C., De Felice F., Di Pinto A., et al. Dose-dense Weekly chemotherapy in advanced ovarian cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;(125):30–34. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.016.

16. Gonzalez-Martin A., Gladieff L., Tholander B. et al. OCTAVIA Investigators. Efficacy and safety results from OCTAVIA, a single-arm phase II study evaluating front-line bevacizumab, carboplatin and weekly paclitaxel for ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2013;49(18):3831–3838. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.002.
17. Gonzalez-Martin A., Gladieff L., Tholander B., et al. OCTAVIA Investigators. Updated results from OCTAVIA (front-line bevacizumab, carboplatin and weekly paclitaxel therapy for ovarian cancer). *Eur J Cancer.* 2014;50(4):862–863. doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.001.
18. Chan J.K., Brady M.F., Penson R.T., et al. Weekly vs. Every-3-Week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(8):738–748. doi: 10.1056/NEJMoa1505067.
19. Highlights of prescribing information. AVASTIN (bevacizumab) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2004. Available at: https://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf.
20. FDA Approves Genentech's Avastin (Bevacizumab) Plus Chemotherapy as a Treatment for Women With Advanced Ovarian Cancer Following Initial Surgery [webpage on the Internet]. June 2018. Available at: <http://ovarian.org/about-ovarian-cancer/treatment/493-2018-06-13-21-09-18>. Accessed January 18, 2019.
21. Oza A.M., Selle F., Davidenko I., et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing therapy in newly diagnosed ovarian cancer: ROSiA single-arm phase 3B study. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(1):50–58. doi: 10.1097/IGC.0000000000000836.
22. A prospective randomised phase III trial to evaluate optimal treatment duration of first-line bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with primary epithelial ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer. AGO-OVAR17. Ongoing, NCT number: NCT01462890, ClinicalTrials.gov.
23. Selle F., Colombo N., Korach J., et al. Safety and efficacy of extended bevacizumab therapy in elderly (\$70 years) versus younger patients treated for newly diagnosed ovarian cancer in the International ROSiA study. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(4):729–737. doi: 10.1097/IGC.0000000000001221.
24. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2484–96. doi:10.1056/NEJMoa1103799.
25. Kommoos S., Winterhoff B., Oberg A.L., et al. Bevacizumab may differentially improve ovarian cancer outcome in patients with proliferative and mesenchymal molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 2017;23(14):3794–3801. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2196.
26. Marchetti C., Romito A., Musella A., et al. Combined plasma fibrinogen and neutrophil lymphocyte ratio in ovarian cancer prognosis may play a role? *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(5):939–944. doi: 10.1097/IGC.0000000000000123.
27. Farolfi A., Petrone M., Scarpi E., et al. Inflammatory indexes as prognostic and predictive factors in ovarian cancer treated with chemotherapy alone or together with bevacizumab. A multicenter, retrospective analysis by the MITO group (MITO 24). *Target Oncol.* 2018;13(4):469–479. doi: 10.1007/s11523-018-0574-1.
28. Stuart G.C., Kitchener H., Bacon M., et al. 2010 gynecologic cancer intergroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the fourth ovarian cancer consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(4):750–755. doi: 10.1097/IGC.0b013e31821b2568.
29. National Comprehensive Cancer Network. Epithelial ovarian cancer, including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, 2015 ver1. 2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Accessed January 18, 2019.
30. Vergote I., Tropé C.G., Amant F., et al. NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943–953. doi: 10.1020/ICO.2011.36.9785.
31. Kehoe S., Hook J., Nankivell M., et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (chorus): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2015;386(9990):249–257. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
32. Rouzier R., Gouy S., Selle F., et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer.* 2017;(70):133–142. doi: 10.1016/j.ejca.2016.09.036.
33. Daniele G., Lorusso D., Scambia G., et al. Feasibility and outcome of interval debulking surgery (IDS) after carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB): a subgroup analysis of the MITO-16A-MaNGO OV2A phase 4 trial. *Gynecol Oncol.* 2017;144(2):256–259. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.011.
34. Salani R., O'Malley D.M., Copeland L.J., et al. Feasibility of interval cytoreduction following neoadjuvant chemotherapy with carboplatin, weekly paclitaxel, and bevacizumab for advanced ovarian cancer – a phase 1 study. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(4):682–686. doi: 10.1097/IGC.00000000000000107.
35. Petrillo M., Paris I., Vizzelli G., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by maintenance therapy with or without bevacizumab in unresectable high-grade serous ovarian cancer: a case-control study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(S3):S952–S958. doi: 10.1245/s10434-015-4651-8.
36. Randomized A Arandomized. Open-label, multicentric phase II trial of pembrolizumab (Keytruda®) with chemotherapy versus chemotherapy alone (standard of care) as neo adjuvant treatment of ovarian cancer not amenable to front line debulking surgery. NEOPEMBRO. Ongoing, NCT number: NCT03275506, ClinicalTrials.gov.
37. A phase III, multicenter, randomized, study of Atezolizumab versus placebo administered in combination with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab to patients with Newly-Diagnosed stage III or stage IV ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. IMagyn050. Ongoing, NCT number: NCT03038100, ClinicalTrials.gov.
38. A Randomized Phase II Trial of Avastin (A) or Avastin and Erlotinib (AE) as First Line Consolidation Chemotherapy After Carboplatin, Paclitaxel, and Avastin (CTA) Induction Therapy for Newly Diagnosed Advanced Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal Cancer & Papillary Serous or Clear Cell Mullerian Tumors. Ongoing, NCT number: NCT00520013, ClinicalTrials.gov.
39. A randomized phase II trial of Carboplatin-Paclitaxel/Bevacizumab vs Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab-Rucaparib vs Carboplatin-Paclitaxel-Rucaparib in patients with advanced (stage III B-C-IV) ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer preceded by a phase I dose escalation study on Rucaparib-Bevacizumab combination. MITO 25. Ongoing, NCT number: NCT03462212, ClinicalTrials.gov.

Информация об авторе:

Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: SVKhokhlova@mail.ru

Information about the author:

Svetlana V. Khokhlova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Anticancer Drug Therapy, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia ; e-mail: SVKhokhlova@mail.ru

Прогностическая значимость клинических характеристик диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

Е.В. Харченко^{✉1}, e-mail:
evgeniyaharchenko89@gmail.com

Т.Ю. Семиглазова^{1,2}
А.С. Артемьева¹
Г.С. Киреева¹

И.Л. Поляцкин¹
И.С. Зюзгин¹
Л.В. Филатова^{1,2}

Ю.А. Чудиновских¹
М.С. Моталкина¹
Ю.А. Олейник¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47

Резюме

Цель. Оценить влияние различных клинических характеристик пациентов с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДВККЛ) на прогноз заболевания, а также установить, ассоциированы ли неблагоприятные клинические характеристики ДВККЛ с экспрессией иммуногистохимических маркеров (c-myc, bcl-2 и p53).

Методы. В работе были проанализированы 215 пациентов с ДВККЛ, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2008 по 2016 гг. Была произведена оценка влияния на выживаемость без прогрессирования различных клинических характеристик, таких как наличие или отсутствие В-симптомов, экстранодальное поражение, стадия, рефрактерное течение заболевания. Определялась экспрессия потенциально неблагоприятных маркеров c-myc, bcl-2, а также белка p53 посредством иммуногистохимического анализа.

Результаты. При унивариантном и мультивариантном анализе факторами риска, негативно влияющими на показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП), были В-симптомы, III–IV стадия заболевания, а также первично-резистентное течение заболевания. Была установлена тенденция к наличию взаимосвязи между двойной экспрессией c-myc и bcl-2 с высокими показателями международного прогностического индекса ($p = 0,060$), а также к более распространенным стадиям в группе с наличием экспрессии p53 (87,5% vs 56,4% соответственно, $p = 0,095$).

Заключение. Пациенты с ДВККЛ и агрессивным клиническим течением заболевания (наличие В-симптомов, III–IV стадия заболевания, а также первично-резистентное течение заболевания) имеют более низкие показатели ВБП. Наличие двойной экспрессии c-myc и bcl-2, а также p53 может быть ассоциировано с более агрессивным клиническим течением.

Ключевые слова: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ), высокоагgressивная лимфома, первично-рефрактерное течение, c-myc, bcl-2, p53

Для цитирования: Харченко Е.В., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Киреева Г.С., Поляцкин И.Л., Зюзгин И.С., Филатова Л.В., Чудиновских Ю.А., Моталкина М.С., Олейник Ю.А. Прогностическая значимость клинических характеристик диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. *Медицинский совет*. 2019;(19):158-164. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-158-164.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic impact of immunohistochemical and molecular genetic markers in Diffuse Large B-cell lymphoma

E.V. Kharchenko^{✉1}, e-mail:
evgeniyaharchenko89@gmail.com

T.Y. Semiglazova^{1,2}
A.S. Aretemeva¹
G.S. Kireeva¹

I.L. Polatskin¹
I.S. Zuzgin¹
L.V. Filatova^{1,2}

Yu.A. Chudinovskih¹
M.S. Motalkina¹
Y.A. Oleynik¹

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochnyi, Leningradskaya 68

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 195067, Russia, Saint-Petersburg, Piskarevskii, 47

Abstract

Aim. To evaluate impact of different clinical features on prognosis in Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL) patients and to determine potential correlation between IHC markers (double-expression of c-myc, bcl-2 and p53) on unfavorable clinical characteristics in DLBCL patients.

Methods. We analyzed 215 patients with DLBCL who received treatment from 2008 to 2016. We assess impact of different clinical features, such as B-symptoms, extranodal involvement, advanced stages and refractory course on PFS. In this study we also access potentially unfavorable impact of double expression of c-myc and bcl-2 and p 53 by immunohistochemical analysis.

Results. In both uni- and multivariate analysis B-symptoms, advanced stages and primary-refractory course were identified as negative prognostic factors for PFS rates. We found tendency to correlation between double expression of c-myc and bcl-2 and high International prognostic index as well as expression of p53 and advanced stages (87,5% vs 56,4% respectively, $p = 0,095$).

Conclusion. Patients with DLBCL aggressive course of the disease (B-symptoms, advanced stages and primary-refractory disease) have lower rates of PFS. Double-expression of c-myc and bcl-2 and p53 can be potentially associated with aggressive course of the disease.

Keywords: Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL), high-grade lymphoma, primary-refractory disease, c-myc, bcl-2, p53

For citation: Kharchenko E.V., Semiglazova T.Y., Aretemeva A.S., Kireeva G.S., Polatskin I.L., Zuzgin I.S., Filatova L.V., Chudinovskih Yu.A., Motalkina M.S., Oleynik Y.A. Prognostic impact of immunohistochemical and molecular genetic markers in Diffuse Large B-cell lymphoma. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2019;(19):158-164. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-158-164.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В 2018 г. более 74 000 впервые выявленных неходжкинских лимфом (НХЛ) было зарегистрировано в США, при этом смертей от данного заболевания – 20 000 [1]. В Европе количество впервые выявленных случаев достигло 115 000, смертей от НХЛ – порядка 50 000 [2]. Среди всех злокачественных новообразований НХЛ составляют примерно 5% и являются пятым по значимости онкологическим заболеванием в развитых странах [3]. В 2017 году в России было зарегистрировано около 10 000 пациентов с НХЛ [4]. Самой часто встречающейся НХЛ является диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ), на долю которой приходится более 50% всех случаев НХЛ [1].

ДВКЛ – это разнородная группа лимфом с различными клиническими, морфологическими, иммуногистохимическими (ИГХ) и молекулярно-генетическими особенностями и, соответственно, терапией и прогнозом заболевания [5].

ДВКЛ, как правило, наблюдается у пациентов старшей возрастной группы, но может быть и у молодых больных, крайне редко у детей. Диагноз ДВКЛ чаще ставится мужчинам, чем женщинам. Манифестация болезни ассоциирована с симптомами, связанными с лимфоаденопатией, быстро увеличивающейся опухолевой массой и вовлечением определенного экстронодального органа: легких, кожи, печени, почек, надпочечников, органов желудочно-кишечного тракта и др.

Под В-симптомами понимают наличие одного из следующих симптомов: потеря в весе более 10% от массы тела за последние 6 месяцев, подъем температуры тела выше 38 °C и профузные ночные поты, которые наблюдаются в 30% случаев.

Большинство ДВКЛ диагностируются на распространенных стадиях заболевания (III–IV стадия согласно классификации Ann Arbor (1971 с пересмотром Costwolds (1989)).

Клинические характеристики, такие как возраст старше 60 лет, повышенный уровень ЛДГ, III–IV стадия, обще-соматический статус по шкале ECOG 2–4 и вовлечение более одного экстронодального очага, входят в международный прогностический индекс (МПИ), используемый для определения прогноза заболевания. Группы риска, сформированные на основании суммы факторов риска, коррелируют с показателями пятилетней выживаемости у пациентов с ДВКЛ [6–7]. Помимо клинических особенностей

ДВКЛ, для оценки прогноза заболевания необходимо учитывать и биологические свойства опухоли. В частности, ДВКЛ с двойной экспрессией c-myc и bcl-2, или double-expressor (DE) лимфомы, некоторые авторы относят к отдельному клиническому фенотипу. Ретроспективный анализ Green и соавторов продемонстрировал плохой общий соматический статус у пациентов с DE лимфомой, распространенную стадию заболевания на момент постановки диагноза, высокий индекс пролиферативной активности Ki-67%, средний или высокий индекс МПИ, множественное экстронодальное поражение и худший ответ на лечение стандартной химиотерапией по схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) [8].

Также в некоторых исследованиях было показано, что гиперэкспрессия белка p53 может быть потенциально ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ДВКЛ [9].

Целью данного исследования являлось оценить различные клинические особенности ДВКЛ и их влияние на прогноз заболевания, а также установить, ассоциированы ли неблагоприятные клинические характеристики ДВКЛ с экспрессией ИГХ маркеров (c-myc и bcl-2, а также p53).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

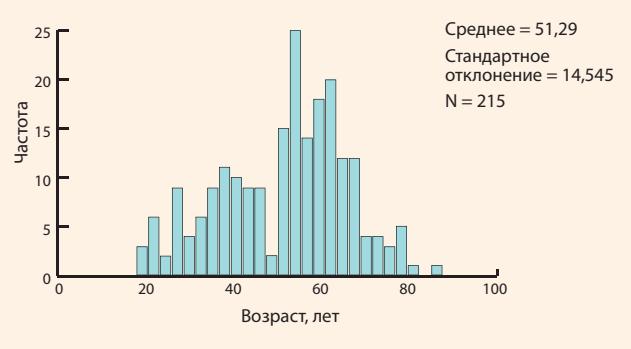
В исследование было включено 215 пациентов. Гистологическое исследование проводилось на архивном материале фрагмента опухоли или лимфатического узла. Пациенты с ДВКЛ, которым ранее установили диагноз с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008, были реклассифицированы в соответствии с обновленной версией классификации ВОЗ 2016 [10]. Перед началом лечения пациентам проводилось полное обследование согласно действующим рекомендациям по лечению и диагностике ДВКЛ [7]. ИГХ анализ на наличие двойной экспрессии c-myc и bcl-2 (DE лимфома) был выполнен у 71 пациента, а оценка экспрессии p53 – у 47 пациентов. В подавляющем большинстве случаев (порядка 90%) в первой линии полихимиотерапии пациенты получали CHOP-подобные схемы с ритуксимабом (R-CHOP, R-EPOCH). В данной работе мы оценивали частоту встречаемости таких клинических особенностей, как стадия заболевания на момент постановки диагноза, наличие или отсутствие В-симптомов и экстронодального поражения, первично-

рефрактерное течение заболевания, а также пол, возраст и их влияние на прогноз пациентов с ДВККЛ. Помимо этого, определялась оценка влияния двойной экспрессии c-myc и bcl-2, а также белка p53 на наличие неблагоприятных клинических проявлений у пациентов с ДВККЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил $51,29 \pm 14,55$ лет (рис. 1). Количество мужчин несколько превалировало над количеством женщин (54,9% vs 45,1% соответственно). В-симптомы были отмечены у 74 пациентов (35,2%). В исследуемой выборке преобладали пациенты с IV стадией заболевания – 108 (50,5%). Экстранодальное вовлечение было зарегистрировано у 50 пациентов (23,6%). Первично-резистентное течение заболевания наблюдалось у 35 пациентов (17,5%). Клинические характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл..

- **Рисунок 1.** Гистограмма распределения пациентов с ДВККЛ по возрасту
- **Figure 1.** Histogram of age distribution of patients with DLBCL



При анализе клинических характеристик больных статистически значимо влияющими на выживаемость без прогрессирования (ВБП) оказались: наличие В-симптомов, распространенная стадия заболевания и первично-рефрактерное течение.

При оценке ВБП в зависимости от пола и возраста, уровня МПИ и наличия или отсутствия экстранодального поражения статистически значимых результатов получено не было.

При сравнении выживаемости пациентов в зависимости от наличия/отсутствия В-симптомов медианы выживаемости не достигнуты для обоих случаев. В группе наличия В-симптомов 75% quartиль составил $12 \pm 3,7$ месяцев против $56 \pm 5,2$ месяцев в группе отсутствия В-симптомов (рис. 2) ($p = 0,034$ при сравнении тестом Бреслоу, $p = 0,043$ при сравнении тестом Тарона-Вэра). При сравнении рисков рецидива в группах $OP = 1,712$, 95% ДИ [1,053–3,025], $p = 0,034$.

Размеры групп при подгрупповом анализе выживаемости для каждой стадии заболевания оказались недостаточны, поэтому мы объединили пациентов в две группы – I-II и III-IV стадий (рис. 3).

При сравнении выживаемости в группах I-II и III-IV стадий медиана ВБП не была достигнута в обеих группах. 75% quartиль в группе III-IV стадий составил $14 \pm 7,7$ месяцев, в группе I-II стадий не достигнут (р = 0,016). При сравнении рисков рецидива в группах $OP = 2,241$, 95% ДИ [1,140–4,403], $p = 0,016$.

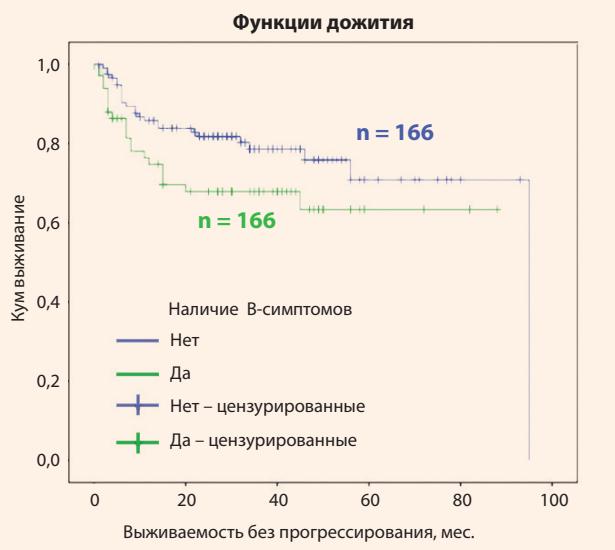
Медиана ВБП в группе первично-рефрактерного течения ДВККЛ составила 5,0 месяцев (95% ДИ 0,00–11,2), в группе отсутствия первично-рефрактерного течения медиана и 75% quartиль не были достигнуты ($p < 0,001$): $OP = 36,678$, 95% ДИ [17,594–76,463] (рис. 4).

● **Таблица.** Клинические характеристики пациентов с ДВККЛ

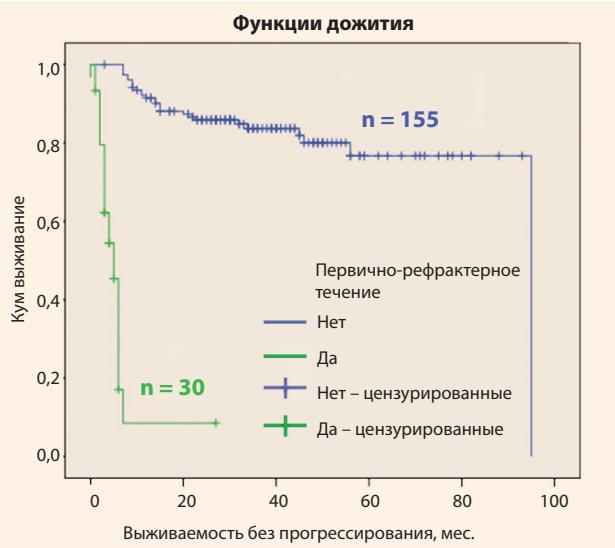
● **Table.** Clinical characteristics of patients with DLBCL

		Частоты	% по столбцу
Пол	женщины	97	45,1%
	мужчины	118	54,9%
	Всего	215	100,0%
Возрастные группы	10–19 лет	3	1,4%
	20–29 лет	18	8,4%
	30–39 лет	28	13,1%
	40–49 лет	31	14,5%
	50–59 лет	67	31,3%
	60–69 лет	49	22,9%
	70–79 лет	16	7,5%
	80–89 лет	2	0,9%
	Всего	214	100,0%
Возраст 18–49 лет vs 50–89 лет	18–49 лет	80	37,4%
	50–89 лет	134	62,6%
	Всего	214	100,0%
Наличие В-симптомов	Нет	136	64,8%
	Да	74	35,2%
	Всего	210	100,0%
Стадия заболевания	I стадия	34	15,9%
	II стадия	47	22,0%
	III стадия	25	11,7%
	IV стадия	108	50,5%
	Всего	214	100,0%
Стадия заболевания I-II vs III-IV	I-II стадии	81	37,9%
	III-IV стадии	133	62,1%
	Всего	214	100,0%
Первично-рефрактерное течение	Нет	165	82,5%
	Да	35	17,5%
	Всего	200	100,0%
Экстранодальное вовлечение	Нет	162	76,4%
	Да	50	23,6%
	Всего	212	100,0%

- Рисунок 2. График ВБП в зависимости от наличия/отсутствия В-симптомов у пациентов с ДВККЛ
- Figure 2. Graph of PFS depending on the presence/absence of B-symptoms in patients with DLBCL



- Рисунок 4. ВБП в зависимости от наличия/отсутствия первично-рефрактерного течения у пациентов с ДВККЛ
- Figure 4. PFS depending on the presence/absence of primary refractory course in patients with DLBCL

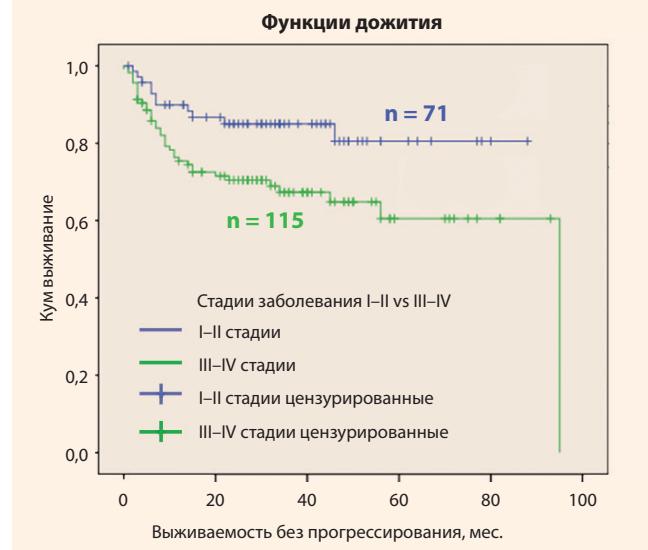


Двойная экспрессия c-мус и bcl-2 значимо чаще встречалась в группе более молодых пациентов (18–49 лет) в сравнении с пациентами, которым было 50 лет и более (57,1% vs 42,9%, $p = 0,048$) (рис. 5). Также было обнаружено, что пациенты с наличием двойной экспрессии c-мус и bcl-2 чаще имели высокий показатель МПИ ($p = 0,060$) (рис. 6).

Не было обнаружено взаимосвязи между наличием/отсутствием двойной экспрессии c-мус и bcl-2 и стадией заболевания ($p = 0,534$), экстранодальным вовлечением ($p = 0,661$), наличием первично-рефрактерного течения заболевания ($p = 0,897$).

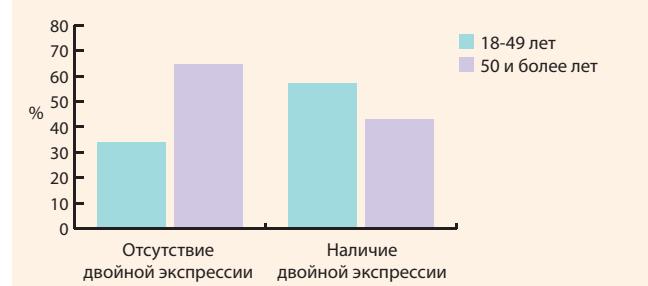
Среди пациентов с ДВККЛ положительная экспрессия p53 обнаружена у 8/47 (17%) пациентов. Был про-

- Рисунок 3. График ВБП пациентов с ДВККЛ с I-II и III-IV стадиями
- Figure 3. Graph of PFS of I-II and III-IV stages patients with DLBCL

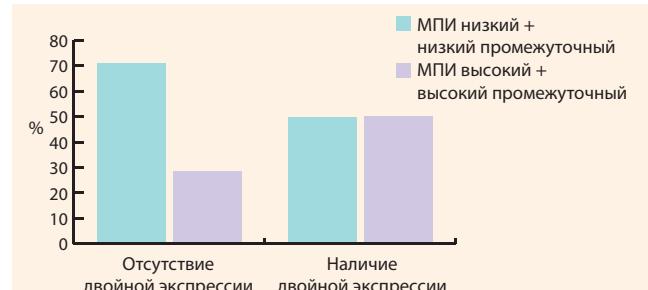


веден сравнительный анализ клинических параметров в группах пациентов с наличием и отсутствием экспрессии p53 (рис. 7). Выявлено, что имеется тенденция к более распространенным стадиям в группе с наличием экспрессии p53 (87,5% vs 56,4% соответственно, $p = 0,095$) (рис. 8).

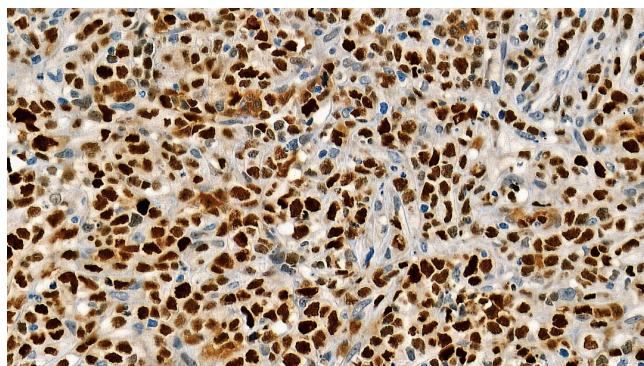
- Рисунок 5. Взаимосвязь возраста и наличия/отсутствия двойной экспрессии c-мус и bcl-2
- Figure 5. Correlation between age and presence/absence of double expression of c-myc and bcl-2



- Рисунок 6. Взаимосвязь МПИ и наличия/отсутствия двойной экспрессии c-мус и bcl-2
- Figure 6. Correlation between PI and the presence/absence of double expression of c-myc and bcl-2



- Рисунок 7. Мутантный тип экспрессии p 53. Увеличение ×40
- Figure 7. Mutant type of p 53 expression. Magnification ×40



ОБСУЖДЕНИЕ

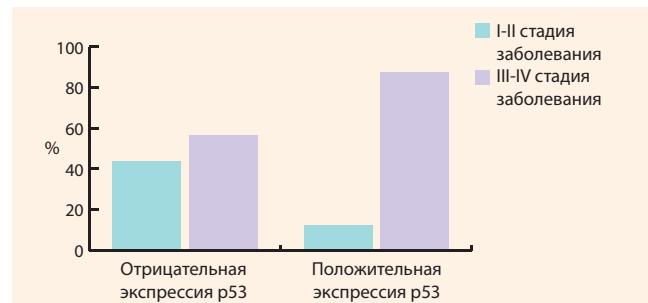
ДВККЛ – высококурабельное заболевание, и, несмотря на применение моноклонального антитела ритуксимаб в комбинации с химиотерапией и других перспективных терапевтических направлений [11], у 50% больных развивается рецидив и у 30% – летальный исход [12]. Данная статистика подтверждает тот факт, что ДВККЛ является неоднородной группой заболеваний.

В нашей работе мы проанализировали клинические особенности ДВККЛ, такие как наличие или отсутствие В-симптомов, экстранодальное поражение, стадия и рефрактерное течение заболевания.

Распространенная стадия заболевания (III–IV стадия) в проанализированной нами когорте больных являлась независимым фактором риска рецидива заболевания (OP = 2,241, 95% ДИ [1,140–4,403], p = 0,016). Также пациенты с распространенной стадией имели более низкие показатели выживаемости в сравнении с пациентами с I–II стадией (75% квартиль ВБП для III–IV стадий составил $14 \pm 7,7$ месяцев, а для I–II стадий не достигнут (p = 0,016)). Анализ выживаемости пациентов в зависимости от наличия или отсутствия В-симптомов показал худшие показатели ВБП в группе с наличием В-симптомов по сравнению с группой с отсутствием В-симптомов (медиана составила $12 \pm 3,7$ мес. против $56 \pm 5,2$ мес. при отсутствии, p = 0,034; сравнение рисков рецидива между группами: OP = 1,712, 95% ДИ [1,053–3,025], p = 0,034). Рефрактерное течение заболевания в нашем исследовании также было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Медиана ВБП в группе первично-рефрактерного течения ДВККЛ составила 5,0 мес. (95% ДИ 0,00–11,2), в то время как в группе отсутствия первично-рефрактерного течения медиана не была достигнута (p<0,001).

Не вызывает сомнений, что при определении прогноза заболевания важно учитывать не только клинические особенности. Так, в новой классификации лимфо-пролиферативных заболеваний ВОЗ, вышедшей в 2016 г., подчеркивается необходимость проведения ИГХ анализа и молекулярно-генетических исследований для полноценной диагностики опухоли. В нашем исследова-

- Рисунок 8. Распределение стадий ДВККЛ в группах положительной и отрицательной экспрессии p53
- Figure 8. Distribution of DLBCL stages in positive and negative p53 expression groups



ния была установлена тенденция к наличию взаимосвязи между двойной экспрессией с-мус и bcl-2 с высокими показателями МПИ (p = 0,060), а также к более распространенным стадиям в группе с наличием экспрессии p53 (87,5% vs 56,4% без экспрессии p53 соответственно, p = 0,095). Отсутствие выраженности некоторых показателей можно связать с тем, что пациентам с наличием экспрессии с-мус и bcl-2 проводилась ранняя интенсификация лечения.

Для оценки прогноза заболевания пациентов с ДВККЛ необходимо учитывать клинические характеристики, а также комплексную оценку различных ИГХ и молекулярно-генетических параметров [11, 13, с. 312–338]. Это необходимо для определения не только прогноза, но и дальнейшей тактики лечения [14], в том числе с применением таргетной терапии, и рассмотрения вопроса о включении пациента в клинические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследуемой выборке больных с ДВККЛ преобладали пациенты с IV стадией заболевания (50,5%), экстранодальное вовлечение было зарегистрировано у 23,6%, первично-резистентное течение наблюдалось у 17,5% пациентов, а В-симптомы – в 35,2% случаев. ВБП была ниже в группе пациентов с наличием В-симптомов (медиана 12 мес. vs 56 мес. без В-симптомов, p = 0,034), с III–IV стадией заболевания (медиана 14 мес. vs медиана не достигнута для I–II стадий, p = 0,016), с первично-рефрактерным течением ДВККЛ (медиана 5,0 мес. vs медиана не достигнута при отсутствии первично-рефрактерного течения, p<0,001). Также была установлена тенденция к наличию взаимосвязи между двойной экспрессией с-мус и bcl-2 с высокими показателями МПИ (p = 0,060), а также к более распространенным стадиям в группе с наличием экспрессии p53 (87,5% vs 56,4% без экспрессии p53 соответственно, p = 0,095).

Поступила / Received 11.10.2019

Отрецензирована / Review 28.10.2019

Принята в печать / Accepted 02.11.2019



Список литературы

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21442>.
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103: 356–387. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
3. Cohen J.B. Novel therapies for relapsed/refractory aggressive lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;30:75–82. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.75.
4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
5. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U., Jack A., Meignan M., Lopes-Guillermo A., et al. Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26: v116–v125. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
6. Shipp M.A., Harrington D.P., Anderson J.R. et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 1993;329(14):987–994. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
7. Поддубная И.В., Савченко В.Т. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Режим доступа: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf
8. Green T.M., Young K.H., Visco C., Xu-Monet Z. Y., Orazi A., et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3460–3467. Available at: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.41.4542>.
9. Wang X.J., Medeiros L.J., Bueso-Ramos C.E., Tang G., Wang S., Oki Y., et al. P53 expression correlates with poorer survival and augments the negative prognostic effect of MYC rearrangement, expression or concurrent MYC/BCL2 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol.* 2017;30(2):194–203. doi: 10.1038/modpathol.2016.178.
10. Swerdlow S.H., Campo E., Pireli S.A., et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016.
11. Филатова Л.В., Харченко Е.В., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Артемьева А.С., Моталкина М.С. и др. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении прогностически неблагоприятных форм диффузной крупноклеточной B-клеточной лимфомы. *Voprosy onkologii.* 2017;63(2):326–328. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29114521>.
12. Cunningham D., Hawkes E.A., Jack A., Qian W., Smith P., Mouncey P., et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *The Lancet.* 2013;381(9880):1817–1826. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X.
13. Петров С.В., Райхлин Т.Н. *Руководство по иммуноhistохимической диагностике опухолей человека.* 4-е изд., доп. и перераб. Казань; 2012. 623 с.
14. Стуков А.Н. Под ред. А.Н. Стукова, М.А. Бланка, Т.Ю. Семиглазовой, А.М. Беляева / Фармакотерапия опухолей. Посвящается памяти Михаила Лазаревича Гершановича / СПб.: Вопросы онкологии, 2017. 513 с. <https://www.nioncologii.ru/science/inn/0%0A4%0D0%80%01%80%D0%BC%D0%80%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%80%D0%BF%D0%88%D1%8F%D0%BE%D0%BF%D1%83%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%85%D0%BF%D9.pdf>

References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21442>.
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103: 356–387. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
3. Cohen J.B. Novel therapies for relapsed/refractory aggressive lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;30:75–82. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.75.
4. Kaprin A.D., Starinskaya V.V., Petrova G.V. (eds). *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality).* Moscow, 2018. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
5. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U., Jack A., Meignan M., Lopes-Guillermo A., et al. Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26: v116–v125. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
6. Shipp M.A., Harrington D.P., Anderson J.R. et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 1993;329(14):987–994. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
7. Поддубная И.В., Савченко В.Т. и др. *Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases.* (In Russ.) Available at: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf.
8. Green T.M., Young K.H., Visco C., Xu-Monet Z. Y., Orazi A., et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3460–3467. Available at: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.41.4542>.
9. Wang X.J., Medeiros L.J., Bueso-Ramos C.E., Tang G., Wang S., Oki Y., et al. P53 expression correlates with poorer survival and augments the negative prognostic effect of MYC rearrangement, expression or concurrent MYC/BCL2 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol.* 2017;30(2):194–203. doi: 10.1038/modpathol.2016.178.
10. Swerdlow S.H., Campo E., Pireli S.A., et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016.
11. Filatova L.V., Kharchenko E.V., Alekseev S.M., Zyuzgin I.S., Artemieva A.S., Motalkina M.S., et al. Prospects for high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the first line of therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Voprosy onkologii – Problems in oncology.* 2017;63(2):326–328. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29114521>.
12. Cunningham D., Hawkes E.A., Jack A., Qian W., Smith P., Mouncey P., et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *The Lancet.* 2013;381(9880):1817–1826. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X.
13. Petrov S.V., Raykhlin T.N. *Manual on immuno-histochemical diagnostics of human tumors.* Kazan'; 2012. 623 p. (In Russ.)
14. Stukov A.N. Blank M.A., Semiglazova T.Yu., Belyayev A.M. (ed.) *Pharmacotherapy of tumors. Dedicated to the memory of Mikhail Lazarevich Gershmanovich.* St. Petersburg: Oncology issues; 2017. 512 c. (In Russ.) Available at: <https://www.nioncologii.ru/science/inn/0%0A4%0D0%80%01%80%D0%BC%D0%80%D0%BA%D0%BE%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%80%D0%BF%D0%88%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%85%D0%BF%D9.pdf>

Информация об авторах:

Харченко Евгения Владимировна, врач-онколог клинико-диагностического отделения, младший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; SPIN-код: 4510-6145; e-mail: evgeniyaharchenko89@gmail.com

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47; e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Артемьева Анна Сергеевна, к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением с прозектурой – врач-патологоанатом, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: oinochoya@gmail.com

Киреева Галина Сергеевна, к.б.н., старший научный сотрудник научной лаборатории канцерогенеза и старения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-4732-5895, SPIN-код: 5643-6973; e-mail: galinakireyeva@mail.ru

Поляцкин Илья Леонидович, аспирант научного отдела лаборатории морфологии опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: iliapol94@gmail.com

Зюзгин Илья Сергеевич, к.м.н., заведующий отделением онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга с палатой интенсивной терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: ilya.zyuzgin@gmail.com

Филатова Лариса Валентиновна, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47; SPIN-код: 843933; e-mail: larisa_filatova@list.ru

Чудиновских Юлия Александровна, врач-онколог отделения онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга с палатой интенсивной терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: july.med@mail.ru

Моталкина Маргарита Сергеевна, врач-онколог, младший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: margarita.motalk@mail.ru

Олейник Юлия Андреевна, лаборант-исследователь научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: oleinik_yulia@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniya V. Kharchenko, Oncologist in the Clinical Diagnostic Department, Junior Researcher of the Department of Innovative Methods for Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; SPIN-код: 4510-6145; e-mail: evgeniyaharchenko89@gmail.com

Tat'yana Yu. Semiglazova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Innovative Methods for Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; Professor, Chair for Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky prospect, St. Petersburg, 195067, Russia; e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Anna S. Artem'yeva, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology with a Prosektury, the Pathologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: oinochoya@gmail.com

Galina S. Kireyeva, Cand. of Sci. (Bio.), Senior Researcher, Laboratory for Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-4732-5895, SPIN-код: 5643-6973; e-mail: galinakireyeva@mail.ru

Il'ya L. Polyatskin, Postgraduate student of the Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: iliapol94@gmail.com

Il'ya S. Zyuzgin, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation with Intensive Care Unit, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: ilya.zyuzgin@gmail.com

Larisa V. Filatova, Leading Researcher of the Department of Innovative Methods for Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; Professor, Chair for Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky prospect, St. Petersburg, 195067, Russia; SPIN-код: 843933; e-mail: larisa_filatova@list.ru

Yuliya A. Chudinovskikh, Oncologist, Department of Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation with Intensive Care Unit, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: july.med@mail.ru

Margarita S. Motalkina, Oncologist, Junior Researcher of the Department of Innovative Methods for Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: margarita.motalk@mail.ru

Yuliya A. Oleynik, Laboratory Researcher of the Department of Innovative Methods for Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology; 68, Leningradskaya St, Pesochnyi Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: oleinik_yulia@mail.ru

Лечение вариативного болевого синдрома при лучевой терапии костных метастазов рака молочной железы

Р.Р. Сарманаева, ORCID: 0000-0002-0727-5758, e-mail: r.sarm@mail.ru

Г.Р. Абузарова✉, ORCID: 0000-0002-6146-2706, e-mail: niiozmm@zdrav.mos.ru

Н.В. Бычкова, ORCID: 0000-0002-5177-2612, e-mail: bychkovanm@mail.ru

Г.С. Алексеева, ORCID: 0000-0001-8204-9032

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 25834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3

Резюме

Лечение болевых синдромов, обусловленных костными метастазами, является достаточно актуальной проблемой ввиду их распространенности при различных опухолевых процессах. Использование радиотерапии значительно облегчает боль, даже у пациентов, получающих сильные опиоиды. Однако на начальном ее этапе боль может усиливаться из-за воспалительного компонента. В этом случае патогенетически обоснованными обезболивающими препаратами являются нестероидные противовоспалительные средства. Целесообразно их использование (при отсутствии противопоказаний) в максимальных дозах с последующим постепенным уменьшением, вплоть до полной отмены.

Ключевые слова: онкология, метастазы в кости, лечение боли, лучевая терапия

Для цитирования: Сарманаева Р.Р., Абузарова Г.Р., Бычкова Н.В., Алексеева Г.С. Лечение вариативного болевого синдрома при лучевой терапии костных метастазов рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2019;(19):165-168. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-165-168.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of variable pain syndrome in radiation therapy of bone metastases of breast cancer

Regina R. Sarmanayeva, ORCID: 0000-0002-0727-5758, e-mail: r.sarm@mail.ru

Guzal' R. Abuzarova✉, ORCID: 0000-0002-6146-2706, e-mail: niiozmm@zdrav.mos.ru

Nataliya M. Bychkova, ORCID: 0000-0002-5177-2612, e-mail: bychkovanm@mail.ru

Galina S. Alexeeva, ORCID: 0000-0001-8204-9032

P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRRC of the Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinsky Ave., Moscow, 25834, Russia

Abstract

Treatment of pain syndromes caused by bone metastases is a very important problem because of their prevalence in various tumor processes. The use of radiotherapy significantly alleviates pain, even in patients receiving strong opioids. However, at its initial stage, the pain may increase due to the inflammatory component. In this case, pathogenetically justified analgesics are non-steroidal anti-inflammatory drugs. It is reasonable to use them (in the absence of contraindications) in maximum doses with a subsequent gradual decrease, until complete discontinuation.

Keywords: oncology, bone metastases, pain management, radiation therapy

For citation: Sarmanayeva R.R., Abuzarova G.R., Bychkova N.V., Alekseyeva G.S. Treatment of variable pain syndrome in radiation therapy of bone metastases of breast cancer. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2019;(19):165-168. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-165-168.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Боль, вызванная метастатическим повреждением костей скелета, причиняет тяжелые страдания большинству пациентов с распространенными формами ЗНО [1, 2]. Костные метастазы выявляются у 2/3 генерализованных пациентов. Наиболее часто кости поражаются при злокачественных новообразованиях легких, молочных желез, предстательной железы, почек и при миеломной болезни [2, 3]. Преимущественно метастазы локализуются в плоских костях. Обычно ими поражаются кости позвоночни-

ка, ребра, таз и кости черепа и др. По природе метастазы дифференцируют на остеолитические, остеобластические и смешанные. В зависимости от этого проводят этиотропную противоопухолевую терапию. Общеизвестно, что наиболее плотно пронизана нервными волокнами надкостница, однако доказано, что боль при костных метастазах напрямую связана с повреждением С-афферентов сенсорных нейронов, которыми пронизаны также и губчатая часть кости, и ее минеральная составляющая, и костный мозг. Поэтому болевой синдром появляется сразу при нарушении нормального процесса остеогенеза

и характеризуется дисбалансом функции остеокластов и остеобластов, когда кости теряют механическую устойчивость, подвержены остеолизу, патологическим переломам. При этом даже микропереломы, которые не визуализируются при рентгенографии, могут вызывать болевой синдром, усиливающийся при перепадах барометрического давления. Кроме того, опухоль продуцирует биологически активные вещества, которые поддерживают перифокальное воспаление, возникающее вокруг метастазов, усиливают отек и компрессию нервных волокон, поддерживая и усиливая нейропатический компонент боли [4–6].

Наиболее часто назначаемыми и эффективными анальгетиками при костных болях являются НПВП. За счет выраженного прямого противовоспалительного эффекта при костных метастазах они, как правило, эффективно нивелируют не только слабую, но и умеренную боль, особенно когда инвазия и разрушения тканей опухолевыми клетками сопровождается выраженным воспалением. Кроме того, ряд исследователей не исключают, что НПВП обладают противоопухолевыми свойствами, оказывая ингибирующее влияние на сами опухолевые клетки [6–8]. Однако при тяжелых болевых синдромах НПВП не могут заменить опиоидные анальгетики, кроме того, их возможные побочные эффекты при длительном применении могут носить жизнеугрожающий характер. В то же время контролируемое курсовое назначение НПВП на фоне опиоидной терапии дает благоприятный синергизм их анальгетических эффектов, что связано с различными механизмами воздействия на болевой синдром. Зачастую это позволяет при стабильно протекающем болевом синдроме уменьшить дозу опиоида, а при недостаточно купируемой боли позволяет не повышать подобранную накануне суточную дозу опиоидного анальгетика [9–11].

Кроме назначения комбинации анальгетиков при сильных костных болях, необходимы и целесообразны консультации специалистов различного профиля: радиологов, химиотерапевтов, ортопедов-онкологов с целью воздействия на очаг боли, поскольку только мультидисциплинарный подход может помочь решить пациенту проблему боли (ВОЗ 2018 г.). Арсенал таких методов на настоящий момент достаточно разнообразен: лучевая терапия на очаг деструкции при костных метастазах, бисфосфанаты, различные ортопедические пособия и другие методы противоопухолей терапии [12].

Лучевая терапия является одним из наиболее эффективных способов лечения боли у онкологических пациентов. По литературным данным, 80–90% больных с костными метастазами, получающих лучевую терапию с анальгетической целью, отмечают уменьшение интенсивности болевого синдрома в течение 10–14 дней после начала ЛТ [12, 13].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ниже приведен клинический пример терапии тяжелого болевого синдрома у пациентки с метастатическим поражением костей, получавшей опиоидные анальгетики для терапии сильной боли.

Зачастую при проведении лучевой терапии на костные метастазы на первом этапе наблюдается усиление болевого синдрома, что, скорее всего, связано с увеличением воспалительного компонента. Как поступить в такой ситуации? Можно либо увеличить дозу основного опиоида, или дополнительно назначить опиоидные анальгетики (для терапии прорывов боли), или использовать адьювантные препараты – в каждом конкретном случае врач принимает решение индивидуально, исходя из клинической картины и наличия лекарственных средств.

Пациентка К. с диагнозом рак молочной железы II ст. Комплексное лечение в 2017 г. Прогрессирование процесса (метастазы в кости). Обратилась с жалобами на боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с иррадиацией в ягодицы, колющие боли по задней поверхности бедер, которые усиливаются при смене положения в постели, а в положении стоя и при ходьбе появлялись прострелы боли «как удары током» по задней поверхности бедер. Кроме того, пациентка отмечала сухость во рту, запоры, а также нарушение сна.

Анамнез боли: боль беспокоит примерно три месяца. Изначально это были слабые боли в поясничной области, на которые пациентка не обращала внимание. Примерно через месяц боль усилилась и мешала ночью спать. Пациентка обратилась за медицинской помощью. В связи с наличием онкологического анамнеза была направлена к онкологу, который рекомендовал НПВП, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и сцинтиграфию костей скелета.

Прием НПВП (мелоксикам) не имел значимого эффекта, пациентке был назначен трамадол в капсулах по 50–100 мг, но прием этого опиоида даже в максимальной суточной дозе (400 мг) не позволял пациентке выполнить назначенные обследования. Больная не могла лежать неподвижно на ровной жесткой поверхности при проведении МРТ и сканировании костей. По этой причине пациентке был назначен морфин в таблетках в дозе 30 мг дважды в сутки. После чего она смогла пройти обследование, но приемлемого уровня обезболивания не было достигнуто. Оставалась сильная боль днем (при движении) и периодически ночью, из-за чего она просыпалась. Для коррекции этих симптомов пациентка обратилась за консультацией.

При первом обращении интенсивность боли оценивалась по ВАШ (по шкале от 0 до 10) как 4–5 баллов в покое, при движении до 9 баллов. Прием анальгетиков несколько снижает интенсивность общей боли, но не влияет на прострелы и колющую боль по задней поверхности обеих бедер. По опроснику нейропатической боли ДН 4 получено 5 баллов, что говорит о наличии нейропатического компонента боли. Ночной сон нарушен из-за боли. На момент осмотра принимает морфин 30 мг 3 раза в сутки, кеторолак внутримышечно по 30 мг до 3 раз в сутки, карbamазепин таблетки по 200 мг 2 раза в сутки. Эффект обезболивания недостаточный.

Аналгетическая терапия была скорректирована:

- суточная доза морфина увеличена до 60 мг 2 р/сут;
- для коррекции невропатического компонента вместо карbamазепина (обладающего высокой гепатотоксично-

стью) назначен габапентин 300 мг 2 р/сут с постепенной эскалацией дозы до 900 мг/сут;

■ дополнительно введен ко-анальгетик – ибuprofen 400 мг 1–2 р/сут;

■ слабительные: бисакодил 1–2 табл. на ночь; лактулоза 30 мл утром.

Пациентка была направлена для консультации к ортопеду-онкологу и к радиотерапевту для оценки возможности проведения ортопедического пособия или лучевой терапии с целью уменьшения болевого синдрома.

Новая схема терапии боли опиоидами и антиконвульсантами улучшила качество обезболивания, но оно оставалось недостаточно эффективным. Интенсивность боли по ВАШ оставалась на уровне 3–5 баллов, количество прострелов как «удар электрическим током» уменьшилось в 2 раза. На консилиуме было решено провести курс лучевой терапии с обезболивающей целью. Пациентка была госпитализирована в радиологическое отделение для лечения. Уже после первого сеанса лучевой терапии пациентка отметила значительное усиление болевого синдрома, несмотря на принимаемые обезболивающие препараты. Возникла необходимость в повторной коррекции обезболивающей терапии.

Как один из вариантов, можно было повысить суточную дозу морфина со 120 мг до 180 мг. Однако у пациентки морфин вызывал запоры и дневную сонливость. Учитывая патогенез боли, было решено сменить НПВП: вместо перорального ибuproфена 800 мг в сутки было назначено на первом этапе парентеральное введение декскетопрофена внутримышечно 50 мг 3 р/сут в течение двух дней, на третий день дозу понизили до 50 мг внутримышечно 2 р/сут.

После назначения декскетопрофена пациентка отметила значительное уменьшение боли, что позволило ей завершить курс лучевой терапии, не повышая дозы опиоидных анальгетиков. После окончания курса радиотерапии (4 сеанса), по нашей рекомендации, она продолжала прием декскетопрофена в течение последующих 5 дней перорально в виде таблеток по 25 мг 2 р/сут, которые принимала на фоне ингибиторов протонной помпы (омепразол). Из побочных эффектов лекарственной терапии

она отмечала умеренно выраженную сонливость, легкое головокружение и запоры, что было связано с приемом морфина и габапентина. Побочные эффекты не оказывали значимого влияния на качество жизни.

Через 7–10 дней после окончания лучевой терапии боли начали ослабевать, а основной обезболивающий эффект радиотерапии реализовался через 3 недели. Пациентка отметила постепенно развивающееся полноценное снижение болевого синдрома до 1–2 балла по ВАШ. Это позволило отменить габапентин, ступенчато снизить дозу морфина в 2 раза до 60 мг/сут, затем до 30 мг/сут с последующим переходом на трамадол по 100 мг 2 р/сут и декскетопрофен 25 мг в таблетках. Синдрома отмены морфина не было. Пациентка отмечала метеозависимое усиление боли в костях (при резкой смене погоды), поэтому продолжала прием декскетопрофена по 1–2 таблетки 1 раз в 3–5 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патогенетический подход к терапии боли, обусловленной костными метастазами и лучевой терапией, заключался в использовании морфина как мощного центрального анальгетика, антиконвульсанта габапентина в качестве антинейропатического средства и декскетопрофена как эффективного противовоспалительного и обезболивающего компонента. Такой вариант терапии боли позволил пациентке завершить курс радиотерапии с минимальными побочными эффектами, а затем снизить дозу и полностью отменить морфин. Не следует опасаться назначения опиоидных препаратов отдельными курсами на этапах противоопухолевой терапии из-за боязни вызвать привыкание и пристрастие пациентов к опиоидам. Вариативность развития и течения болевого синдрома, его обратимость при успешном противоопухолевом лечении, а также наличие патогенетических средств контроля боли (НПВП с высоким обезболивающим потенциалом и антиконвульсанты) позволяют нам снижать дозы и полностью отменять сильные опиоидные анальгетики.



Поступила / Received 07.10.2019

Отрецензована / Review 24.10.2019

Принята в печать / Accepted 30.10.2019

Список литературы / References

- Reale C., Turkiewicz A.M., Reale C.A. Analgesic treatment of pain associated with bone metastases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2001;37(1):1-11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164714>.
- Li B.T., Wong M.H., Pavlakis N., et al. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. *J Clin Med.* 2014;3(1):1–24. doi: 10.3390/jcm3010001.
- Wong M., Pavlakis N. Optimal management of bone metastases in breast cancer patients. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2011;3:35-60. doi: 10.2147/BCTT.S6655.
- Mantyh P.W., Mechanisms of Malignant Bone pain. In: *Cancer Pain. From Molecules to Suffering.* Paice J.A., Bell R.F., Kalso E.A., Soyannwo O.A. IASP Press. Seattle; 2010:45-63.
- Mantyh PW., Clohisy D.R., Koltzenburg M., et al. Molecular mechanisms of cancer pain. *Nature Reviews. Cancer.* 2002;2(3):201-209. doi: 10.1038/nrc747.
- Falk S., Dickenson A.H. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. *J Clin Oncol.* 2014;32(16):1647-1654. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7219.
- Baron J.A. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res.* 2003;37:1-24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12795046>.
- Huang X.Z., Gao P., Sun J.X., et al. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs after but not before diagnosis are associated with improved breast cancer survival: a meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2015;26(4):589-600. doi: 10.1007/s10552-015-0539-y.
- Malmberg A.B., Yaksh T.L. Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U50488H, and L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction. *Anesthesiology.* 1993;79(2):270-281. doi: 10.1097/00000542-199308000-00012.
- Fletcher D., Benoit J.M., Gautron M., Guilbaud G. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology.* 1997;87(2):317-326. doi: 10.1097/00000542-199708000-00019.
- Ahmad I., Ahmed M.M., Ahsraf M.F., et al. Pain Management in Metastatic Bone Disease: A Literature Review. *Cureus.* 2018;10(9):e3286. doi: 10.7759/cureus.3286.
- WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents World Health Organization 2018, Switzerland; 2019:41-50. Available at: <https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/>
- Zaporowska-Stachowiak I., Łuczak J., Hoffmann K., Stachowiak K., Bryl W., Sopata M. Managing metastatic bone pain: New perspectives, different solutions. *Biomed Pharmacother.* 2017;93:1277-1284. doi: 10.1016/j.biopharm.2017.07.023.

Информация об авторах:

Сарманаева Регина Рашитовна, врач Центра паллиативной помощи онкологическим больным, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 25834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; e-mail: r.sarm@mail.ru

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., руководитель Центра паллиативной помощи, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 25834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; главный научный сотрудник организационно-методического отдела по паллиативной помощи научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента департамента здравоохранения Москвы; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; e-mail: niozmm@zdrav.mos.ru

Бычкова Наталия Михайловна, к.м.н. заведующая дневным стационаром отдела лучевой терапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 25834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; e-mail: bychkovanm@mail.ru

Алексеева Галина Сергеевна, д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 25834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3,

Information about the authors:

Regina R. Sarmanayeva, physician at the Palliative Care Center for Oncology, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinsky Ave., Moscow, 25834, Russia; e-mail: r.sarm@mail.ru

Guzal' R. Abuzarova, Dr. of Sci. (Med), Head of the Palliative Care Centre, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinsky Ave., Moscow, 25834, Russia

Nataliya M. Bychkova, к.м.н. заведующая дневным стационаром отдела лучевой терапии, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinsky Ave., Moscow, 25834, Russia; e-mail: bychkovanm@mail.ru

Galina S. Alexeeva, Dr. of Sci. (Med), Deputy Director General for Clinical Work, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinsky Ave., Moscow, 25834, Russia

Клинические исследования эффективности химиотерапии в сочетании с андрогенной депривацией у пациентов с олигометастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

С.В. Попов, ORCID: 0000-0002-0567-4616, e-mail: servit77@yandex.ru

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Рак предстательной железы относится к числу самых распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В настоящее время продолжает регистрироваться увеличение общего показателя смертности от этого заболевания, в т. ч. из-за высокой частоты первичного выявления его распространенных и метастатических форм. Эффективность гормонотерапии метастатического рака предстательной железы имеет ограничение во времени, после чего отмечается прогрессирование заболевания. Применение у пациентов данной категории более агрессивных стратегий, в т. ч. химиотерапии, в дополнение к андрогенной депривации может иметь некоторые преимущества и продолжает обсуждаться. В статье представлен обзор результатов клинических исследований эффективности доцетаксела в сочетании с андроген-депривационной терапией у больных с олигометастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. Определено, что химиогормонотерапия у пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы приводит к увеличению показателя общей выживаемости. Эффективность химиогормонотерапии может зависеть от объема метастатического поражения. Хотя более высокая эффективность такого лечения отмечена при большом объеме метастатического поражения, на сегодняшний день нельзя высказаться однозначно в отношении необходимости добавления доцетаксела к андроген-депривационной терапии у пациентов с олигометастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы в связи с ограниченной статистической мощностью представленных данных и гетерогенностью больных, обусловленной отсутствием четко определенных критериев олигометастазов. С учетом этих обстоятельств проведение в будущем клинических исследований по оценке эффективности химиогормонотерапии у больных с олигометастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы и анализ их результатов могут способствовать расширению границ лечебных стратегий.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормоночувствительность, олигометастазы, андроген-депривационная терапия, химиотерапия, доцетаксел, эффективность

Для цитирования: Попов С.В. Клинические исследования эффективности химиотерапии в сочетании с андрогенной депривацией у пациентов с олигометастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. *Медицинский совет*. 2019;(19):170-175. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-170-175.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical studies of chemotherapy efficacy in combination with androgenic deprivation in patients with oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer

Sergey V. Popov, ORCID: 0000-0002-0567-4616, e-mail: servit77@yandex.ru

Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklay St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Prostate cancer is one of the most common malignant neoplasms in men. Nowadays, the overall mortality rate of this disease continues to increase, including due to the high frequency of primary detection of its widespread and metastatic forms. The effectiveness of hormone therapy of metastatic prostate cancer is limited in time, after which the disease progresses. The use of more aggressive strategies, including chemotherapy, in addition to androgenic deprivation in this category of patients may have some advantages and continues to be discussed. The article presents an overview of the results of clinical studies of docetaxel efficacy in combination with androgen-deprivational therapy in patients with oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer. It has been determined that chemotherapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer leads to an increase in the overall survival rate. The effectiveness of chemotherapy may depend on the amount of metastatic lesion. Although the higher efficacy of such treatment is noted in the case of a large volume of metastatic lesion, currently it is impossible to speak unequivocally about the need of adding docetaxel to the androgen-deprivational therapy in patients with oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer due to the limited statistical power of the presented data and heterogeneity of patients due to the lack of clearly defined criteria of oligometastases.

Taking into account these circumstances, future clinical studies to assess the effectiveness of chemotherapy in patients with oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer and the analysis of their results can help to expand the boundaries of treatment strategies.

Keywords: prostate cancer, hormone sensitivity, oligometastases, androgen-deprivational therapy, chemotherapy, docetaxel, effectiveness

For citation: Popov S.V. Clinical studies of chemotherapy efficacy in combination with androgenic deprivation in patients with oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2019;(19):170-175. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-170-175.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

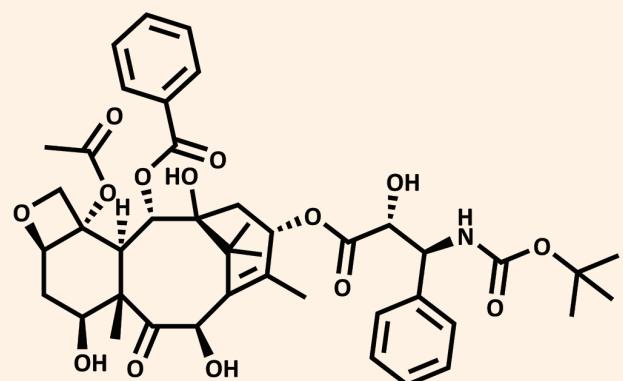
ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В Российской Федерации наблюдается постоянное увеличение распространенности РПЖ, которая составила в 2018 г. 162,2 случая на 100 тыс. населения [1]. Одной из причин роста общего показателя смертности от РПЖ является высокая частота первичного выявления его распространенных и метастатических форм [2]. В последнее время особый интерес представляют дискуссии о лечебных стратегиях у пациентов с олигометастатическим РПЖ. Термин «олигометастатическое заболевание» был предложен S. Hellman, R.R. Weichselbaum в 1995 г. и обозначает промежуточное опухолевое состояние (ограниченное количество – как правило, до 3–5 очагов) метастазов в определенных органах: легких, печени, костях и в головном мозге) между локализованными поражениями и широко распространенными метастазами [3]. Эффективность гормонального лечения метастатического РПЖ, длительное время считавшегося «золотым стандартом» у данной категории пациентов, ограничена во времени, после чего наблюдается развитие кастрационной резистентности и прогрессирование заболевания, ассоциирующееся с неблагоприятным прогнозом. Рядом исследователей установлено, что применение мультимодального подхода, включающего локальную абляционную терапию с краткосрочной андрогенной депривацией или без нее, для уменьшения ее токсичности может улучшать прогноз у части пациентов с олигометастатическим РПЖ [4, 5]. Однако основным недостатком этих исследований является гетерогенность пациентов из-за отсутствия четко определенных критериев олигометастазов. Таким образом, в настоящее время остается открытым вопрос о возможности отмены андроген-депривационной терапии (АДТ) или сокращения ее продолжительности, при применении локальной абляционной терапии у больных с олигометастатическим РПЖ.

Несмотря на то, что роль различных вариантов системного лечения (АДТ, химиотерапия) олигометастатического РПЖ нельзя считать окончательно определенной, в ряде клинических исследований установлено, что использование такой, более агрессивной, стратегии может иметь некоторые преимущества. На сегодняшний день получены данные о том, что добавление доцетаксела – полусинтети-

ческого препарата из группы таксанов (рис. 1) с антинеопластической активностью, обусловленной цитостатическим действием за счет ареста клеточного цикла в фазе G₂ М и прямого действия на сигнальный путь андрогенного рецептора к АДТ, сразу после выявления метастатического гормончувствительного РПЖ может увеличить общую выживаемость таких пациентов [2, 6–24].

● **Рисунок.** Химическая структура доцетаксела
● **Figure.** Chemical structure of docetaxel



В представленном обзоре проанализированы результаты некоторых клинических исследований эффективности доцетаксела в сочетании с АДТ у больных с олигометастатическим гормончувствительным РПЖ.

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОГОРМОНОТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОМ РПЖ

В обзоре литературы, недавно опубликованном Y. Miura et al., показано, что на сегодняшний день не существует данных, полученных в проспективных рандомизированных исследованиях, демонстрирующих необходимость АДТ у пациентов с олигометастатическим гормончувствительным РПЖ [25]. Проведение АДТ рекомендуется таким пациентам только на основании некоторых рекомендаций [26]. Однако в этих рекомендациях методы лечения не стратифицированы в зависимости от объема метастатического поражения. В результате АДТ в

настоящее время рекомендуется для общей популяции пациентов с метастатическим РПЖ, независимо от объема метастазирования.

Необходимо отметить, что в настоящее время пока не существует достаточного количества доказательных данных, полученных в результате проспективных рандомизированных исследований, о необходимости добавления доцетаксела к гормонотерапии для повышения эффективности лечения пациентов с олигометастатическим гормоночувствительным РПЖ. На сегодняшний день особый интерес представляют результаты 3 рандомизированных исследований третьей фазы, посвященных изучению эффективности химиогормонотерапии у пациентов с гормоночувствительным РПЖ: GETUG-AFU 15, CHAARTED-E3805 и STAMPEDE [6–24, 27].

ИССЛЕДОВАНИЕ GETUG-AFU 15

В исследовании GETUG-AFU 15 пациентов с метастатическим РПЖ были рандомизированы в группы: 193 мужчинам проводили АДТ (орхэктомию или терапию агонистами ЛГРГ в моноварианте или в сочетании с нестероидными антиандrogenами) и 192 – АДТ в сочетании с доцетакселом (75 mg/m^2) внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла; до 9 циклов) [6]. Первой конечной точкой в исследовании являлась общая выживаемость. Медиана наблюдения составила 50 мес. (от 39 до 63 мес.). Медиана общей выживаемости составила 58,9 мес. (95% ДИ 50,8–69,1) в группе, получавшей АДТ и доцетаксел, и 54,2 мес. у получавших только АДТ (ОР 1,01; 95% ДИ 0,75–1,36). В группе АДТ с доцетакселом были зарегистрированы 72 серьезных нежелательных явления, из которых наиболее частыми были нейтропения у 40 (21%) пациентов, фебрильная нейтропения – у 6 (3%), нарушение функции печени – у 3 (2%) и нейтропения с инфекцией – у 2 (1%).

В 2016 г. были опубликованы обновленные данные исследования GETUG-AFU 15 с анализом объема метастатического поражения и общей выживаемости [28]. Основной конечной точкой была общая выживаемость. Вторичными конечными точками являлись биохимическая и радиологическая выживаемость без прогрессирования заболевания. Ретроспективный анализ проводился на основании оценки объема метастатического поражения. Медиана периода наблюдения составила 83,9 мес. Медиана общей выживаемости для пациентов из группы АДТ и доцетаксела составила 62,1 мес. (95% ДИ 49,5–73,7) против 48,6 мес. (95% ДИ 40,9–60,6) для группы мужчин, получавших только АДТ (ОР 0,88; 95% ДИ 0,68–1,14; $p = 0,3$). Таким образом, было отмечено увеличение общей выживаемости в группе химиогормонотерапии по сравнению с контрольной (только АДТ). Медиана общей выживаемости в группах АДТ с доцетакселом и только с АДТ у пациентов с большим объемом метастатического поражения составила 39,8 мес. (95% ДИ 28,0–53,4) и 35,1 мес. (95% ДИ 29,9–43,6) (ОР 0,78; 95% ДИ 0,56–1,09; $p = 0,14$) соответственно. У пациентов в группах АДТ с доцетакселом и только с АДТ с малым объемом метастатического поражения медиана не была достигнута (NR; 95% ДИ 69,5–NR) против 83,4 мес. (95% ДИ 61,8–

NR) (ОР 1,02; 95% ДИ 0,67–1,55; $p = 0,9$) соответственно. Необходимо отметить, что показатели биохимической (ОР 0,73; 95% ДИ 0,56–0,94; $p = 0,014$) и радиологической (ОР 0,75; 95% ДИ 0,58–0,97; $p = 0,030$) выживаемости без прогрессирования пациентов были лучше в группе химиогормонотерапии. Проведенный апостериорный анализ данных исследования GETUG-AFU 15 продемонстрировал снижение риска смерти на 20% в подгруппе пациентов с большим объемом метастатического поражения. При этом у пациентов с малым объемом метастатического поражения не было зарегистрировано улучшения выживаемости при раннем назначении доцетаксела в дополнение к АДТ, возможно, вследствие методологических проблем данного исследования.

ИССЛЕДОВАНИЕ CHAARTED-E3805

В исследовании CHAARTED-E3805 основной целью была проверка гипотезы о том, что может ли быть медиана общей выживаемости на 33,3% больше у пациентов, получающих доцетаксел в дополнение к АДТ на ранних стадиях терапии, чем у мужчин, которым назначена только АДТ [7]. В исследование были включены 790 пациентов с метастатическим РПЖ (средний возраст – 63 года), а медиана периода наблюдения составила 28,9 мес. Медиана общей выживаемости оказалась на 13,6 мес. больше при проведении химиогормонотерапии, чем при применении только АДТ (57,6 против 44,0 мес.; коэффициент риска смерти в группе химиогормонотерапии – 0,61; 95% ДИ 0,47–0,80; $p < 0,001$). Медиана времени до биохимического, симптоматического или радиологического прогрессирования в группе химиогормонотерапии составила 20,2 мес. по сравнению с 11,7 мес. в группе принимавших только АДТ (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72; $p < 0,001$). Уровень ПСА менее 0,2 нг/мл через 12 мес. составил 27,7% в группе доцетаксела в сочетании с АДТ против 16,8% в группе получавших только АДТ ($p < 0,001$). В группе химиогормонотерапии частота фебрильной нейтропении 3 или 4 степени составила 6,2%, нейтропении с инфекцией 3 или 4 степени – 2,3%, а сенсорную нейропатию 3 степени и моторную нейропатию 3 степени наблюдали в 0,5% случаев. Таким образом, добавление доцетаксела к АДТ по сравнению с АДТ в моноварианте привело к повышению общей выживаемости пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ в общей популяции (коэффициент риска смерти в группе химиогормонотерапии составил 0,61; 95% ДИ 0,47–0,80; $p < 0,001$). Среди пациентов с большим объемом метастатического поражения медиана общей выживаемости в группе доцетаксела в сочетании с АДТ по сравнению с группой АДТ составила 49,2 и 32,2 мес. соответственно (коэффициент риска смерти в группе химиогормонотерапии составил 0,61; 95% ДИ 0,45–0,81; $p < 0,001$). В то же время среди пациентов с малообъемным метастатическим поражением (35% пациентов, включенных в исследование) добавление доцетаксела к АДТ не оказалось существенного влияния на увеличение общей выживаемости (коэффициент риска смерти составил 0,60; 95% ДИ 0,32–1,13; $p = 0,11$).

Эта тенденция также была прослежена в результате долгосрочного анализа выживаемости в данном исследовании и была подтверждена в обеих подгруппах пациентов: с метастазами *de novo* и ранее перенесших локальную терапию [29]. При этом был проведен дополнительный анализ проспективно определенных подгрупп пациентов с малым и большим объемом метастатического поражения. Большой объем метастатического поражения определяли при наличии висцеральных метастазов и/или \geq четырех метастазов в кости, по крайней мере с одним за пределами позвоночного столба и таза. Медиана периода наблюдения составила 53,7 мес., а медиана общей выживаемости – 57,6 мес. для группы пациентов, получавших химиогормонотерапию, по сравнению с 47,2 мес. у получавших только АДТ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,59–0,89; $p = 0,0018$). Для 513 пациентов с большим объемом метастатического поражения медиана общей выживаемости составила 51,2 мес. при химиогормонотерапии по сравнению с 34,4 мес. при АДТ (отношение рисков 0,63; 95% ДИ 0,50–0,79; $p < 0,001$). Для 277 пациентов с малым объемом метастатического поражения увеличения общей выживаемости не наблюдали (ОР 1,04; 95% ДИ 0,70–1,55; $p = 0,86$). Таким образом, применение химиогормонотерапии привело к увеличению общей выживаемости только у пациентов с большим объемом метастатического поражения.

ИССЛЕДОВАНИЕ STAMPEDE

Рандомизированное контролируемое исследование STAMPEDE было спланировано по многоступенчатому принципу [8]. Изучали эффективность применения различных методов лечения у мужчин, начинающих гормонотерапию первой линии при недавно диагностированном местно-распространенном или метастатическом РПЖ и у пациентов с рецидивом после локальной терапии с плохим прогнозом. В исследовании проанализированы показатели выживаемости при дополнении стандартного лечения (гормонотерапии не менее 2 лет) золедроновой кислотой, доцетакселом или их сочетанием в сравнении с только стандартной терапией. В данном исследовании принимали участие гетерогенные группы пациентов: с РПЖ *de novo*, а также ранее перенесшие локальную терапию мужчины как с метастазами, так и без таковых. 1817 (61%) пациентов имели метастатический РПЖ. При анализе общей выживаемости у них было обнаружено преимущество назначения доцетаксела в сочетании со стандартной терапией (медиана общей выживаемости составила 60 мес. против 45 мес. только стандартной терапии; ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,92; $p = 0,005$). Нежелательные явления 3–5 степени были зарегистрированы у 399 (32%) пациентов, получавших стандартную терапию, и у 288 (52%) – химиогормонотерапию. На основании полученных результатов исследователи сделали вывод о том, что терапия доцетакселом может стать частью комбинированного лечения тщательно отобранных пациентов с метастатическим РПЖ, начинающих длительную гормонотерапию. Необходимо отметить, что в исследовании STAMPEDE не была проведена стратификация пациентов по объему метастатического поражения.

МЕТААНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ХИМИОГОРМОНОТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОМ РПЖ

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований, опубликованный M. Tucci et al., был посвящен оценке эффективности комбинации доцетаксела с АДТ при метастатическом гормоночувствительном РПЖ [30]. Первичной конечной точкой была общая выживаемость, вторичной конечной точкой – выживаемость без прогрессирования. Также был проведен анализ подгруппы по объемам метастазирования. Были проанализированы результаты исследований GETUG-AFU 15, CHAARTED-E3805 и STAMPEDE. В общей сложности 2951 пациент участвовал в этих исследованиях, 2262 пациента (951 получал химиогормонотерапию, 1311 – АДТ) были с метастатическим РПЖ. У этих пациентов добавление доцетаксела к АДТ было ассоциировано с увеличением общей выживаемости (ОР 0,73; 95% ДИ 0,60–0,90; $p = 0,002$), с незначительной гетерогенностью в исследованиях. Принимая во внимание всю исследуемую популяцию пациентов, добавление доцетаксела было связано с аналогичным увеличением общей выживаемости (ОР 0,74; 95% ДИ 0,61–0,91; $p = 0,003$).

Информация об объеме метастатического поражения была доступна для исследований GETUG-AFU 15 и CHAARTED-E3805, но не для STAMPEDE. В исследовании CHAARTED-E3805 большой объем метастатического поражения определялся наличием висцеральных метастазов или ≥ 4 поражений костей с ≥ 1 за пределами тел позвонков и таза. Необходимо отметить, что пациентов без таких состояний классифицировали в качестве имеющих малый объем метастатического поражения. В результате было зарегистрировано около 30% пациентов с малым объемом метастатического поражения (33,8%, 134 из 397 пациентов и 36,4%, 143 из 393 пациентов в группах АДТ плюс доцетаксел и только АДТ соответственно). При сравнении с использованием апостериорного анализа в исследовании GETUG-AFU15 почти половина пациентов была классифицирована как имеющие заболевания с малым объемом метастатического поражения, определенные по критериям CHARTEDE3805 (52%, 100 из 192 пациентов и 53%, 102 из 193 пациентов в группах АДТ и доцетаксел и только АДТ соответственно). Согласно определению объема метастатического поражения пациенты с малым объемом должны классифицироваться как олигометастатические. К олигометастатическому РПЖ можно также отнести крайне немногочисленную группу пациентов с солитарными висцеральными метастазами. На основании полученных в ходе исследований CHAARTED и GETUG-AFU 15 результатов проведен метаанализ эффективности лечения в зависимости от объема метастатического поражения (большого по сравнению с малым) в соответствии с критериями CHARTEDE3805. Отношение рисков при добавлении доцетаксела к АДТ в аспекте общей выживаемости составило 0,67 (95% ДИ 0,51–0,88) при большом объеме поражения и 0,80 (95% ДИ 0,49–1,32) – при малом объеме. Выполненный метаанализ не продемонстрировал значимой взаимосвязи между объемом поражения и эффективностью препарата,

вероятно, из-за ограниченной статистической мощности. Таким образом, не было выявлено значимого взаимодействия между добавлением доцетаксела и большим или малым объемом метастазирования ($p = 0,5$). Дополнение доцетаксела к АДТ было также связано с увеличением выживаемости без прогрессирования заболевания (у пациентов с метастазами: ОР 0,63; 95% ДИ 0,57–0,70; $p < 0,001$).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Т., 65 лет, в ноябре 2017 г. отметил боли в спине и через 2 сут – явления пареза в нижних конечностях с компрессией спинного мозга. Выполнена ламинэктомия грудных позвонков Th 6 – Th 7, декомпрессия спинного мозга, фиксация Th 4 – Th 9. При гистологическом исследовании резецированной костной ткани обнаружен метастаз рака предстательной железы, ПСА общий сыворотки крови составил 365,7 нг/мл. В декабре 2017 г. выполнена биопсия предстательной железы, при гистологическом исследовании –adenокарцинома предстательной железы 8 (4+4) баллов по шкале Глисона. При компьютерной томографии висцеральные метастазы не обнаружены. При остеосцинтиграфии обнаружено накопление радиофармпрепарата в Th 6 – Th 7. Назначена АДТ гозерелином 3,6 мг один раз в 28 дней. В феврале 2018 г. за рубежом, в амбулаторных условиях к АДТ добавлен доцетаксел по 75 мг/м² каждые 3 нед. Пациенту проведены 6 циклов терапии доцетакселом. Переносимость такого лечения была хорошей, а уровень общего ПСА сыворотки крови снизился до 2,5 нг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день нельзя высказаться однозначно в отношении эффективности добавления доцетаксела к АДТ у пациентов с олигометастатическим гормоночувствительным РПЖ в связи с тем, что данные об объеме поражения в этом анализе подгруппы имели ограниченную статистическую мощность. В целом данные по общей популяции исследования продемонстрировали клиническую эффективность химиогормонотерапии для улучшения общей выживаемости пациентов данной категории. Эффективность такого лечения может зависеть от объема метастатического поражения. Более высокая эффективность терапии отмечена при большом объеме метастатического поражения. В связи с этим проведение в будущем клинических исследований по оценке эффективности химиогормонотерапии у больных с олигометастатическим гормоночувствительным РПЖ с учетом объема метастатического поражения может способствовать расширению границ лечебных стратегий. Между тем по результатам проспективных исследований GETUG-AFU 15 и STAMPEDE Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) включили доцетаксел в сочетании с АДТ в стандарт первой линии терапии метастатического гормоночувствительного РПЖ.



Поступила / Received 14.05.2019

Отрецензирована / Review 08.09.2019

Принята в печать / Accepted 11.10.2019

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. Режим доступа: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf>.
- Алексеев Б.Я., Андрианов А.Н., Каприн А.Д. Современные подходы к выбору терапии 1-й линии больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. *Онкоурология*. 2017;13(4):85-90. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-85-90.
- Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases WRR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13:8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- Ost P., Jereczek-Fossa B.A., As N.V., Zilli T., Muacevic A., Olivier K. et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naïve recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol*. 2016;69:9–12. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.004.
- Pasqualetti F., Panichi M., Sainato A., Baldaccini D., Cocuzzi P., Gonnelli A. et al. Image-guided stereotactic body radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Anticancer Res*. 2018;38:3119–3122. doi: 10.21873/anticancer.12572.
- Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterri B. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):149–158. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
- Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M., Liu G., Jarrard D.F., Eisenberger M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
- James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R. et al.; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multi-stage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1163–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
- Fizazi K., Jenkins C., Tannock I.F. Should docetaxel be standard of care for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer? Pro and contra. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1660–1667. doi: 10.1093/annonc/mdv245.
- Shenoy N., Kohli M. Role of systemic chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Indian J Urol*. 2016;32:257–261. doi: 10.4103/0970-1591.191234.
- Puente J., Grande E., Medina A., Maroto P., Lainez N., Arranz J.A. Docetaxel in prostate cancer: a familiar face as the new standard in a hormone-sensitive setting. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(5):307–318. doi: 10.1177/1758834017692779.
- Vale C.L., Burdett S., Rydzewska L.H.M., Albiges L., Clarke N.W., Fisher D., et al., for the STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):243–256. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00489-1.
- Kapoor A. What's New in Prostate Cancer Research? Highlights of GU-ASCO 2015. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(5-6Suppl3):S148–S153. doi: 10.5489/cuaj.2994.
- Botrel T.E.A., Clark O., Pompeo A.C.L., Bretas F.F.H., Sadi M.V., Ferreira U., Borges dos Reis R. Efficacy and Safety of Combined Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel Compared with ADT Alone for Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157660. doi: 10.1371/journal.pone.0157660.
- Damodaran S., Kyriakopoulos C.E., Jarrard D.F. Newly diagnosed metastatic prostate cancer – has the paradigm changed? *Urol Clin North Am*. 2017;44(4):611–621. doi: 10.1016/j.ucl.2017.07.008.
- Kapoor A., Hotte S.J. Androgen receptor axis-targeted agents. *Can Urol Assoc J*. 2016;10(7-8Suppl3):S146–S148. doi: 10.5489/cuaj.4057.
- Merseburger A.S., Alcaraz A., von Klot C.A. Androgen deprivation therapy as backbone therapy in the management of prostate cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7263–7274. doi: 10.2147/OTT.S117176.
- Shiota M., Yokomizo A., Eto M. Taxane Chemotherapy for Hormone-Naïve Prostate Cancer with Its Expanding Role as Breakthrough Strategy. *Front Oncol*. 2015;5:304. doi: 10.3389/fonc.2015.00304.
- Chen J., Zhang X., Sun G., Zhao J., Liu J., Zhao P., Dai J., Shen P., Zeng H. The effect of additional chemotherapy on high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018;11:9061–9070. doi: 10.2147/OTT.S187239.
- Komura K., Sweeney C.J., Inamoto T., Ibuki N., Azuma H., Kantoff P.W. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *Int J Urol*. 2018;25(3):220–231. doi: 10.1111/iju.13512.
- Sathianathan N.J., Philippou Y.A., Kuntz G.M., Konety B.R., Gupta S., Lamb A.D., Dahm P. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(10):CD012816. doi: 10.1002/14651858.CD012816.pub2.

22. Nader R, Amm J.E., Aragon-Ching J.B. Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2018;20(3):221–229. doi: 10.4103/aja.aja_40_17.
23. Gravis G. Systemic treatment for metastatic prostate cancer. *Asian J Urol.* 2019;6(2):162–168. doi: 10.1016/j.ajur.2019.02.002.
24. Hurwitz M.D. Chemotherapy and radiation for prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2018;7(3): 390–398. doi: 10.21037/tau.2018.03.07.
25. Miura Y, Horie S. The role of hormone therapy and chemotherapy in oligometastatic prostate cancer. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl 1):e000471. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000471.
26. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;71:630–642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002.
27. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Возможности комбинации докетаксела с андрогеновой депривацией при инициальной терапии гормоночувствительного рака предстательной железы. *Медицинский совет.* 2017;(6):94–97. doi: 10.21518/2079-701X-2017-6-94-97.
28. Gravis G., Boher J.M., Joly F., Soulié M., Albiges L., Priou F. et al.; GETUG. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non- castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3
- GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol.* 2016;70:256–62. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005.
29. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A., Liu G., Jarrard D.F., Hahn N.M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1080–1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
30. Tucci M., Bertaglia V., Vignani F., Buttigliero C., Fiori C., Porpiglia F., Scagliotti G.V., Di Maio M. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;69:563–573. doi: 10.1016/j.eururo.2015.09.013.

References

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). *State of Cancer Care in Russia in 2018.* Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2019. 236 c. (In Russ.) Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf>.
- Alekseev B.Y., Andrianov A.N., Kaprin A.D. Current approaches to selection of the 1st line therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology.* 2017;13(4):85–90. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-85-90.
- Hellman S, Weichselbaum R.R. Oligometastases WRR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13:8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- Ost P, Jereczek- Fossa B.A., As N.V., Zilli T., Muacevic A., Olivier K. et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naïve recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol.* 2016;69:9–12. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.004.
- Pasqualetti F., Panichi M., Sainato A., Baldaccini D., Cocuzza P., Gonnelli A. et al. Image-guided stereotactic body radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Anticancer Res.* 2018;38:3119–3122. doi: 10.21873/anticancres.12572.
- Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterini B. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149–158. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
- Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M., Liu G., Jarrard D.F., Eisenberger M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
- James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R. et al.; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1163–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
- Fizazi K., Jenkins C., Tannock I.F. Should docetaxel be standard of care for patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer? Pro and contra. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1660–1667. doi: 10.1093/annonc/mdv245.
- Shenoy N, Kohli M. Role of systemic chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Indian J Urol.* 2016;32:257–261. doi: 10.4103/0970-1591.191234.
- Puente J., Grande E., Medina A., Maroto P., Lainez N., Arranz J.A. Docetaxel in prostate cancer: a familiar face as the new standard in a hormone-sensitive setting. *Ther Adv Med Oncol.* 2017;9(5):307–318. doi: 10.1177/1758834017692779.
- Vale C.L., Burdett S., Rydzewska L.H.M., Albiges L., Clarke N.W., Fisher D., et al., for the STOPCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):243–256. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00489-1.
- Kapoor A. What's New in Prostate Cancer Research? Highlights of GU-ASCO 2015. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(5-6Suppl3):S148–S153. doi: 10.5489/cuaj.2994.
- Botrel T.E.A., Clark O., Pompeo A.C.L., Bretas F.F.H., Sadi M.V., Ferreira U., Borges dos Reis R. Efficacy and Safety of Combined Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel Compared with ADT Alone for Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(6)e0157660. doi: 10.1371/journal.pone.0157660.
- Damodaran S, Kyriakopoulos C.E., Jarrard D.F. Newly diagnosed metastatic prostate cancer – has the paradigm changed? *Urol Clin North Am.* 2017;44(4):611–621. doi: 10.1016/j.ucl.2017.07.008.
- Kapoor A., Hotte S.J. Androgen receptor axis-targeted agents. *Can Urol Assoc J.* 2016;10(7-8Suppl3):S148–S148. doi: 10.5489/cuaj.4057.
- Merseburger A.S., Alcaraz A., von Klot C.A. Androgen deprivation therapy as backbone therapy in the management of prostate cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:7263–7274. doi: 10.2147/OTT.S117176.
- Shiota M., Yokomizo A., Eto M. Taxane Chemotherapy for Hormone-Naïve Prostate Cancer with Its Expanding Role as Breakthrough Strategy. *Front Oncol.* 2015;5:304. doi: 10.3389/fonc.2015.00304.
- Chen J., Zhang X., Sun G., Zhao J., Liu J., Zhao P., Dai J., Shen P., Zeng H. The effect of additional chemotherapy on high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2018;11:9061–9070. doi: 10.2147/OTT.S187239.
- Komura K., Sweeney C.J., Inamoto T., Ibuki N., Azuma H., Kantoff P.W. Current treatment strate- gies for advanced prostate cancer. *Int J Urol.* 2018;25(3):220–231. doi: 10.1111/iju.13512.
- Sathianathan N.J., Philippou Y.A., Kuntz G.M., Konety B.R., Gupta S., Lamb A.D., Dahm P. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(10):CD012816. doi: 10.1002/14651858.CD012816.pub2.
- Nader R, Amm J.E., Aragon-Ching J.B. Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2018;20(3):221–229. doi: 10.4103/aja.aja_40_17.
- Gravis G. Systemic treatment for metastatic prostate cancer. *Asian J Urol.* 2019;6(2):162–168. doi: 10.1016/j.ajur.2019.02.002.
- Hurwitz M.D. Chemotherapy and radiation for prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2018;7(3): 390–398. doi: 10.21037/tau.2018.03.07.
- Miura Y, Horie S. The role of hormone therapy and chemotherapy in oligometastatic prostate cancer. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl 1):e000471. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000471.
- Cornford P, Bellmunt J., Bolla M., Briers E., De Santis M., Gross T. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;71:630–642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002.
- Gritskovich A.A., Mishugin S.V., Rusakov I.G. Possibilities of a combination of docetaxel with androgen deprivation in initial therapy of hormone-sensitive prostate cancer. *Medicinskij sovet = Medical Council.* 2017;(6):94–97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-6-94-97.
- Gravis G., Boher J.M., Joly F., Soulié M., Albiges L., Priou F. et al.; GETUG. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non- castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol.* 2016;70:256–62. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005.
- Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A., Liu G., Jarrard D.F., Hahn N.M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1080–1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
- Tucci M., Bertaglia V., Vignani F., Buttigliero C., Fiori C., Porpiglia F., Scagliotti G.V., Di Maio M. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;69:563–573. doi: 10.1016/j.eururo.2015.09.013.

Информация об авторе:

Попов Сергей Витальевич, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: servit77@yandex.ru

Information about the author:

Sergey V. Popov, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of General Medical Practice at the Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»; 6, Miklukho-Maklay St., 117198, Moscow, Russia; e-mail: servit77@yandex.ru

Возможности терапии больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы с применением препарата энзалутамида

Б.Я. Алексеев¹, e-mail: byalekseev@mail.ru

К.М. Нюшко^{✉2}, ORCID: 0000-0002-4171-6211, e-mail: kirandja@yandex.ru

А.Д. Каприн¹, e-mail: kaprin@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Рак предстательной железы – одно из наиболее актуальных онкоурологических заболеваний по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости и смертности от данной патологии. Ежегодно в мире регистрируют более 1 100 000 новых случаев данной патологии. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации продолжает неуклонно возрастать. Несмотря на успехи в раннем выявлении данного заболевания прежде всего за счет внедрения диагностики с применением простатического специфического антигена, частота выявления первичного метастатического рака предстательной железы остается высокой и составляет около 20%. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы является крайне гетерогенным заболеванием с неблагоприятным прогнозом у большей части данных пациентов, что требует дифференцированного подхода при назначении терапии в каждом конкретном случае. Несмотря на стандартный подход к назначению химиотерапии как одного из основных методов лекарственного лечения, метод гормональной терапии второй линии с использованием препаратов, направленных на андрогеновый механизм регуляции клеточной пролиферации, является эффективным и менее токсичной опцией. Принципиально иным механизмом действия обладает новый препарат гормональной терапии второй линии энзалутамид, который способен селективно блокировать андрогеновые рецепторы и нарушать транслокацию сигнала от рецептора внутрь клетки и клеточное ядро. Ряд крупных рандомизированных исследований, изучивших эффективность данного препарата, позволили зарегистрировать его для клинического применения, в том числе в нашей стране. В статье представлен обзор литературы, освещающий исследования по применению препарата энзалутамид у больных метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, а также описание клинического случая применения данного лекарственного средства в реальной практике.

Ключевые слова: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, гормональная терапия второй линии, блокатор андрогеновых рецепторов, аффинность, энзалутамид

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Каприн А.Д. Возможности терапии больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы с применением препарата энзалутамид. *Медицинский совет*. 2019;(19):176-180. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-176-180.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of treatment of patients with castration-refractory prostate cancer using enzalutamide

Boris Ya. Alekseyev¹, e-mail: byalekseev@mail.ru

Kirill M. Nyushko^{✉2}, ORCID: 0000-0002-4171-6211, e-mail: kirandja@yandex.ru

Andrey D. Kaprin¹, e-mail: kaprin@mail.ru

¹ National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

Abstract

Prostate cancer is one of the most actual oncurological diseases because of the persisting high rates of morbidity and mortality from this pathology. More than 1 100 000 new cases of this pathology are registered in the world every year. The incidence of prostate cancer in the Russian Federation continues to increase steadily. Despite the success in early detection of this disease, primarily due to the introduction of diagnostics with the use of a specific prostatic antigen, the frequency of detection of primary metastatic cancer of the prostate gland remains high and is about 20%. Metastatic castration-resistant prostate cancer is an extremely heterogeneous disease with an unfavorable prognosis in most of these patients, which requires a differentiated approach when prescribing therapy in each case. Despite the standard approach to prescribing chemotherapy as one of the main methods of drug treatment, the method of hormonal therapy of the second line using drugs aimed at the androgenic mechanism of cellular proliferation regulation is an effective and less toxic option. A fundamentally different mechanism of action has a new drug hormonal therapy of the second line

enzalutamide, which is able to selectively block androgen receptors and disturb the translocation of the signal from the receptor into the cell and the cell nucleus. A number of large randomized trials that studied the effectiveness of this drug have allowed to register it for clinical use, including in our country. The article presents a review of the literature on the use of enzalutamide in patients with metastatic castration-refractory prostate cancer, as well as a description of the clinical case of the use of this drug in real practice.

Keywords: castration-refractory prostate cancer, hormonal therapy of the second line, androgen receptor blocker, affinity, enzalutamide

For citation: Alekseyev B.YA., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Possibilities of treatment of patients with castration-refractory cancer of the prostate gland with the use of enzalutamide. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):176-180. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-176-180.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой онкоурологии во всем мире по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире диагностируют более 1 100 000 новых случаев данной патологии. В России РПЖ занимает второе место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения после опухолей трахеи, бронхов и легких. В 2017 г. в РФ зарегистрировано 40 785 новых случаев РПЖ. По темпу ежегодного прироста заболеваемости РПЖ занимает первое место среди других онкологических заболеваний у мужчин, что соответствует 5,09%. Прирост показателя заболеваемости в России за 10 лет составил 70,6%. Стандартизованный показатель заболеваемости в 2017 г. составил 40,47 на 100 000 населения [1]. Таким образом, РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день.

РПЖ является относительно медленно прогрессирующим и чрезвычайно гетерогенным заболеванием. От момента возникновения клинически незначимого РПЖ до появления симптомов заболевания может пройти 15–20 лет. На ранних этапах заболевание протекает бессимптомно, по этой причине часто больные обращаются к врачу слишком поздно, когда проведение радикального лечения невозможно [2]. Основным методом терапии диссеминированного рака предстательной железы является гормональная терапия (ГТ). Путем блокады андрогенов удается достичь стабилизации заболевания более чем у 90% пациентов [3], однако среднее время до прогрессирования после проведенной гормонотерапии у больных метастатическим РПЖ составляет около 2 лет [4]. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию кастрационно-рефрактерного заболевания (КРРПЖ). Кроме того, у ряда пациентов (до 20%) опухоль изначально резистентна к гормональному воздействию. Средняя продолжительность жизни пациентов данной группы составляет около 6–12 месяцев [5, 6].

Не так давно золотым стандартом терапии больных КРРПЖ являлась цитостатическая химиотерапия [7, 8]. Доцетаксел явился первым препаратом, продемонстрировавшим достоверное увеличение общей выживаемости у больных КРРПЖ [8]. У больных КРРПЖ в качестве

второй линии лекарственного воздействия при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом не так давно в клиническую практику внедрен таксан нового поколения – кабазитаксел. На основании результатов крупного рандомизированного исследования TROPIC, продемонстрировавшего эффективность химиотерапии 2-й линии с применением препарата кабазитаксел, данный препарат был одобрен у больных КРРПЖ, в том числе в нашей стране [9].

Более глубокое понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития кастрационной резистентности, позволило разработать ряд новых подходов в терапии данного тяжелого контингента больных, в том числе с использованием нового класса препаратов с иным механизмом действия. Одним из первых гормональных препаратов второй линии терапии явился препарат абиатерона ацетат, продемонстрировавший свою эффективность в исследованиях III фазы у пациентов как до, так и после проведенной химиотерапии доцетакселом [10, 11]. Абиатерон является препаратом, направленным на ингибирование фермента CYP17, являющегося одним из коэнзимов цитохрома P450. Данный фермент играет ключевую роль в биосинтезе тестостерона из внегонадных андрогенов и холестерина в надпочечнике, яичках и других органах и тканях. В основе механизма действия абиатерона ацетата лежит подавление синтеза тестостерона в организме больного КРРПЖ путем селективного ингибирования активности фермента CYP17A1 в тканях яичек, надпочечников, а также непосредственно в предстательной железе. Блокирование коэнзимов CYP17, а именно ферментов 17-й и 20-й лиазы, приводит к подавлению продукции тестостерона и его предшественников на всех уровнях [12]. Тем не менее такой механизм действия терапией абиатероном приводит к развитию побочных эффектов, таких как артериальная гипертензия, гипокалиемия и задержка жидкости, что требует постоянного мониторинга артериального давления и контроля биохимического анализа крови. Кроме того, с целью снижения степени выраженности побочных эффектов при проведении терапии больным рекомендуют дополнительный прием преднизолона, который, в свою очередь, обладает рядом неблагоприятных побочных эффектов, особенно при длительном применении. Все это создает определенные неудобства при терапии данным препаратом.

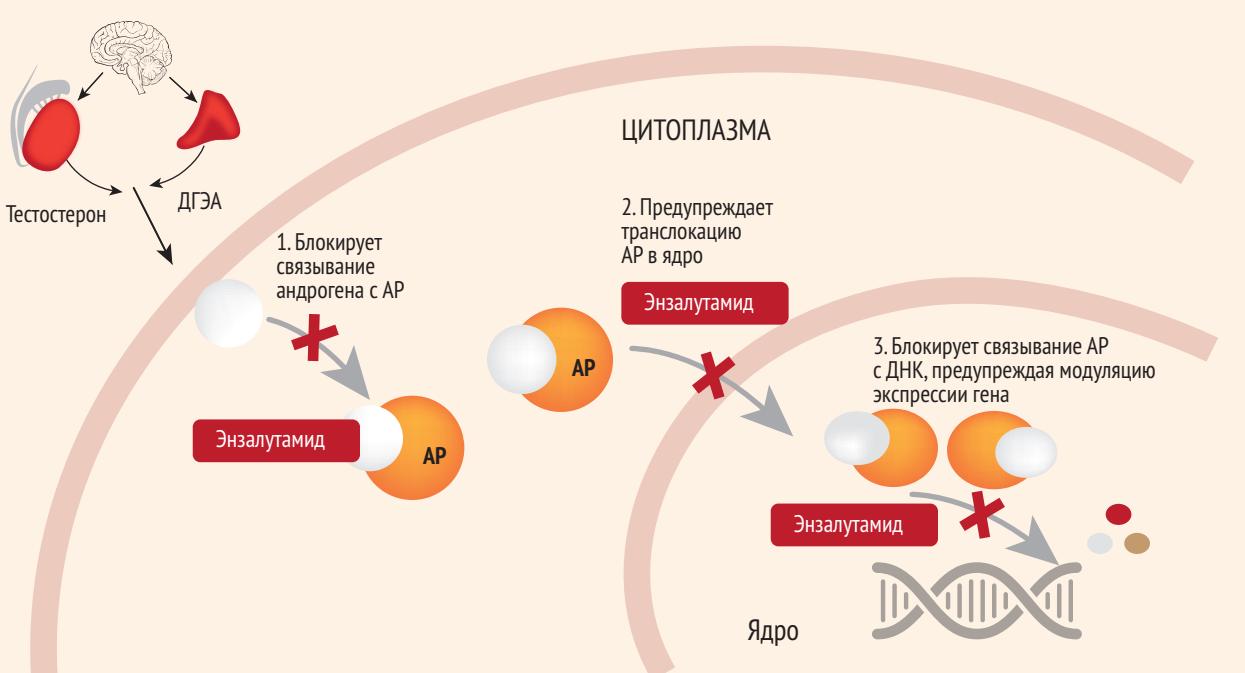
ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Новый суперселективный блокатор АР препарат энзалутамид также является препаратом гормональной терапии второй линии. Данный препарат был зарегистрирован в Российской Федерации в мае 2016 г. В отличие от абиатерона, препарат обладает иным механизмом действия – он не влияет на активность киозимов цитохрома Р450 и является селективным блокатором АР за счет гораздо большей аффинности, т. е. сродства к лиганд-связывающему домену рецептора. Кроме того, препарат не только конкурентно связывается с АР, что приводит к его конкурентному антагонистическому блокированию, но и нарушает транслокацию, т. е. передачу сигнала от рецептора внутрь клетки и клеточного ядра за счет необратимой конформации белковой структуры рецептора. Схематично механизм действия энзалутамида представлен на рисунке. Поскольку препарат не влияет на активность цитохрома Р450, при его применении не наблюдается побочных эффектов, связанных с повышением минералокортикоидной активности, таких как гиперкалиемия, гипертензия и задержка жидкости, что нивелирует необходимость мониторинга концентрации калия в анализах крови и цифр артериального давления. Еще одним преимуществом препарата является отсутствие необходимости применения энзалутамида натощак, поэтому прием препарата можно сочетать с употреблением пищи [13–17].

Энзалутамид блокирует АР в клетках LNCaP/AR с аффинностью, в 5–8 раз превышающей аффинность бикалутамида, и в 2–3 раза ниже аффинности 16 β -фтор-

5 α -дигидротестостерона (ФДГТ), производного тестостерона. Лечение энзалутамидом не индуцирует экспрессию фосфосеринаминотрансферазы 1, серина и трансмембранный протеазы 2 (TMP52), что может свидетельствовать о том, что в условиях резистентности к кастрации данный препарат не проявляет агонистического действия [13]. В отличие от энзалутамида, бикалутамид не предотвращает связывание АР с ДНК, а активирует накопление корепрессоров, таких как NCoR и SMRT, в регионах-промоутерах генов-мишеней АР [13, 18, 19, 20]. В проспективном открытом исследовании II фазы по оценке экспрессии молекулярных компонентов активации сигнального пути АР у больных КРРПЖ, получавших энзалутамид, локализация АР имела сдвиг от ядерной к цитоплазматической после восьми недель лечения, а концентрации тестостерона в костном мозге и в крови повысились, что свидетельствовало о физиологическом механизме обратной связи. Это было первое доказательство того, что терапевтическая польза энзалутамида могла быть обусловлена ингибированием АР, ассоциированным с перемещением ядерных АР в цитоплазму [21–24]. В другом исследовании были оценены фармакокинетика, противоопухолевая активность, включая влияние на ПСА, циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), метастазы в мягких тканях и костях и влияние на захват 2-[18F]-фтор-5 α -деокси-D-глюкозы (ФДГ) по данным позитронно-эмиссионной томографии у отобранных пациентов [25–27]. Были исследованы семь когорт доз – 20, 60, 150, 240, 360, 480 и 600 мг/сут. По результатам проведенного анализа доза препарата 240 мг/сут была объявлена максимальной переносимой и наиболее эффективной.

- **Рисунок.** Механизм действия суперселективного блокатора АР препарата энзалутамид
- **Figure.** Mechanism of action of the super-selective AR blocker preparation enzalutamide



В других клинических исследованиях также продемонстрирована эффективность и безопасность данного препарата [28–32]. Среди наиболее частых нежелательных явлений в подгруппе энзалутамида явились слабость и утомляемость. Самыми частыми нежелательными явлениями ≥3 степени выраженности при терапии энзалутамидом по данным этих исследований были артериальная гипертензия, гидронефроз, боль в спине. Так, в исследовании III фазы PREVAIL, включившем 1 717 больных КРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию, пациентов также рандомизировали на терапию энзалутамидом 160/сут или плацебо в соотношении 1:1 [29]. У 12% больных, включенных в протокол, определялись висцеральные метастазы. На момент запланированного промежуточного анализа (после достижения 540 смертельных исходов) в группе больных, получавших терапию энзалутамидом, отмечено достоверное снижение риска радиологического прогрессирования на 81% по сравнению с плацебо (ОР 0,19; 95% ДИ 0,15–0,23; $p<0,001$), а также риска смерти на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,60–0,84; $p<0,001$). Преимущества энзалутамида отмечены во всех подгруппах больных, включая стратифицированных по возрасту, исходной интенсивности болевого синдрома, количества костных очагов и других факторов прогноза. Кроме этого, терапия энзалутамидом была ассоциирована с увеличением времени до инициации химиотерапии (ОР 0,35; 95% ДИ 0,30–0,40) и времени до ПСА-прогрессирования (ОР 0,17; 95% ДИ 0,15–0,20). Кроме того, снижение концентрации ПСА, объективный ответ со стороны мягких тканей и лучшее качество жизни также отмечены в подгруппе больных, получавших терапию энзалутамидом [29].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной М. 1949 года рождения. Из анамнеза: при обследовании по месту жительства по поводу повышения уровня ПСА до 296 нг/мл в мае 2017 г. выполнена биопсия предстательной железы. При гистологическом исследовании –adenокарцинома 8 баллов (4+4) по шкале Глисона. По данным остеосцинтиграфии (ОСГ) – множественные очаги в костях. С учетом распространенности заболевания рекомендовано проведение комбинированного химиогормонального лечения. С июня по август 2017 г. проведено 6 курсов химиогормональной терапии, на фоне которой отмечено снижение уровня ПСА до 20 нг/мл. На фоне лечения отмечались явления нейтропении, проводилась корригирующая терапия с применением лейкоцитарных колониестимулирующих факторов роста с эффектом, также отмечалась выраженная слабость и утомляемость. При радиологическом обследовании – стабилизация заболевания. После окончания химиотерапии доцетакселом больному предложено продолжить кастрационную терапию аналогами ЛГРГ. При контролльном обследовании в декабре 2017 г. отмечен плавный рост ПСА до 40 нг/мл на фоне продолжающейся кастрационной терапии аналогами ЛГРГ. При контроле уровня тестостерона отмечены кастрационные

значения (27 нг/дл). Зарегистрирована кастрационно-рефрактерная фаза заболевания. При проведении контрольного радиологического обследования в декабре 2017 г. по данным ОСГ отмечено появление новых очагов в костях. Болевой синдром отсутствует. Больному предложены варианты дальнейшей терапии: проведение химиотерапии второй линии с применением препарата кабазитаксел или проведение гормональной терапии второй линии с применением препаратов абиратерон или энзалутамид. С учетом отказа пациента от проведения химиотерапии (неудовлетворительная переносимость), больному назначена терапия энзалутамидом в дозе 160 мг в сутки с января 2018 г. на фоне продолжения кастрационной терапии аналогами ЛГРГ, также рекомендована терапия бисфосфонатами. На фоне терапии энзалутамидом отмечена выраженная положительная динамика: уровень ПСА снизился до 1,5 нг/мл, по данным ОСГ отмечено снижение интенсивности захвата радиофармпрепарата в зоне метастатических очагов. Терапия энзалутамидом продолжалась с января 2018 г. по март 2019 г., на фоне лечения уровень ПСА оставался стабильным и не превышал 2 нг/мл. При контролльном обследовании в апреле 2019 г. отмечено плавное повышение уровня ПСА до 5 нг/мл, болевой синдром отсутствовал. По данным контрольного радиологического обследования признаков прогрессирования заболевания не отмечено. С учетом данного факта решено продолжить терапию энзалутамидом еще на протяжении нескольких месяцев. При обследовании в мае 2019 г. уровень ПСА – 9,6 нг/мл, болевого синдрома нет, больной продолжает терапию энзалутамидом. В ближайшее время планируется проведение контрольного обследования и определение дальнейшей тактики лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возможности терапии больных КРРПЖ в настоящее время существенно расширились за счет более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе развития кастрационной рефрактерности и внедрения в клиническую практику инновационных лекарственных препаратов, направленных на селективное блокирование лиганд-зависимого пути активации АР. Эта новая эра лечения КРРПЖ отчасти обусловлена успехом энзалутамида. Мощный ингибитор АР, энзалутамид, был разработан с использованием знаний о лежащей в основе заболевания биологии и устойчивости к стандартному лечению. Он способствовал радикальному изменению терапевтических подходов у больных КРРПЖ за счет предоставления пациентам безопасного перорального лекарственного препарата, который не только улучшает показатели ОВ, существенно отдаляет время до начала химиотерапии, но и улучшает качество жизни больных.

Поступила / Received 25.05.2019
Отрецензована / Review 27.09.2019
Принята в печать / Accepted 20.10.2019



Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. (eds). *Cancer statistics in Russia in 2017*. Moscow: Gertsen PA. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2018. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
2. Deng Y, Bi R, Zhu Z, et al. A Surveillance, Epidemiology and End Results database analysis of the prognostic value of organ-specific metastases in patients with advanced prostatic adenocarcinoma. *Oncol Lett.* 2019;18(2):1057-1070. doi: 10.3892/ol.2019.10461.
3. Teo M.Y., Rathkopf D.E., Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annu Rev Med.* 2019;70:479-499. doi: 10.1146/annurev-med-051517-011947.
4. Pham T, Sadowski M.C., Li H, et al. Advances in hormonal therapies for hormone naïve and castration-resistant prostate cancers with or without previous chemotherapy. *Exp Hematol Oncol.* 2016;5:15. doi: 10.1186/s40164-016-0046-1.
5. Lebret T, Ruffion A, Latorzeff I, et al. Criteria for indication and treatment modification in a cohort of patients with prostate cancer treated with hormone therapy. *Eur Urol.* 2017;72(1):118-124. doi: 10.1016/j.euro.2017.03.020.
6. Sartor O. Advanced prostate cancer update 2018. *Eur Urol.* 2017;72(1):118-124. doi: 10.1016/j.euro.2017.03.020.
7. Oh W. Chemotherapy for patients with advanced prostate carcinoma: a new option for therapy. *Cancer.* 2000;88:3015-3021. doi: 10.1002/1097-0142(20000615)88:12+<3015::aid-cncr18>3.0.co;2-m.
8. Tannock I.F., de Wit R, Berry W.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12. doi: 10.1056/NEJMoa040720.
9. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
10. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
11. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.
12. Attard G, Belldegrun A.S., de Bono J.S. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int.* 2005;96(9):1241-1246. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05821.x.
13. Tran C, Ouk S, Clegg N.J., et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science.* 2009;324:787-790. doi: 10.1126/science.1168175.
14. Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med.* 2004;10(10):33-39. doi: 10.1038/nm972.
15. Paul R., Breul J. Antiandrogen withdrawal syndrome associated with prostate cancer therapies: incidence and clinical significance. *Drug Saf.* 2000;23(5):381-390. doi: 10.2165/00002018-200023050-00003.
16. Teutsch G, Goubet F., Battmann T, et al. Nonsteroidal antiandrogens: synthesis and biological profile of high-affinity ligands for the androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994;48:111-119. doi: 10.1016/0960-0760(94)90257-7.
17. Van Dort M.E., Robins D.M., Wayburn B. Design, synthesis, and pharmacological characterization of 4-[4-(4-dimethyl-3-(4-hydroxybutyl)-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl]-2-iodobenzonitrile as a high-affinity non-teroidal androgen receptor ligand. *J Med Chem.* 2000;43:3544-3547. doi: 10.1021/jm000163y.
18. Jung M.E., Ouk S., Yoo D, et al. Structure-activity relationship for thiohydantoin androgen receptor antagonists for castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Med Chem.* 2010;53:2779-2796. doi: 10.1021/jm901488g.
19. Hodgson M.C., Astapova I., Cheng S., et al. The androgen receptor recruits nuclear receptor CoRepressor (N-CoR) in the presence of mifepristone via its N and C termini revealing a novel molecular mechanism for androgen receptor antagonists. *J Biol Chem.* 2005;280:6511-6519. doi: 10.1074/jbc.M806384200.
20. Baek S.H., Ohgi K.A., Nelson C.A., et al. Ligand-specific allosteric regulation of coactivator functions of androgen receptor in prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2006;103:3100-3105. doi: 10.1073/pnas.1815087116.
21. Efstathiou E., Titus M., Wen S., et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67:53-60. doi: 10.1016/j.euro.2014.05.005.
22. Guerrero J., Alfaro I.E., Gomez F., et al. Enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, induces tumor regression in a mouse model of castration-resistant prostate cancer. *Prostate.* 2013;73:1291-1305. doi: 10.1002/pros.22674.
23. Morris M.J., Basch E.M., Wilding G., et al. Department of Defense prostate cancer clinical trials consortium: a new instrument for prostate cancer clinical research. *Clin Genitourin Cancer.* 2009;7:51-57. doi: 10.3816/CGC.2009.n.009.
24. Bambury R.M., Scher H.I. Enzalutamide: Development from bench to bedside. *Urol Oncol.* 2015;33:280-288. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.12.017.
25. Scher H.I., Beer T.M., Higano C.S., et al. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet.* 2010;375:1437-1446. doi: 10.1016/S0140-6736(10)31458-1.
26. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187-1197. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
27. Bennett D., Gibbons J.A., Mol R., et al. Validation of a method for quantifying enzalutamide and its major metabolites in human plasma by LC-MS/MS. *Bioanalysis.* 2014;6:737-744. doi: 10.4155/bio.13.325.
28. Shore N.D., Chowdhury S., Villers A., et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomized, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):153-163. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00518-5.
29. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371:424-433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
30. Fizazi K., Scher H.I., Miller K., et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1147-56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70303-1.
31. Sternberg C.N., de Bono J.S., Chi K.N., et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol.* 2014;25:429-434. doi: 10.1093/annonc/mdt571.
32. Saad F., de Bono J., Shore N., et al. Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen quartile in the AFFIRM trial. *Eur Urol.* 2014;67:223-230. doi: 10.1016/j.euro.2014.08.025.

Информация об авторах:

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; e-mail: byalekseev@mail.ru

Нюшко Кирилл Михайлович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125834, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; e-mail: kirandja@yandex.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; e-mail: kaprin@mail.ru

Information about the authors:

Boris YA. Alekseyev, Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Director General for Scientific Work, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation; e-mail: byalekseev@mail.ru

Kirill M. Nyushko, Cand. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Department of Tumors of Reproductive and Urinary Organs, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation; e-mail: kirandja@yandex.ru

Andrey D. Kaprin, Academician of the RAS, Dr. of Sci. (Med), Professor, General Director, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation; e-mail: kaprin@mail.ru

Актуальные вопросы клиники первичных опухолей головного мозга

Т.И. Ашхацава^{✉1}, ORCID: 0000-0002-2660-2953, e-mail: doctor.turna@bk.ru

М.Ю. Татаринова¹, ORCID: 0000-0002-2701-7326, e-mail: nevrolog.marinay@gmail.com

Л.М. Когония², ORCID: 0000-0003-3326-4961, e-mail: lali51@yandex.ru

Д.Р. Насхлеташвили³, ORCID: 0000-0002-4218-9652, e-mail: nas-david@yandex.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимиরского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

В статье рассматриваются клинико-неврологические особенности первичных опухолей головного мозга (ПОГМ). ПОГМ составляют 2% от общего числа опухолей человека; представляют собой актуальную социальную проблему, являясь причиной инвалидизации и смертности населения. Показатель заболеваемости ПОГМ и других отделов ЦНС в США с 2011 по 2015 г. составил 23,03 случая на 100 000 населения. Наиболее распространенные гистологические виды ПОГМ: менингиома (36,4%), опухоли гипофиза (15,5%) и глиобластома (15,1%).

Клиническая картина ПОГМ представлена общемозговой и очаговой симптоматикой. Неврологический дефицит определяется локализацией и объемом новообразования.

Начальными проявлениями опухолевого роста могут выступать симптомы раздражения сдавливаемого участка мозговой ткани, которые в дальнейшем будут замещаться симптомами выпадения. Общемозговая симптоматика в большинстве случаев связана с повышением внутричерепного давления и развитием отека головного мозга. Последующее развитие опухолевого процесса приводит к дислокации мозговых структур и формированию синдромов вклиниения. Наиболее частыми клиническими симптомами являются: когнитивный дефицит (36%), судорожный синдром (35%), головная боль (31%), атаксия (24%) и моторный дефицит (22%).

В статье обобщены данные мировых и отечественных клинических исследований, направленных на определение превалирующих симптомов ПОГМ с целью ранней диагностики, своевременную медицинскую помощь и оценку эффективности проводимого лечения. Знание специфики клинической картины значительно повысит онкологическую настороженность, что обуславлит раннюю диагностику и своевременное лечение ПОГМ, играющие ключевую роль в улучшении качества жизни и увеличении ее продолжительности.

Ключевые слова: опухоли ЦНС, глиобластома, менингиома, неврология, онкология, клиническая картина

Для цитирования: Ашхацава Т.И., Татаринова М.Ю., Когония Л.М., Насхлеташвили Д.Р. Актуальные вопросы клиники первичных опухолей головного мозга. *Медицинский совет*. 2019;(19):181-188. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-181-188.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical issues of the clinic of primary brain tumors

Turna I. Ashkhatcava^{✉1}, ORCID: 0000-0002-2660-2953, e-mail: doctor.turna@bk.ru

Marina Yu. Tatarinova¹, ORCID: 0000-0002-2701-7326, e-mail: nevrolog.marinay@gmail.com

Lali M. Kogoniya², ORCID: 0000-0003-3326-4961, e-mail: lali51@yandex.ru

David R. Naskhletashvili³, ORCID: 0000-0002-4218-9652, e-mail: nas-david@yandex.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova st., Moscow 117997, Russia

² Moscow regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsksy; Bldg. 1, 61/2 Schepkina St., Moscow, 129110, Russia

³ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

The article is devoted to the issue of clinical and neurological features of primary brain tumors (PBT). PBT account for 2% of the total number of human tumors. PBT represent an urgent social problem, causing disability and mortality. The incidence rate of primary tumors of the brain and other parts of the central nervous system in the United States from 2011 to 2015 amounted to 23.03 cases per 100,000 population. The most common histological types of PBT: meningioma (36.4%), pituitary tumors (15.5%) and glioblastoma (15.1%).

The clinical picture of PBT is represented by cerebral and focal symptoms. Neurological deficit is determined by the location and volume of the neoplasm.

The initial manifestations of tumor growth may be symptoms of irritation of the squeezed area of the brain tissue, which will be replaced later by symptoms of prolapse. Cerebral symptoms in most cases are associated with increased intracranial pressure and

the development of cerebral edema. The subsequent development of the tumor process leads to the dislocation of brain structures and the formation of wedge syndromes. The most common clinical symptoms are: cognitive deficit (36%), convulsive syndrome (35%), headache (31%), ataxia (24%) and motor deficiency (22%).

The article summarizes the data of world and domestic clinical studies aimed at determining the prevailing symptoms of primary brain tumors for the purpose of early diagnosis, timely medical care and assessment of the effectiveness of the treatment. Knowing the specifics of the clinical picture will significantly increase oncological alertness, which will lead to early diagnosis and timely treatment of PBT, which play a key role in improving the quality of life and increasing its duration.

Keywords: CNS tumors, glioblastoma, meningioma, neurology, oncology, clinical picture

For citation: Ashkhacava T.I., Tatarinova M.Yu., Kogoniya L.M., Naskhletashvili D.R. Topical issues of the clinic of primary brain tumors. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2019;(19):181-188. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-181-188.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Показатель заболеваемости первичными опухолями головного мозга (ПОГМ) и других отделов ЦНС в США с 2011 по 2015 г. составил 23,03 случая на 100 000, таким образом, общее количество случаев возникновения опухолей было 392 982 (CBTRUS (Centra lBrain Tumor Registry of the United State). Во всем мире с впервые выявленной злокачественной опухолью головного мозга в 2012 г. диагностировано 139 608 мужчин и 116 605 женщин, что составило в общей сложности 256 213 человек (CTBRUS).

Заболеваемость первичными злокачественными опухолями головного мозга и другими опухолями ЦНС во всем мире в 2012 г. составила 3,4 на 100 000 человек [1], в 2018 г. в Англии – 8,9 случая на 100 000 человек, во Франции – 10,2, в Германии – 8,7, в России – 6,6 (ECIS (European Cancer Information System)) [2].

Наиболее распространенный гистологический вид среди ПОГМ – менингиома (36,4%), за которой следуют опухоли гипофиза (15,5%) и глиобластома (15,1%) [3]. В последние годы отмечен заметный рост частоты возникновения глиальных опухолей, до 50% из которых составляют глиобластомы, что заставляет продолжать поиск решения проблем лечения больных со злокачественными глиомами [4].

В отечественной литературе из доступного материала нами выявлено, что заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов ЦНС на 2016 г. составила 6,21 для мужчин и 5,81 для женщин на 100 000 человек, смертность – 5,70 (мужчины) и 5,09 (женщины) на 100 000 [5].

Различие среднего возраста между заболевшими мужчинами и женщинами при новообразованиях головного мозга составило 3 года [6]. К примеру, стандартизованный показатель заболеваемости первичными опухолями ЦНС в 2011 г. в Архангельской области составил 6,2 на 100 000 мужского населения и 4,8 на 100 000 женского населения; в Санкт-Петербурге – 5,4 на 100 000 мужского и 4,6 на 100 000 женского населения; в период с 2000 по 2011 г. пик заболеваемости пришелся на возраст 60–69 лет [7]. Заболеваемость ПОГМ в Ростовской области за 2015 г. составила 4,1 на 100 000 населения [8].

Клиническая картина ПОГМ представлена общемозговой и очаговой симптоматикой. Неврологический дефицит определяется локализацией и объемом новообразования. Хронология последовательного появления неврологической симптоматики отражает характер и особенности опухолевого роста.

Первичные, локальные очаговые симптомы – ранние клинические симптомы, обусловленные компрессией участков головного мозга, прилежащих к новообразованию.

Вторичные очаговые симптомы – очаговые симптомы «на отдалении», возникающие вследствие распространения отека, ишемии мозговой ткани или дальнейшего роста опухоли.

В зависимости от степени удаления очага различают симптомы «по соседству» (коллатеральные) и «на отдалении» (отдаленные).

Начальными проявлениями опухолевого роста могут выступать симптомы раздражения (гиперфункции) сдавливаемого участка мозговой ткани, которые в дальнейшем будут замещаться симптомами выпадения, характерными для ишемических процессов в тканях.

Общемозговая симптоматика в большинстве случаев связана с повышением внутричерепного давления и развитием отека головного мозга.

Последующее развитие опухолевого процесса приводит к дислокации мозговых структур и формированию синдромов вклиниения [9].

Большое количество работ посвящено изучению симптомов ПОГМ. Так, в Ростовской области было проведено крупное исследование, при котором на догоспитальном этапе выполнен анализ состояния больных ПОГМ на момент их поступления в нейрохирургический стационар ($n = 2039$). Большинство ПОГМ на ранних этапах проявляли себя появлением головной боли – у 787 больных (40,13%) и эпилептических припадков – у 305 больных (15,55%), чаще фокальных (78% всех эпиприпадков). Реже первым симптомом ПОГМ было высокое внутричерепное давление – у 137 больных (6,99%). В 98 случаях (5,00%) опухоли головного мозга проявляли себя различной степенью снижения остроты зрения. Относительно часто в качестве первого симптома развивающейся ПОГМ были атаксия – у 82 больных (4,18%) и парезы конечностей – у 80 больных (4,08%) [10].

Сходные данные были получены группой ученых из Нидерландов, которые провели систематический обзор литературы с использованием баз данных нескольких лечебных учреждений за период с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2017 г.

Пятью наиболее распространенными симптомами глиом на диагностическом этапе являются когнитивный дефицит (36%), судороги (35%), головная боль (31%), головокружение (24%) и моторный дефицит (22%). На этапе лечения и последующего наблюдения наиболее распространенными симптомами являются судороги (37%), тошнота/рвота (23%), когнитивный дефицит (18%), усталость (14%), зрительные нарушения (13%) и анорексия (13%). Тошнота/рвота чаще встречается при системном лечении, чем после операции. В фазе окончания жизни наиболее распространены сонливость (81%), усталость (50%), афазия (48%), судороги (45%), когнитивный дефицит (44%) и моторный дефицит (44%) [11]. Важное значение для клинициста в плане дифференциальной диагностики имеет такой общемозговой симптом, как уровень сознания.

УРОВЕНЬ СОЗНАНИЯ

Опыты H. Moruzzi Gandy Magoun, проведенные в 1949 г., доказали, что процесс электрической активности мозга от высокоамплитудных низкочастотных ритмов глубокого сна к низкоамплитудным высокочастотным ритмам бодрствования происходит под воздействием ретикулярной активирующей системы. В 2011 г. Saper C. Bandoother была показана четкая связь между возникновением коматозного состояния и разрушением мезопонтинной части ретикулярной формации. Таким образом, дисфункция ретикулярной формации вызывает нарушение сознания, и наиболее грозным ее проявлением являются обморок и кома [12].

Согласно Jerome B. Posner and Fred Plum все коматозные состояния можно разделить на комы:

- вызванные супратенториальными объемными процессыми, оказывающими вторичное влияние на глубокие дienceфальные структуры;
- вызванные субтенториальными объемными поражениями, непосредственно повреждающими системы, расположенные в центральных ядрах верхних отделов ствола;
- обусловленные метаболическими нарушениями, приводящими к распространенному угнетению или прекращению функций мозговых структур, расположенных как supra-, так и субтенториально [13].

Определить уровень поражения головного мозга дает анализ 5 физиологических функций: состояние сознания, характер дыхания, реакции зрачков, движение глазных яблок и окуловестибулярные реакции, двигательные реакции.

Согласно классификации А.Н. Коновалова и Т.А. Добрехотовой (1998) существует 7 уровней состояния сознания: сознание ясное, оглушение умеренное, оглушение глубокое, сопор, кома умеренная, кома глубокая и кома терминальная.

Основным критерием определения уровня сознания служит характер ответа на афферентные стимулы разной интенсивности. Широко известна в мире шкала комы Глазго, в основе которой лежит балльная оценка функций: открывание глаз, моторные ответы, вербальные ответы. Общая сумма баллов по этим трем показателям: от 15 баллов – полностью сохраненное сознание до 3 баллов – наиболее глубокая кома [14].

Следующей физиологической функцией, необходимой для определения уровня поражения головного мозга, является дыхание. Респираторный контроль заключается в поддержании нормальных условий оксигенации и кислотно-щелочного равновесия. Он регулируется респираторными центрами, расположенными в ретикулярной формации каудальной части ствола мозга между средними отделами моста и границей продолговатого и спинного мозга. В неврологической практике дыхательные феномены имеют диагностическое значение. Дыхание Чейн – Стокса представляет собой периодическое дыхание, состоящее из сменяющихся фаз гиперпnoe и апноe. Является нейрогенным нарушением дыхания, обусловленным двусторонним повреждением структур мозга, расположенных в глубинных отделах полушарий головного мозга или в дienceфальной области, реже в верхних отделах моста. Важно отметить, что при супратенториальном расположении опухоли дыхание Чейн – Стокса является маркером транстенториального вклинения. Апнейстическое дыхание – терминальное расстройство дыхания, характеризующееся наличием апноe после длительного вдоха. Является топическим признаком, свидетельствующим о повреждении средних и каудальных отделов моста вблизи двигательного ядра тройничного нерва. Атактическое дыхание представляет собой терминальное расстройство дыхания, проявляющееся случайным чередованием глубоких и поверхностных вдохов, а также наличием нерегулярных пауз. Локализация очага в данном случае – в ретикулярной формации продолговатого мозга. Гаспинг характеризуется редким судорожным вдохом и коротким выдохом, после которого наступает длительная пауза, равная вдоху и выдоху. Характерно для повреждения продолговатого мозга [13].

Наличие зрачковых реакций на свет является дифференциальным признаком комы, вызванной структурными изменениями головного мозга. Кроме того, зрачковые нарушения позволяют определить топический уровень поражения.

Односторонний синдром Горнера в сочетании с ipsilaterальным ангиодромом является признаком очагового поражения гипоталамуса. Необходимо подчеркнуть важность определения поражения гипоталамуса в коме, поскольку синдром Горнера является клиническим признаком начинающегося транстенториального вклинения.

ПОГМ в области среднего мозга характеризуются четкими зрачковыми нарушениями. Так, дорсально расположенная опухоль тектальной и претектальной областей прерывает зрачковый рефлекс, но сохраняет реакцию

аккомодации: средние по величине (2,5–5 мм) зрачки круглой формы, не реагирующие на свет. Кроме того, фиксированные зрачки средней ширины нередко наблюдаются при повреждении среднего мозга в результате транстенториального вклиниения.

Повреждения глазодвигательных нервов между их ядрами и точками выхода из ствола мозга вызывают двусторонний паралич наружных мышц глаз и расширение зрачков, чем отличаются от периферического паралича, который чаще возникает с одной стороны.

ПОГМ покрышки моста прерывают нисходящие симпатические пути и приводят к двустороннему сужению зрачков («точечные зрачки»). Наиболее часто «точечные зрачки» встречаются при кровоизлияниях в мост [14].

При оценке положения глаз пациента в бессознательном состоянии следует помнить, что асимметричное нарушение глазодвигательных функций свидетельствует о структурном поражении головного мозга. Положение глазных яблок является индикатором состояния стволовых структур.

Окулоцефалический рефлекс представляет собой пассивный поворот головы в вертикальном или горизонтальном направлении, вызывающий содружественное отведение глаз в противоположном направлении (феномен «глаз и головы куклы»). Выпадение данного рефлекса свидетельствует о повреждении ствола мозга и ухудшении прогноза комы. Выпадение окуловестибулярного рефлекса (феномен «глаз куклы» при введении в наружный слуховой проход холодной воды) также говорит о повреждении ствола головного мозга.

Плавающие движения глазных яблок (синдром пинг-понга) – содружественное движение глазных яблок в одном направлении до крайнего положения, после паузы в 3 с они также вместе следуют обратно. Эпизодические движения глаз могут наблюдаться через каждые несколько секунд в течение часов или дней. Синдром пинг-понга встречается как при поражении структур ствола, так и при билатеральных полушарных и поражениях червя мозжечка.

Окулярный боббинг представляет собой «поплавковые движения глаз» в виде периодических быстрых отклонений глазных яблок вниз с последующим медленным возвращением в исходное положение. Наблюдаются при двустороннем поражении каудального отдела моста.

Окулярный диппинг является противоположным синдромом, проявляющимся медленным отклонением глазных яблок вниз с последующим стремительным движением вверх. Однако окулярный диппинг не является маркером поражения ствола, поскольку указывает на диффузное аноксическое поражение коры головного мозга [13].

Для коматозного состояния не характерно появление нистагма, т. к. его компенсаторная фаза зависит от взаимодействия окуловестибулярной системы и коры больших полушарий и исчезает при нарушении корковых влияний. Однако некоторые виды нистагма встречаются и в коме. Например, ретракционный нистагм, характеризующийся нерегулярными подергиваниями глазных яблок

внутрь орбиты, усиливающимися при попытке направить взор вверх. Данный феномен наблюдается при повреждениях в покрышке среднего мозга, чем объясняется нарушение тормозных влияний на него коры, в результате чего сокращаются все шесть глазных мышц при раздражении одной из них. Кроме того, у пациентов с поражением среднего мозга можно обнаружить конвергирующий нистагм, характеризующийся самопроизвольными медленными движениями типа дрейфа, прерываемыми быстрыми конвергентными толчками [13].

Особо следует выделить нарушение взора как следствие поражения надъядерных механизмов глазодвигательной системы. При полушарном нарушении поворота глазных яблок больной смотрит на здоровые руку и ногу («смотрит на очаг»). Однако при мостовом повреждении, охватывающем надъядерные глазодвигательные волокна ниже их перекреста, характерно содружественное отклонение глазных яблок в противоположную сторону («смотрит на парализованные конечности»).

Нарушения взора вверх развиваются при двустороннем повреждении медиальных продольных пучков, особенно если оно распространяется на соседние отделы ретикулярной формации мозгового ствола. Асимметричное расположение глазных яблок по вертикали свидетельствует о поражении ножки мозга или боковых отделов продолговатого мозга на стороне низко расположенного глаза [14].

Исследование двигательных функций при коматозных состояниях дает информацию, ценную для топической диагностики, а в некоторых наблюдениях может способствовать оценке течения заболевания. Например, хватательный рефлекс руки или стопы появляется при повреждении противоположной лобной доли и имеет локально-диагностическое значение. Для ПОГМ важно отметить декортиационную и десеребрационную ригидность. Декортиационная ригидность представляет собой сгибание рук и кистей при разгибании ног и внутренней ротации или флексии стоп больного. Этот феномен характерен для билатерального поражения полушарий с вовлечением кортико-спинальных трактов. Десеребрационная ригидность, напротив, характеризуется экстензией рук с разгибанием ног и флексией стоп пациента. В данном случае речь идет о поражении кортико-спинального тракта среднего мозга. Мышечная атония (отсутствие двигательной реакции) характерна для медуллопонтийных поражений ретикулярной формации [14].

ОБЩЕМОЗГОВЫЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ

Головная боль

Головная боль является распространенным симптомом опухолей головного мозга. В исследовании, проведенном в Удине (Италия), из 206 пациентов с опухолями головного мозга у 48% была головная боль [15].

Головная боль возникает вследствие повышения внутричерепного давления, растяжения твердой мозговой оболочки. Отмечается у 92% пациентов с субтенториальными и у 77% – с супратенториальными опухолями.

Характеризуется как глубокая, распирающая, нарастающая и приступообразная, сопровождается тошнотой и рвотой, не приносящей облегчения. При субтенториальной локализации интенсивность боли зависит от перемены положения головы, особенно при опухолях IV желудочка [9, 16].

Головная боль может носить очаговый характер, возникшая в связи с раздражением рецепторов черепных нервов (тройничного, языкоглоточного, блуждающего) в стенках вен, венозных синусов, прилегающих к ним оболочек, крупных оболочечных и мозговых артерий [9].

В США, в Университете Джорджа Вашингтона, было проведено ретроспективное когортное исследование, результатом которого было определение частоты постановки диагноза злокачественной опухоли головного мозга и выявление среднего времени до постановки диагноза в течение первого года после визита с первичной жалобой на головную боль ($n = 180\,623$). Пациенты были разделены на две когорты: обследованные с применением методов нейровизуализации в течение 30 дней после обращения в амбулаторное звено с жалобой на головную боль и не обследованные. Пациентам проводилась компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с использованием современной терминологии процедур (СРТ) и процедурных кодов ICD-9-СМ. Злокачественные опухоли головного мозга были выявлены у 0,22% пациентов (0,19–0,26%; $n = 178$) после обращения с головной болью. Общая частота злокачественных опухолей головного мозга составила 0,33% (0,28–0,39%; $n = 133$) для группы ранней нейровизуализации и 0,11% (0,08–0,15%; $n = 45$) для референтной группы ($p < 0,001$).

Среднее время до постановки диагноза после визита с жалобой на головную боль составило 8 (3–19) дней в группе ранней нейровизуализации и 72 (39–189) дня в референтной группе ($p < 0,001$) [17].

Рвота

Рвота возникает без предварительной тошноты, независимо от приема пищи или при перемене положения головы (при опухолях задней черепной ямки), зачастую сопровождается головой болью и не приносит облегчения. Следует дифференцировать со рвотой на высоте головокружения при синдроме Меньера [9, 16]. Если опухоль локализована в области IV желудочка или в мозжечке, то за счет прямого механического воздействия на рвотный центр рвота будет носить очаговый характер [9].

Синдром внутричерепной гипертензии

Синдром внутричерепной гипертензии обусловлен наличием объемного образования в полости черепа, элементами окклюзионной гидроцефалии и отеком головного мозга.

Согласно доктрине Монро – Келли необходимо соблюдение внутричерепного баланса мозговой ткани (85%), ликвора (7%) и крови (8%), что отражает нормальная величина внутричерепного давления – 7–15 мм рт. ст.

Появление церебральной опухоли приводит к их компенсаторному уменьшению, после чего наблюдается повышение внутричерепного давления и развитие дислокации мозга.

Синдром внутричерепной гипертензии представлен комплексом клинических признаков: головной болью, тошнотой, рвотой, психическими расстройствами, менингеальными симптомами, застойными изменениями на глазном дне, рентгенологическими изменениями на краинограммах (усиление сосудистого рисунка, пальцевые давления, остеопороз спинки турецкого седла) [9, 16].

Застойные диски зрительных нервов

Застойные диски зрительных нервов являются следствием внутричерепной гипертензии и выявляются в 50% случаев в относительно поздние сроки. Наряду с этим иногда, особенно у детей, застой на глазном дне может выявляться как дебютный симптом. Повышение внутричерепного давления обусловливает набухание ткани зрительного нерва и сетчатки глаза, что проявляется периодическим возникновением пелены или мельканием «мушек» перед глазами, особенно в ранние часы. Исходом является вторичная атрофия зрительного нерва [16].

Эпилептический синдром

Проблема эпилептического синдрома рассматривается достаточно широко: наблюдение эпилептических пароксизмов в клинике при церебральных опухолях встречается у 50% пациентов, однако взаимоотношения новообразований на разных стадиях роста с частотой возникновения и характеристиками эпиприпадков изучены недостаточно. Еще менее исследованы механизмы, вызывающие припадки при прогрессировании опухолей головного мозга, которые отмечаются у 22–30,2% больных с опухолями головного мозга, в основном супратенториальной локализации [18]. Чаще всего эпиприпадки наблюдаются при астроцитомах, реже – при менингиомах. В качестве первого проявления онкологического поражения головного мозга эпиприпадки наблюдаются в 36,7% случаев. При растущих глиальных опухолях первым и единственным симптомом болезни оказываются эпилептические припадки. Наибольший риск развития приступов отмечен при медленнорастущих глиомах низкой степени злокачественности (75–90%) и анатомических глиомах (65–70 %), в то время как при быстрорастущих опухолях (gliомы IV степени злокачественности) эпилептические припадки наблюдаются лишь у 29–37% больных [19].

Для более полной характеристики рассматриваемого вопроса изучена работа М.В. Мухачевой [18], в которой определяют клинические особенности эпилептического синдрома у больных с опухолями головного мозга. Согласно исследованию, в которое были включены 104 больных с опухолями головного мозга супратенториальной локализации, комплексно обследованных в клинике, эпилептические припадки отмечены в 46,2% наблюдений (48 человек). Характеристика эпилептиче-

ских припадков зависела от гистологической картины новообразования.

Головокружение

Головокружение чаще является общемозговым симптомом при внутричерепной гипертензии вследствие развития застойных явлений в лабиринте и повышения давления эндолимфы в полукружных каналах. Немаловажное значение имеет фактор интоксикации, особенно при злокачественных опухолях.

Системное головокружение ввиду локализации опухолевого процесса в мозжечке, вестибулокохлеарном нерве, области моста и IV желудочка может выступать как ранний симптом, проявляясь в виде ощущения вращения окружающих предметов и собственного тела или чувства «проваливания» [9].

ОЧАГОВЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Анизорефлексии глубоких рефлексов

Ранняя пирамидная симптоматика выявляется в 62% случаев, у остальных пациентов очаговые симптомы развиваются по механизму вторичных очаговых симптомов («по соседству», реже – «на отдалении») [9].

Сенсорные расстройства

Топико-диагностическое значение придается нарушениям суставно-мышечного чувства, которые практически всегда выступают как первично-очаговые, очень редко – как симптомы «по соседству» и почти никогда – как симптомы «на отдалении» [16].

Изменения полей зрения

Локализация опухоли в области хиазмы или зрительного тракта проявляется в первом случае гетеронимной гемианопсией (практически всегда бitemporальной, иногда – биназальной), во втором – гомонимной. У 64% больных с изменениями полей зрения хиазмальный синдром развивается по механизму воздействия «по соседству» при опухолях селлярной области, у остальных – по механизму воздействия «на отдалении» [16].

НАРУШЕНИЯ ПСИХИЧЕСКОЙ СФЕРЫ И ЛИЧНОСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

По данным Американской ассоциации опухолей головного мозга, наиболее часто поражается лобная доля (около 22%), в частности, префронтальная кора.

Карл Клейст (1934 г.) описал синдром псевдодепрессии – состояние, характеризующееся безразличием, апатией, вялостью, снижением спонтанности, сексуального интереса, выраженной эмоций, неспособностью предвосхищать (псевдодепрессивная личность).

Синдром псевдодепрессии встречается при опухолях префронтальной коры. А.Р. Лурия в 1969 г. описал анато-абулический синдром, характеризующийся выраженной пассивностью, инерцией и бездействием в результате обширных и двусторонних лобных поражений.

Клейст также обнаружил, что у пациентов с орбитальными лобными поражениями может проявляться ребяческое шутливое поведение и нестабильное настроение.

По мнению Д. Блюмера и Д.Ф. Бенсона, различают два синдрома лобной доли:

- псевдодепрессия, характеризующаяся апатией, безразличием, медлительностью и снижением склонности к разговору;
- псевдопсихопатический или псевдоманиакальный синдром, характеризующийся смелостью, эйфорией и болтливой речью.

Псевдодепрессия очень напоминает синдром психомоторной бедности, наблюдаемый при шизофрении, в то время как псевдоманиакальный синдром напоминает синдром дезорганизации.

Существует противоречие относительно расположения в лобной доле поражений, которые могут вызывать эти два лобных синдрома. В соответствии с данными клинических исследований К. Клейста, Д. Блюмер и Д.Ф. Бенсон предполагают, что псевдодепрессия возникает из-за поражений дорсальной лобной доли, тогда как орбитальные поражения приводят к псевдоманиакальному синдрому [20].

В исследовании П.Н. Власова на базе НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко изучены особенности и распространенность феномена дежавю у пациентов с опухолями головного мозга ($n = 197$). Выявлено, что наиболее часто феномен дежавю встречается при астроцитомах правой височной доли, сочетается с генерализованными припадками и обонятельными галлюцинациями. Особенностями этого феномена при опухолях головного мозга являются: частота (несколько раз в день), длительность (несколько минут), он сопровождается отрицательной эмоциональной окраской и наличием страха [21].

Нарушение речи

Афазия является редким очаговым симптомом при опухолях головного мозга, как правило, первично очаговым. Характер и степень афатических нарушений зависят главным образом от степени разрушения новообразованием центров Брука и Вернике и от его гистологических свойств. При опухолях мозга афазия обнаружена у 9% пациентов [9].

Глазодвигательные нарушения

Для опухолей головного мозга характерны параличи и парезы III, IV и VI черепных нервов, параличи и парезы взора, нистагм. Воздействие на ядро, корешки или ствол III, IV и VI нервов приводит к параличу или парезу наружных мышц глаза. Следует отметить наиболее частое наличие анизокории, изменений диаметра зрачка и расстройства зрачковых реакций [9].

Мозжечковые симптомы и синдромы

Опухоли мозжечка расположены в непосредственной близости от ликворосодержащих пространств, тем самым создается хорошее условие для развития компенсаторных механизмов головного мозга, с чем связано позднее клиническое проявление [16].

Синдром червя мозжечка (или синдром средней линии)

представляет собой совокупность статокинетических симптомов (нарушение равновесия, невозможность сохранения вертикального положения при отсутствии парезов и параличей конечностей) и выраженной симметричной мышечной гипотонии или атонии, а также наличия крупноразмащистого горизонтального, вертикального или роторного нистагма и скандированной речи [9].

Синдром полушиария мозжечка представлен гомолатеральной мышечной гипотонией и атонией, гомолатеральной кинетической (динамической) атаксией, сочетающимися с интенционным дрожанием, асинергией, дисметрией и адиадохокинезом [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные в настоящей статье клинико-неврологические симптомы ПОГМ могут служить диагностическим руководством для клинической работы неврологов и онкологов. Знание специфики клинической картины значительно повысит онкологическую настороженность, что обусловит раннюю диагностику и своевременное лечение ПОГМ, будет способствовать улучшению качества жизни и увеличению ее продолжительности.



Поступила / Received 02.09.2019

Отрецензирована / Review 13.09.2019

Принята в печать / Accepted 30.09.2019

Список литературы

- Quinn T, Ostrom M.A., Gittleman H. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neurooncology*. 2018;20(4):1-86. doi: 10.1093/neuonc/noy171.
- ECIS. *Estimates of cancer incidence and mortality in 2018*. European commission. September 21, 2018. Available at: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?0-0\\$1-All\\$2-All\\$4-1,\\$2-3-44\\$6-0,14\\$5-2008,2008\\$7-7\\$CEstByCountry\\$X0_8-35X0_19-AE28E\\$X0_20-No\\$CEstRelative\\$X1_8-3\\$X1_9-AE28E\\$CEstByCountryTable\\$X2_19-AE28E](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?0-0$1-All$2-All$4-1,$2-3-44$6-0,14$5-2008,2008$7-7$CEstByCountry$X0_8-35X0_19-AE28E$X0_20-No$CEstRelative$X1_8-3$X1_9-AE28E$CEstByCountryTable$X2_19-AE28E).
- Quinn T, Ostrom M.A., Gittleman H. eds. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neurooncology*. 2015;17(4):1-62. doi: 10.1093/neuonc/nov189.
- Насхледашвили Д.Р., Бекяшев А.Х., Карабахан В.Б., Алешин В.А., Фу Р.Г., Белов Д.М., Чмутин Е.Г. Роль темозоломида в лечении глиобластомы головного мозга. *Опухоли головы и шеи*. 2011;(2):34-35. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16542739>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Когония Л.М. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями САО и СЗАО Москвы (в сравнении с Россией и Москвой). *Социальные аспекты здоровья населения*. 2012;3(25):5. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/408/30/>
- Мерабишвили В.М., Дзченк A.А., Вальков М.Ю. Анализ выживаемости больных злокачественными новообразованиями головного мозга в Санкт-Петербурге и Архангельской области. *Вопросы онкологии*. 2014;60(2):34-42. doi: 10.18722/VO201460234-42.
- Балазин-Парфенов И.В., Балазин В.А., Шелякина Т.В., Тарнопольская О.В. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в Ростовской области за 2010–2015 годы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(3):15-20. Режим доступа: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:VtV4O23Vy0YJ:https://ksma.elpub.ru/jour/article/download/512/513+&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ru&client=safari>.
- Сорокин Ю.Н., Усатов С.А., Коваленко А.П. Симптомы ранних клинических проявлений новообразований головного мозга. *Медицина неотложных состояний*. 2013;(5):29-34. Режим доступа: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:VtV4O23Vy0YJ:https://ksma.elpub.ru/jour/article/download/512/513+&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ru&client=safari>.
- Носов Г.А., Зенкина Т.А., Рыжкина Е.И. К вопросу ранней диагностики опухолей головного мозга. *Российский журнал боли*. 2018;(2):160-161. Режим доступа: <https://apollo-vostok.ru/russian-Journal-of-Pain/56%2018.pdf>.
- Ijzerman-Korevaar M., Snijders T.J., de Graeff A., Teunissen S.C.C., de Vos F.F. Prevalence of symptoms in glioma patients throughout the disease trajectory: a systematic review. *Journal of NeuroOncology*. 2018;140:485–496. doi: 10.1007/s11060-018-03015-9.
- Ковальzon B. Ретикулярная восходящая активирующая система: третий пересмотр. *Наука и инновации*. 2017;(12):9-15. Режим доступа: <http://innosfera.by/node/4385>.
- Plum F., Posner J.B., Saper C.B., Schiff N.D. *Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma*. Oxford University Press; 2007. Available at: <https://medicinainternaelsalvador.com/wp-content/uploads/2018/10/Plum-and-Posners-Diagnosis-of-Stupor-and-Coma.pdf>.
- Голубев В.Л. Неврологические аспекты коматозных состояний. *Лечение заболеваний нервной системы*. 2013;(1):3-15. Режим доступа: <http://centrem-lnr.su/media/books/LZNS.pdf>.
- Kurth T., Buring J.E., Rist PM. Headache, migraine and risk of brain tumors in women: prospective cohort study. *The Journal of Headache and Pain*. 2015;16(1):17. doi: 10.1186/s10194-015-0501-0.
- Шанько Ю.Г., Алексевич Ю.Б., Тельцов Г.В. Общие вопросы диагностики и лечения опухолей головного мозга. *Военная медицина*. 2010;(3):28-32. Режим доступа: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/4595>.
- Carey M.R., Callaghan B.C., Kerber K.A., Skolarus L. E., Burke J.F. Impact of early headache neuroimaging on time to malignant brain tumor diagnosis: A retrospective cohort study. *PLOS ONE*. 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0211599.
- Мухачева М.В., Бейн Б.Н., Шишикина Е.С. Клинические особенности эпилептического синдрома у больных с опухолями головного мозга. *Медицинский альманах*. 2016;(5):154-158. doi: 10.21145/2499-9954-2016-5-154-158.
- Власов П.Н., Червяков А.В., Ураков С.В., Лукшина А.А. Дереализационные расстройства при объемных образованиях головного мозга в структуре эпилептических припадков. *Фарматека*. 2011;(8):74-79. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8133>.
- Chirchiglia D., Chirchiglia P., Gallelli L. Psychopathology Of Brain Frontal Lobe Tumors: When The Neurosurgery Meets Psychiatry. *Journal of Spine and Neuroscience*. 2017;1(1):1-3. Available at: <https://openaccesspub.org/jsn/article/461>.
- Власов П.Н., Червяков А.В., Ураков А.А., Лукшина А.А. Диагностическое значение феномена дезавю в клинике опухолей головного мозга. *Анналы неврологии*. 2011;5(3):26-31. Режим доступа: <http://www.annaly-neurologii.ru/Tom5-3-2011p.pdf>.

References

- Quinn T, Ostrom M.A., Gittleman H. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neurooncology*. 2018;20(4):1-86. doi: 10.1093/neuonc/noy171.
- ECIS. *Estimates of cancer incidence and mortality in 2018*. European commission. September 21, 2018. Available at: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?0-0\\$1-All\\$2-All\\$4-1,\\$2-3-44\\$6-0,14\\$5-2008,2008\\$7-7\\$CEstByCountry\\$X0_8-35X0_19-AE28E\\$CEstByCountryTable\\$X2_19-AE28E](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?0-0$1-All$2-All$4-1,$2-3-44$6-0,14$5-2008,2008$7-7$CEstByCountry$X0_8-35X0_19-AE28E$CEstByCountryTable$X2_19-AE28E).
- Quinn T, Ostrom M.A., Gittleman H. eds. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008–2012.

- Neurooncology.* 2015;17(4):1-62. doi: 10.1093/neuonc/nov189.
4. Naskhletashvili D.R., Bekyashv A.Kh., Karakhan V.B., Aleshin V.A., Fu R.G., Belov D.M., Chmutin E.G. Role of temozolomide in the treatment of glioblastomas. *Opukholi galovy i shei = Head and Neck Tumors* (HNT). 2011;(2):34-35. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16542739>.
 5. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). *Cancer statistics in Russia in 2017*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute - filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2018. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
 6. Kogoniya L.M. Survey of cancers morbidity in the Northern and North-Western administrative districts of Moscow in comparison with all-Moscow and all-Russian values. *Sotsial'nye aspect yzdror'ya naseleniya = Social aspects of population health.* 2012;3(25):5. (In Russ.) Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/408/30/>
 7. Merabishvili V.M., Dyachenko A.A., Val'kov M. Yu. Analysis of survival of patients with malignant brain tumors in St. Petersburg and Arkhangelsk region. *Voprosy onkologii = Problems in oncology.* 2014;60(2):34-42. (in Russ.) doi: 10.18722/VO201460234-42.
 8. Balazin-Parfenov I.V., Balazyan V.A., Shelyakina T.V., Tarnopol'skaya O.V. The epidemiology of the primary brain tumors in Rostov region in 2010-2015. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2016;3:15-20. (In Russ.) Available at: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:VtV4O23VY0YJ:https://ksma.elpub.ru/>
 9. Sorokin Yu.N., Usatov S.A., Kovalenko A.P. Early Clinical Presentation of Brain Tumors. *Medicina neotlozhnyh sostoyaniy = Emergency medicine.* 2013;(5):29-34. (In Russ.) Available at: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:VtV4O23VY0YJ:https://ksma.elpub.ru/jour/article/download/512/513+&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ru&client=safari>.
 10. Nosov G.A., Zenkina T.A., Ryzhkina E.I. To the issue of early diagnosis of brain tumors. *Rossijskij zhurnal boli = Russian Association for the Study of Pain.* 2018;(2):160-161 (In Russ.) Available at: <https://apollo-vostok.ru/russian-Journal-of-Pain/56%2018.pdf>.
 11. Ijzerman-Korevaar M., Snijders T.J., de Graeff A., Teunissen S.C.C., de Vos F.F. Prevalence of symptoms in glioma patients throughout the disease trajectory: a systematic review. *Journal of NeuroOncology.* 2018;140:485-496. doi: 10.1007/s11060-018-03015-9.
 12. Kovalzon V. Reticular upward activating system: third revision. *Nauka i innovacii = Science and innovation.* 2017;(12):9-15. (In Russ.) Available at: <http://innosfera.by/node/4385>.
 13. Plum F., Posner J.B., Saper C.B., Schiff N.D. *Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma.* Oxford University Press; 2007. Available at: <https://medicinainternaelsalvador.com/wp-content/uploads/2018/10/Plum-and-Posners-Diagnosis-of-Stupor-and-Coma.pdf>.
 14. Golubev V.L. Neurological aspects of coma. *Lechenie zabolevanij nervnoj sistemy = Treatment of diseases of the nervous system.* 2013;(1):3-15. (In Russ.) Available at: <http://centrem-p-lnr.su/media/books/LZNS.pdf>.
 15. Kurth T., Buring J.E., Rist P.M. Headache, migraine and risk of brain tumors in women: prospective cohort study. *The Journal of Headache and Pain.* 2015;16(1):17. doi: 10.1186/s10194-015-0501-0.
 16. Shan'ko Yu.G., Alekshevich Yu.B., Tel'tsov G.V. General issues of diagnosis and treatment of brain tumors. *Voenay ameditsina = Military medicine.* 2010;3:28-32. (In Russ.) Available at: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/4595>.
 17. Carey M.R., Callaghan B.C., Kerber K.A., Skolarus L. E., Burke J.F. Impact of early headache neuroimaging on time to malignant brain tumor diagnosis: A retrospective cohort study. *PLOS ONE.* 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0211599.
 18. Mukhacheva M.V., Bein B.N., Shishikina E.S. Clinical peculiarities of epileptic syndrome in patients with brain tumors. *Meditinskii al'manakh = Medical Almanac.* 2016;(5):154-158. (In Russ.) doi: 10.21145/2499-9954-2016-5-154-158.
 19. Vlasov P.N., Chernyakov A.V., Urakov S.V., Lukshina A.A. Dear implementation disorders in epilepsy. *Farmateka = Farmateka.* 2011;(8):74-79. (In Russ.) Available at: <https://farmateka.ru/ru/archive/article/8133>.
 20. Chirchiglia D., Chirchiglia P., Gallelli L. Psychopathology Of Brain Frontal Lobe Tumors: When The Neurosurgery Meets Psychiatry. *Journal of Spine and Neuroscience.* 2017;1(1):1-3. Available at: <https://openaccesspub.org/jsn/article/461>.
 21. Vlasov P.N., Chernyakov A.V., Urakov A.A., Lukshina A.A. Diagnostic value of the déjà vu phenomenon in the clinical picture of glial brain tumors. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2011;5(3):26-31. (In Russ.) Available at: <http://www.annaly-neurologii.ru/Tom5-3-2011p.pdf>.

Информация об авторах:

Ашхацава Тура Игоревна, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: doctor.turna@bk.ru

Татаринова Марина Юрьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: nevrolog.marinay@gmail.com

Когония Лали Михайловна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимировского»: 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1; e-mail: lali51@yandex.ru

Насхлеташвили Давид Романович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: nas-david@yandex.ru

Information about the authors:

Turna I. Ashkhatsava, Postgraduate Student, Chair for Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova st., Moscow 117997, Russia; e-mail: doctor.turna@bk.ru

Marina Yu. Tatarinova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; e-mail: nevrolog.marinay@gmail.com

Lali M. Kogoniya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «M.F. Vladimirsly Moscow Regional Research Clinical Institute»; Bldg. 1, 61/2 Schepkina St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: lali51@yandex.ru

David R. Naskhletashvili, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: nas-david@yandex.ru